

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado y controlado, pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (por ejemplo, estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

La testosterona mejora la función sexual en mujeres que no están tomando estrógenos

Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med 2008; 359: 2005-2017.

DAVIS SR, MOREAU M, KROLL R, ET AL, FOR THE APHRODITE STUDY TEAM

Nivel de Evidencia: I

La terapia con un parche de testosterona colocada en el abdomen y liberando 300 ug diarios da algunos beneficios en mujeres posmenopáusicas con desorden de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en quienes no están usando terapia estrogénica (TE) o terapia de estrógenos más progestinas (TEP), de acuerdo con este estudio randomizado doble ciego controlado con placebo. La fase III del estudio Research Study of Female Sexual Dysfunction of Women on Testosterone without Estrogen se inició para determinar la eficacia y seguridad de los parches de testosterona en mujeres posmenopáusicas quienes no recibían estrógenos y estuvieran sufriendo de HSDD e incluyó mujeres de 65 centros en los Estados Unidos, Canadá, Australia, el Reino Unido y Suecia. El estudio se hizo por 52 semanas e incluyó a 814 mujeres posmenopáusicas sanas (entre 20 y 70 años) quienes se asignaron por randomización a recibir un parche que libera 150 ug o 300 ug de testosterona por día o placebo.

Las participantes se vieron al inicio y luego cada 6, 12, 24, 36 y 52 semanas. La eficacia se midió a través de la respuesta de las mujeres en actividad sexual por 24 semanas y sus puntajes en la escala Profile of Female Sexual Function and a Personal.

Distress que fueron completados basalmente y a las semanas 12 y 24. Los eventos adversos fueron medidos en cada visita a través de las 52 semanas. Algunas mujeres continuaron el tratamiento por un segundo año para dar datos adicionales de seguridad. El objetivo primario fue el cambio en la semana 24 en la frecuencia de episodios de satisfacción sexual en un periodo de cuatro semanas.

Los puntajes basales para frecuencia y eventos de satisfacción sexual y dolor fueron similares en ambos grupos. A la semana 24, el aumento en la frecuencia y los eventos satisfactorios en cuatro semanas fue significativamente mayor en el grupo con el parche de 300 ug/día, con un aumento de 2.1 episodios frente a 0.7 episodios para el placebo; $p < 0.001$. Hubo un aumento en episodios satisfactorios de 1.2 en cuatro semanas para el grupo con 150 ug/día de testosterona. Ambos grupos recibiendo testosterona, tenían un aumento significativo del puntaje de deseo sexual y disminuyó el puntaje de dolor en la semana 24; la incidencia global de eventos adversos entre los grupos fue similar, con incidencia de eventos androgénicos en mamas con un puntaje alto en el grupo de 300 ug/día, principalmente el aumento del crecimiento del vello. Hubo cáncer de mama en tres mujeres en el grupo de testosterona en la semana 52 y en

una mujer que recibía adicionalmente hormona en la fase de extensión.

Comentario. Estudios clínicos anteriores (típicamente los últimos tres a seis meses) con testosterona exógena han sido bien hechos. La mayoría de los estudios muestran una modesta mejoría en el deseo, la respuesta sexual y la frecuencia de orgasmo como también en el número de episodios de satisfacción sexual (un objetivo requerido por la Food and Drug Administration [FDA] como evidencia de eficacia).

La corta duración de esos estudios se preocupó por el potencial de efectos adversos serios. Los estudios se han restringido a mujeres posmenopáusicas tomando TE o TEP.

Aquí Davis y col. prueban la terapia de testosterona en mujeres posmenopáusicas presumiblemente deficientes de estrógenos, durante dos años. La eficacia se mostró en mujeres con menopausia natural pero no en aquellas con menopausia quirúrgica (probablemente por la falta de poder estadístico).

Es razonable preguntar si el aumento absoluto de los episodios de satisfacción sexual de 2.1 por mes (1.4 más eventos por mes que en el grupo placebo) fue de valor. El artículo no indica si a las mujeres se les preguntó si esto fue importante o significativo para ellas. Los datos sugieren que probablemente sí. El promedio de esos episodios casi doblaron en el grupo de dosis alta (84% frente a 28% para placebo).

Todas las pacientes tuvieron reacción en el sitio de aplicación (49.5%-52.8%, lo cual es alto) y varios eventos androgénicos (acné, alopecia, cambios en la voz) en menos del 8% en cada grupo. Un poco más de la mitad completaron las 52 semanas. Las razones para el abandono estaban bien explicadas. Su aumento de vello indeseable fue significativamente más común con 300 ug/día de testosterona (19.9% frente a 10.5% en el grupo placebo).

Preocupante los cuatro casos de cáncer de mama. En los grupos recibiendo testosterona incluyendo un caso detectado tres meses más tarde después de terminado el período de extensión, frente a cero en el grupo placebo. Esto podría ser debido al azar, y aun así es preocupante y no debe ser ignorado. Los hallazgos

sugieren la necesidad de ser cuidadosos hasta que hayamos entendido acerca de los posibles vínculos de la testosterona con el cáncer de mama y hasta que seamos mejores en predecir cuáles pacientes pueden tener más efectos negativos.

La testosterona transdérmica está disponible en Europa para el uso en mujeres con posmenopausia quirúrgica quienes tienen síntomas persistentes de HSDD a pesar de una terapia TE adecuada. Sin embargo, la FDA en los EUA está preocupada por los potenciales efectos adversos a largo plazo. El riesgo de cáncer de mama y la acción detrimental en la fisiología de la lipoproteínas con riesgo cardiovascular no conocido, como también los efectos secundarios androgénicos (bien documentados aquí), han sido los mayores problemas. El reporte del perfil de los lípidos en este estudio aún no es definitivo. La concentración de lipoproteínas pequeñas y densas es el mejor predictor de eventos, pero no se midieron. La industria farmacéutica financió y analizó este estudio multicéntrico.

Debido a la falta de aprobación de los parches de testosterona en los EUA para mujeres, compuestos preparados en las farmacias para testosterona transdérmica se prescriben a menudo. Si esta opción es escogida, se recomienda imperativamente una total descripción y documentación de los productos de no marca acerca de los riesgos conocidos y no conocidos. Con la preocupación del cáncer de mama y la necesidad de estudios con mayor número de mujeres reclutadas para responder esta preocupación, es recomendable que la FDA continúe siendo muy conservadora sobre este tema.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH
Professor of Reproductive Endocrinology
Adjunct Professor of Biostatistics and
Epidemiology
Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)
Oklahoma University Health Sciences Center
Oklahoma City, OK
Member, NAMS Professional Education
Committee
Credentialed NAMS Menopause Practitioner