

Salud Sexual en la Mujer Mayor

Dr. Oscar González Campos

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina Universidad de Chile





Objetivos

- ♥ Las recomendaciones terapéuticas en esta conferencia se restringen a mujeres con menopausia espontánea o quirúrgica.
 - ♥ La discusión se limita a las terapias de prescripción disponibles.
 - ♥ Hay datos alentadores de eficacia de la DHEA en mujeres con insuficiencia suprarrenal, pero no hay datos adecuados para establecer eficacia en mujeres postmenopáusicas sanas.
-



Los andrógenos y precursores de andrógenos clínicamente importantes son:

1. Testosterona
2. Dihidrotestosterona: DHT (5α -dihidrotestosterona)
3. Androstenediona
4. Dehidroepiandrosterona: DHEA
5. Sulfato de dehidroepiandrosterona: (DHEAS)





Los andrógenos y precursores de andrógenos clínicamente importantes son:

1. Testosterona
2. Dihidrotestosterona: DHT (5α -dihidrotestosterona)
3. Androstenediona
4. Dehidroepiandrosterona: DHEA
5. Sulfato de dehidroepiandrosterona: (DHEAS)



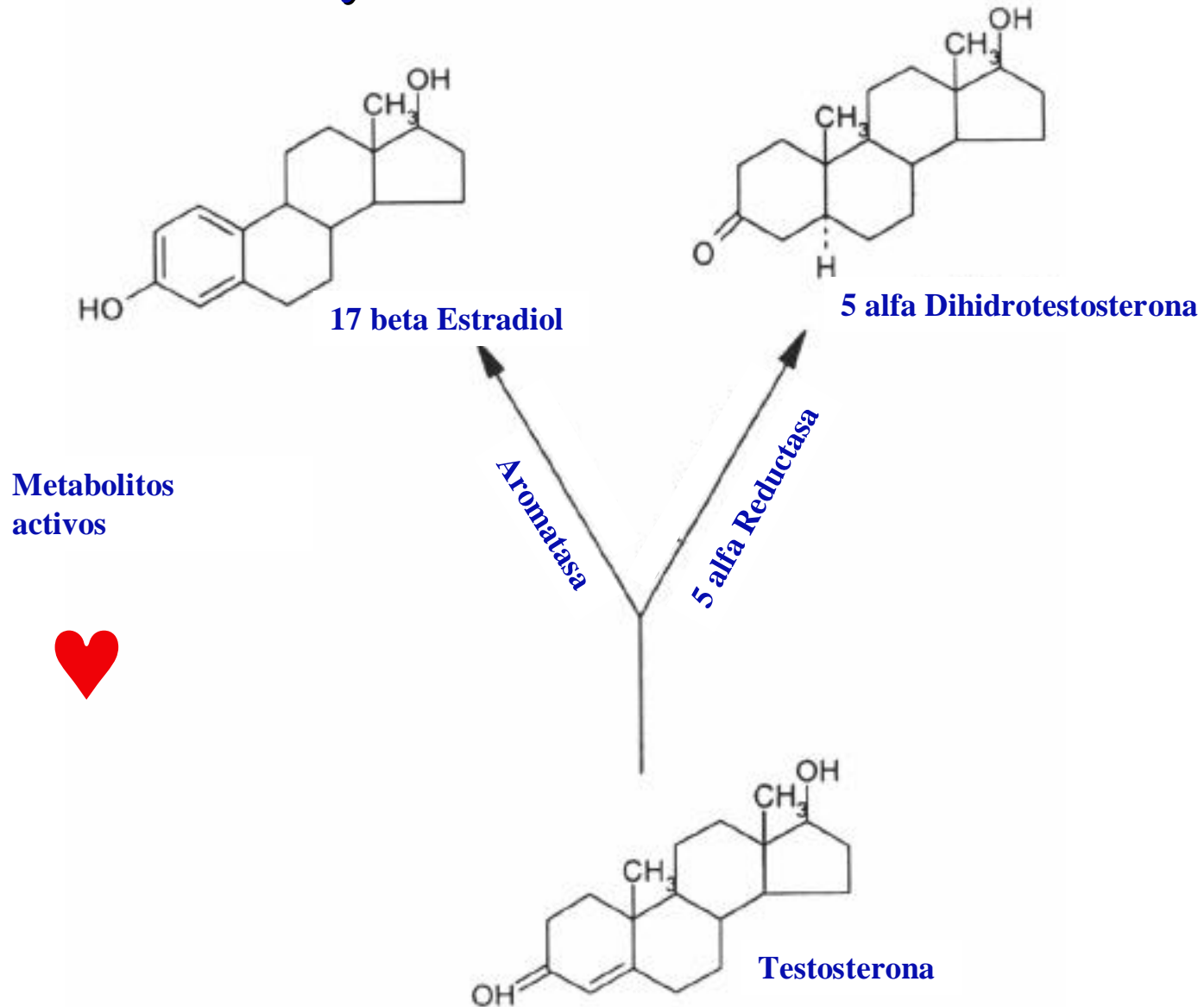


Universidad de Chile
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Unidad de Ginecoendocrinología del Climaterio
Hospital Clínico





Conversión y Metabolismo de la Testosterona

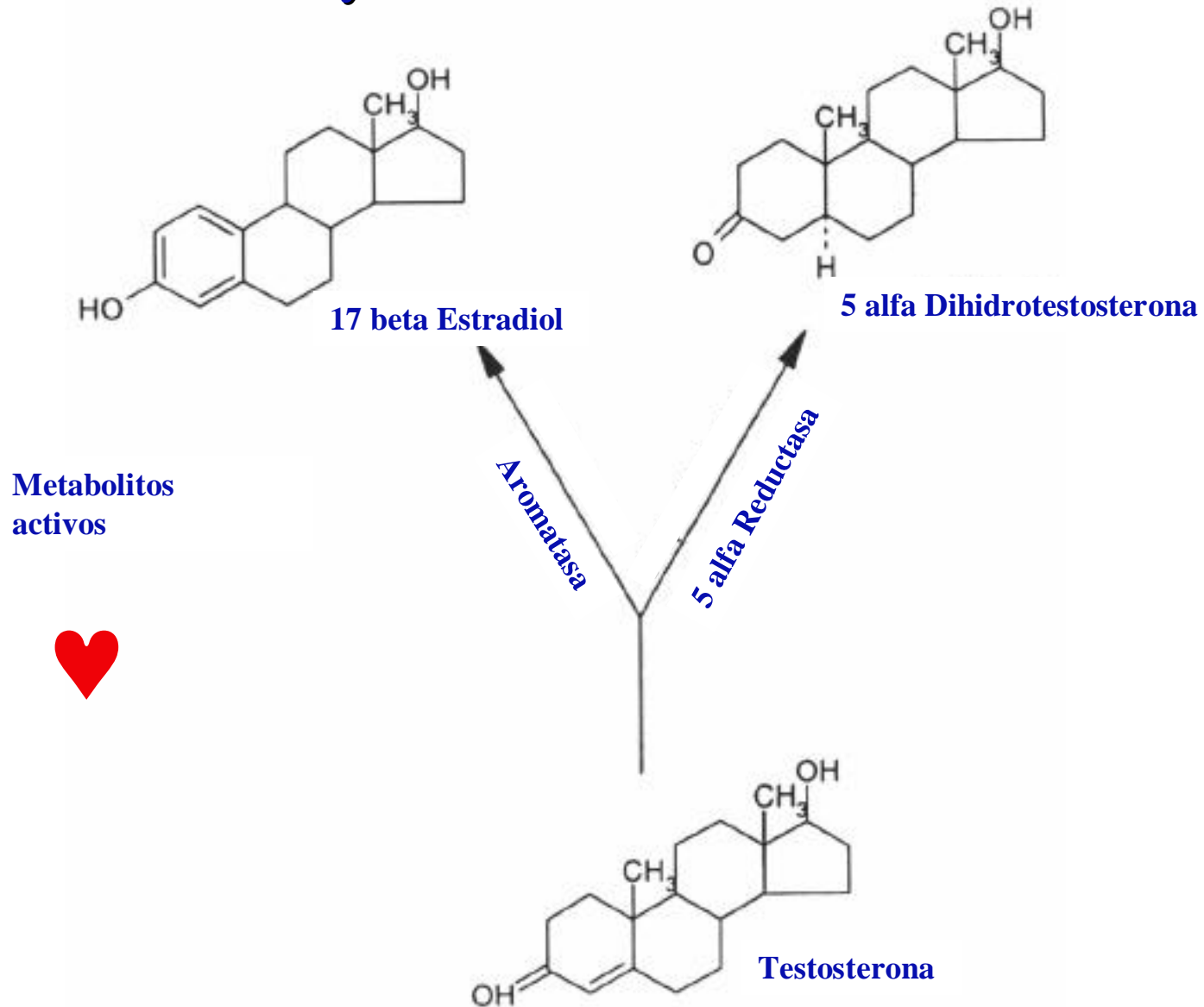




Retrato de Julia Pastrana
(1834-1860)



Conversión y Metabolismo de la Testosterona





Fisiología

- ♥ Cerca de un 50% de la testosterona circulante, proviene de los ovarios.
- ♥ En las mujeres fértiles, a cualquier edad, los niveles de testosterona total no difieren significativamente en ninguna etapa del ciclo.
- ♥ En la mitad del ciclo, las mujeres fértiles tienen una elevación característica de los niveles de testosterona libre y androstenediona.
- ♥ La concentración media de testosterona plasmática, disminuye con la edad en las mujeres premenopáusicas normales.



Fisiología

- ♥ En la sangre, sólo el 1% al 2% de la testosterona, circula como testosterona libre.
 - ♥ Los factores que disminuyen los niveles de la SHBG, obesidad, hipotiroidismo, hipoestrogenismo, aumentan los niveles de testosterona libre.
 - ♥ Las mujeres mayores (después de los 43 años), no presentan el aumento característico de testosterona libre y androstenediona, de las mujeres jóvenes a mitad del ciclo.
-

Mushayandevbu T, Castracane VD, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. Fertil Steril 1996;65:721-723.



Fisiología

- ♥ Una mujer de 43 años tiene aproximadamente la mitad de los niveles de testosterona, que una mujer de 20 años.
 - ♥ Las mujeres postmenopáusicas tienen niveles más bajos de testosterona que las mujeres premenopáusicas.
 - ♥ La disminución es muy gradual; y se produce por la declinación de la función ovárica y adrenal del envejecimiento.
-

Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1429-1430.



Fisiología

♥ La menopausia natural en sí, no está asociada con un cambio significativo de los niveles circulantes de testosterona.

♥ La ooforectomía bilateral –incluso después de la menopausia- disminuye significativamente los niveles de testosterona.

Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1974; 118:793-798.



Condiciones que disminuyen los niveles de testosterona en mujeres

| | |
|--|---|
| Edad avanzada | El envejecimiento natural ovárico y adrenal disminuye la testosterona y sus precursores: DHEA y androstenediona. |
| Ooforectomía bilateral | La ooforectomía bilateral disminuye los niveles de testosterona hasta en un 50%. |
| Insuficiencia hipotálamo/ hipofisaria/suprarrenal | El hipopituitarismo de cualquier causa, incluyendo el síndrome de Sheehan; y la insuficiencia suprarrenal, incluyendo la enfermedad de Addison. |
| Terapia con estrógenos orales o con corticoides | La inhibición de los niveles de LH o CTH con estrógenos o corticoides, disminuyen los niveles de testosterona. Además aumenta la SHBG con los estrógenos orales. |
| Hipertiroidismo | Tanto el hipertiroidismo o los niveles excesivos de levotiroxina aumentan la SHBG, disminuyendo la testosterona libre. |
| Enfermedades consuntivas | Disminuyen la testosterona y sus precursores: anorexia nervosa, depresión, cáncer avanzado, quemaduras, SIDA. |

NAMS Board of Trustees. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2005;12(5): 497-511.



Universidad de Chile
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Unidad de Ginecoendocrinología del Climaterio
Hospital Clínico





Universidad de Chile
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Unidad de Ginecoendocrinología del Climaterio
Hospital Clínico

Estudios

Testosterona y efectos androgénicos





Retrato de Jane Barnell
(1874)



Diferentes esquemas con testosterona

♥ Henry Burger et al, en un estudio de 24 semanas en mujeres con menopausia (espontánea o quirúrgica), compararon implantes de testosterona 100 mg/estradiol 40 mg con estradiol 40 mg solo.

♥ Desde las 6 semanas, se observaron mejorías importantes en las mujeres tratadas con testosterona /estradiol en cuanto a su libido, disposición y respuesta orgásmica, lo que se mantuvo durante todo el estudio.



Diferentes esquemas con testosterona

Davis SR et al con implantes de testosterona 50 mg; Sarrel P y otro de Lobo R et al, ambos con estrógenos esterificados/metiltestosterona por vía oral; Shifren JL et al y otro de Braunstein GD et al, Buster JE et al, todos con parches de testosterona de 150 ó 300 µg/día en mujeres con estrógenos orales; en resumen encontraron:

- ♥ las pacientes mejoraron significativamente el deseo y satisfacción sexual comparado con las mediciones de línea base, incluyendo actividad sexual y orgasmo
- ♥ aumentaron significativamente los niveles y frecuencia del interés o deseo sexual comparado con las que recibieron el estrógeno solo.
- ♥ la dosis de 300 µg/día aumentó significativamente la apetencia sexual y la frecuencia de actividad sexual satisfactoria.
- ♥ la testosterona no solo mejoró significativamente el deseo sexual, además disminuyó la angustia personal.

Sarrel P, Dobay B, Wiita B. J Reprod Med 1998; 43: 847-856.

Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, van der Hoop RG. Fertil Steril 2003;79:1341-1352.

Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. N Engl J Med 2000;343:682-688.

Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M et al. Arch Intern Med 2005;165:1582-1589.

Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al. Obstet Gynecol 2005;105:944-952.



Evidencia actual de la terapia con testosterona

♥ Existe evidencia concordante en cuanto a que agregar testosterona a la terapia con estrógenos, tiene un positivo efecto en la función sexual de las mujeres postmenopáusicas, observándose principalmente un aumento de la libido.

♥ Los datos no son suficientes para recomendar el uso terapéutico de la testosterona en cualquier otra indicación.



Evidencia actual de la terapia con testosterona

- ♥ La terapia con testosterona en mujeres, se indica fundamentalmente en los trastornos del deseo sexual y el posterior manejo de una función sexual óptima.
 - ♥ Como el periodo de tratamiento con testosterona dura en general 6 meses o menos, no es posible evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo.
 - ♥ No se ha podido establecer con certeza una relación entre niveles de testosterona endógena y función sexual de las mujeres.
-



Evidencia actual de la terapia con testosterona

La evidencia de todos los estudios recientes ha demostrado un mejoramiento del ánimo, deseo sexual, receptividad sexual, y frecuencia de la actividad sexual.



Terapias con testosterona

ESTANDRON PROLONGADO (Organon)

Composición

♥ Cada 1 ml de solución oleosa contiene: Esteres de Estradiol 5 mg: Benzoato de Estradiol 1 mg, Fenilpropionato de Estradiol 4 mg; Esteres de Testosterona 100 mg: Propionato de Testosterona 20 mg, Fenilpropionato de Testosterona 40 mg, Isocaproato de Testosterona 40 mg. Ingredientes inactivos: Alcohol Bencílico entre otros.

Acción Terapéutica

♥ Andrógeno-estrogenoterapia.

Indicaciones

♥ Síntomas de déficit de estrógenos asociados con la menopausia u ooforectomía, donde la pérdida de la libido o falta de energía son las principales quejas y donde la terapia sólo con estrógenos ha probado ser ineficaz.



Terapias con testosterona

GYNODIAN DEPOT (Schering de Chile)

Composición

♥ Cada 1 ml de solución oleosa contiene: Enantato de Prasterona (enantato de DHEA) 200 mg; Valerato de Estradiol 4 mg.

Acción Terapéutica

♥ Se omite

Indicaciones

♥ Manifestaciones carenciales típicas del climaterio femenino o después de ovariectomía, tales como oleadas de calor, sudoración, trastornos del sueño, estados depresivos, irritabilidad, cefalea y vértigos. Además, con Gynodian Depot puede influirse favorablemente sobre la vejiga irritable -muy frecuente en el climaterio- así como sobre las manifestaciones regresivas de la piel y de las mucosas (particularmente en la región genital) que suelen aparecer en la edad más avanzada y sobre los trastornos osteoporóticos.



Terapias con testosterona

PRIMONIAT DEPOT (Schering de Chile)

Composición

♥ Cada 1 ml de Primoniato Depot contiene: Enantato de Testosterona 250 mg en solución oleosa (equivalente en total a 180 mg de Testosterona, aproximadamente).

Acción Terapéutica

♥ Andrógeno de depósito.

Indicaciones

♥ *En el hombre:* hipogonadismo, trastornos de la potencia, climaterio viril, anemia aplásica. *En la mujer:* tratamiento coadyuvante del carcinoma progresivo de mama en la post-menopausia.



Terapias con testosterona

FEMINOVA T (Silesia)

Composición

♥ **Feminova T Simple:** cada comprimido recubierto contiene: Estrógenos Esterificados 0.625 mg; Metiltestosterona 1.25 mg. **Feminova T Forte:** cada comprimido recubierto contiene: Estrógenos Esterificados 1.25 mg; Metiltestosterona 2.50 mg.

Acción Terapéutica

♥ Se omite.

Indicaciones

♥ Tratamiento de síntomas y consecuencias asociadas a la perimenopausia y postmenopausia, como por ejemplo: problemas vasomotores severos o moderados, osteoporosis, etc. Especialmente en casos en que el tratamiento con estrógenos solos no ha sido efectivo o satisfactorio y en aquellas pacientes jóvenes con ooforectomía bilateral.



Terapias con testosterona

DELITAN/DELITAN FORTE (Gynopharm)

Composición

♥ **Delitan:** cada comprimido recubierto snap-on contiene: Estrógenos Esterificados 0.625 mg; Metiltestosterona 1.25 mg. **Delitan Forte:** cada comprimido recubierto snap-on contiene: Estrógenos Esterificados 1.25 mg; Metiltestosterona 2.50 mg.

Acción Terapéutica

♥ Se omite.

Indicaciones

♥ Tratamiento de los trastornos vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia en aquellas pacientes en las que el uso de estrógeno solo no ha sido efectivo.



Terapias con testosterona en USA y Canada

- ♥ Ningún producto en base a testosterona tiene aprobación del gobierno en los Estados Unidos para tratar síntomas de disfunción sexual en mujeres.
 - ♥ El enantato de testosterona intramuscular (Delatestryl) disponible en Canadá se aprobó hace casi 50 años para la “frigidez”.
 - ♥ Algunos productos que contienen testosterona son utilizados “off-label” para tratar trastornos del apetito sexual en mujeres postmenopáusicas.
 - ♥ También se puede acceder por recetas magistrales que contienen testosterona.
 - ♥ El único producto aprobado por la FDA para tratar síntomas relacionados con la menopausia es el Estratest (1.25 mg. de estrógenos esterificados más 2.5 mg. Metiltestosterona) y Estratest HS (0.625 mg. de estrógenos esterificados más 1.25 mg. metiltestosterona). Sin embargo, muchas veces se utiliza “off-label” para tratar trastornos del deseo sexual en mujeres postmenopáusicas.
-



Terapias con testosterona en USA y Canada

- ♥ En Canadá, el undecanoato de testosterona (Andriol) se utiliza en mujeres postmenopáusicas para tratar los trastornos del deseo sexual, pero sólo está aprobado para la deficiencia androgénica masculina.
- ♥ Para las mujeres, viene dosificado en 40 mg/día, pero se desconoce la dosis óptima. El undecanoato de testosterona se absorbe rápidamente, alcanzando niveles sanguíneos elevados en 2 a 4 horas, con efectos metabólicos similares a la metiltestosterona.
- ♥ Todas las testosteronas orales tienen un primer paso hepático, aumentando así los efectos adversos en los lípidos y la función hepática.
- ♥ El uso de dosis altas de testosterona a largo plazo se asocia con patologías hepáticas en mujeres, incluyendo hepatomas y carcinomas hepatocelulares.



Testosterona transdérmica en parches

♥ Los parches que liberan dosis bajas de testosterona (150-300 $\mu\text{g}/\text{día}$) están siendo investigados para su uso en mujeres.

♥ Los informes de estudios clínicos establecen que una dosis de 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ por un período de 3 a 6 meses es generalmente segura y efectiva para el tratamiento de trastornos del apetito sexual en mujeres con menopausia quirúrgica que reciben terapia estrogénica concomitante.

Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med 2000;343:682-688.

Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2005;165:1582-1589.

Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;105:944-952.



Testosterona transdérmica en gel

- ♥ La testosterona se absorbe bien a través de la piel. Hay dos geles transdérmicos de testosterona (Androgel y Testim) que tienen aprobación gubernamental en los Estados Unidos (Androgel está aprobado en Canadá) para el uso en hombres. Los médicos disminuyen la dosis para usarla “off- label” en mujeres.
- ♥ A pesar de la falta de estudios clínicos y las normas de control de calidad, los geles, cremas y pomadas de testosterona elaborados por receta magistral son fórmulas aceptadas para mejorar el deseo sexual de las mujeres.
- ♥ La dosis apropiada en mujeres de gel o cremas con testosterona al 1%, es de 0.5 g/día, que libera 5 mg diariamente, un décimo de la dosis recetada a los hombres.
- ♥ El producto puede ser aplicado directamente en cualquier superficie de la piel (pero más comúnmente en el clítoris, labios, muslo, brazo o abdomen) varias veces a la semana.

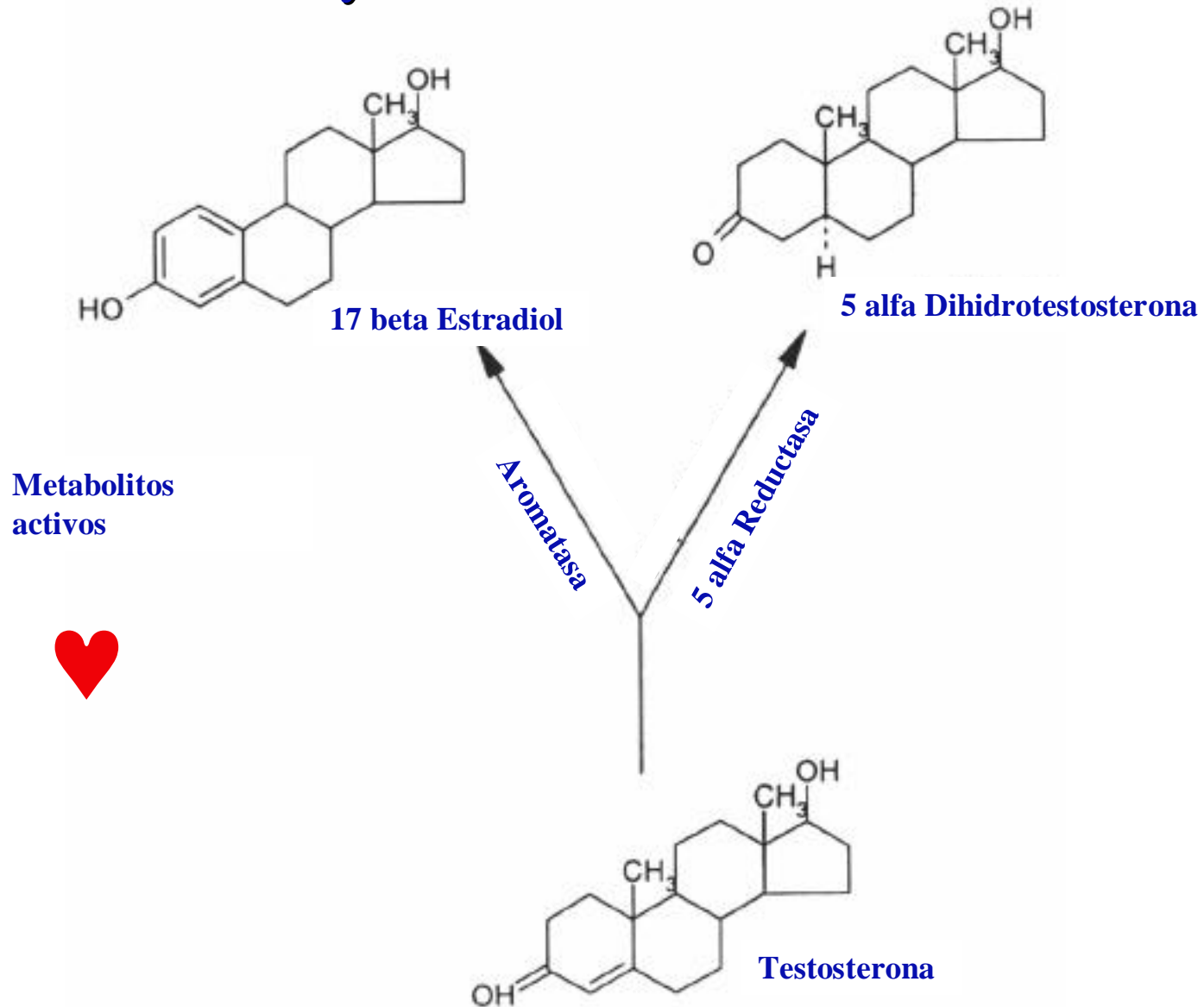


Universidad de Chile
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Unidad de Ginecoendocrinología del Climaterio
Hospital Clínico





Conversión y Metabolismo de la Testosterona





Statement de la NAMS

Basada en la evidencia presentada, la North American Menopause Society (NAMS) respalda las siguientes recomendaciones para el uso de la testosterona en mujeres postmenopáusicas.

NAMS Board of Trustees. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2005;12(5): 497-511.



Statement de la NAMS

- ♥ Las mujeres postmenopáusicas pueden ser candidatas a terapia con testosterona, si presentan síntomas de deseo sexual disminuido, asociado con angustia personal.
- ♥ No se puede indicar testosterona sin una terapia concomitante con estrógenos.
- ♥ La medición de testosterona plasmática debe realizarse sólo para monitorear niveles de testosterona suprafisiológicos antes y durante la terapia.
- ♥ La determinación de testosterona más simple y disponible es el índice de testosterona libre, calculado a partir de la testosterona total y de la SHBG.



Statement de la NAMS

- ♥ Antes de iniciar la terapia con testosterona, se debe realizar perfil lipídico y hepático con control a los 3 meses. Si se mantienen normales, se aconseja un control anual.
- ♥ La testosterona debe administrarse en la dosis más baja y en el tiempo más breve que cumpla los objetivos del tratamiento.
- ♥ Los productos formulados para hombres entregan dosis excesivas para mujeres y deben utilizarse sólo si se reduce considerablemente las dosis y con controles plasmáticos de testosterona.
- ♥ No hay datos suficientes para obtener conclusiones respecto a la eficacia y seguridad de la terapia después de los 6 meses.



Statement de la NAMS

- ♥ Un control apropiado de la terapia debe incluir una evaluación subjetiva de la receptividad, deseo y satisfacción sexual; como también una evaluación de los efectos adversos.
- ♥ Si los eventos adversos no disminuyen con las dosis bajas, debe discontinuarse la terapia.
- ♥ No debe indicarse una terapia con testosterona a mujeres con cáncer de mama o de útero; o que presenten enfermedad cardiovascular o hepática.
- ♥ Antes de la terapia debe informarse respecto a los riesgos y beneficios de la testosterona y de las limitaciones de las formulaciones sin aprobación gubernamental.

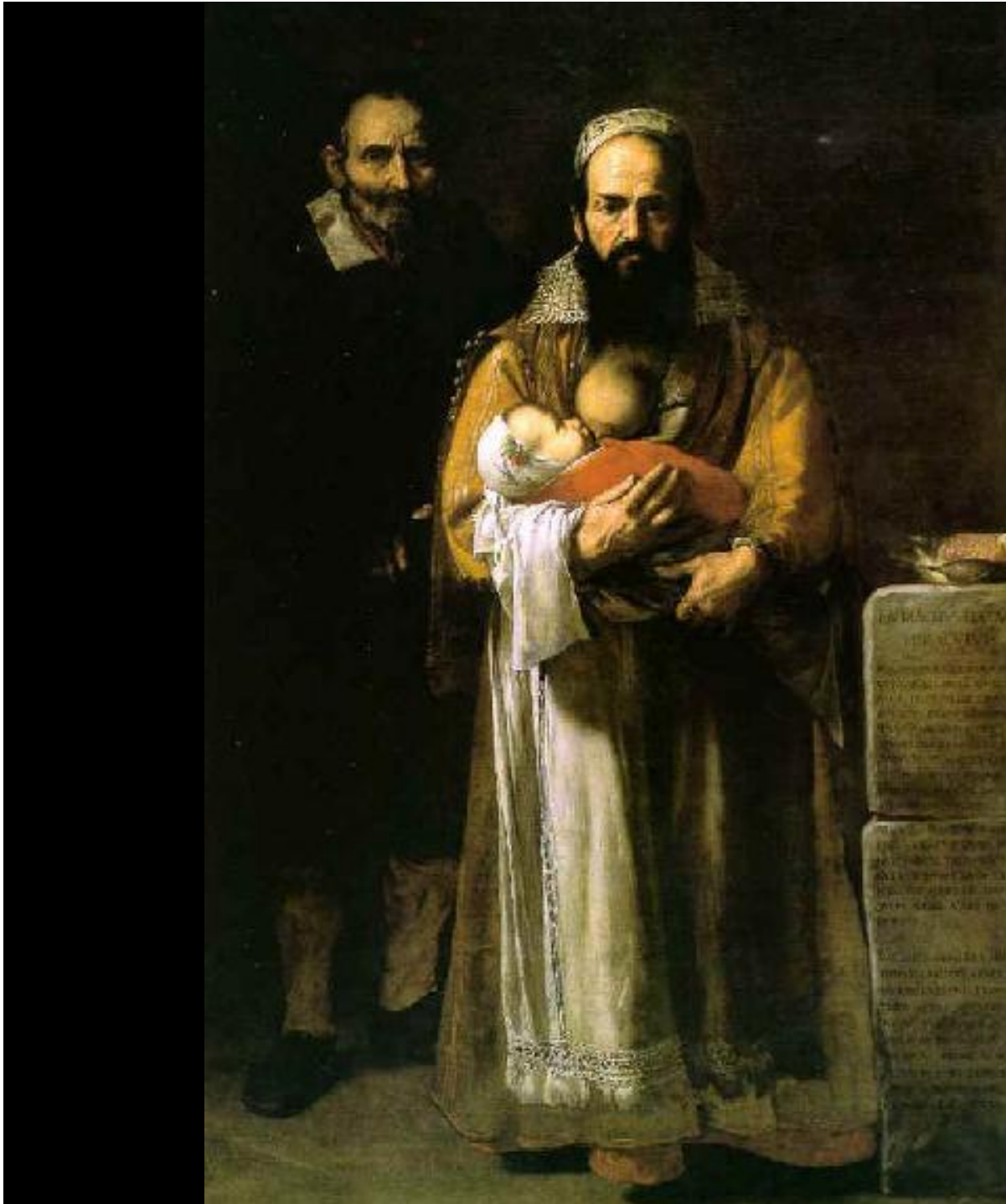


Primera aprobación de testosterona para mujeres

- La evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano recomendó a través del Informe Público Europeo de Evaluación, (EPAR), el uso de Intrinsa^R (Testosterona transdérmica) “para aliviar los síntomas del trastorno de deseo sexual hipoactivo en mujeres”.
- Cada parche de Intrinsa^R contiene 8,4 mg de testosterona y proporciona 300 mcg/24 horas.
- Los beneficios de Intrinsa^R “superan a sus riesgos y por ello ha recomendado que se autorice su comercialización”.
- La comisión Europea concedió a Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd. una autorización de comercialización de Intrinsa^R válida para toda la unión Europea desde el 28 de Julio de 2006.



Retrato de Jane Barnell y Esposo
(1877)



José de Ribera
("El Españoleto")

La mujer Barbuda
(Retrato de Magdalena Ventura)
1631

Muchas gracias
por su atención