

Revisión

Terapia de testosterona en mujer: mitos y falsas ideas

Rebecca Glaser^{a,b,*}, Constantine Dimitrakakis^{c,d}

a Centro de Bienestar del Milenio, 228 E. Spring Valley Road, Dayton, Ohio 45458, EU

b Facultad de medicina de la Universidad Wright State, Boonshoft, Departamento de Cirugía, 3460 Colonel Glenn Highway, Dayton Ohio, 45435, EU.

c Primer Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina de la Universidad de Atenas, 80 Vas. Sophia Street, 11528, Atenas, Grecia.

d Instituto Nacional de Salud, NICHD, Edificio 10, 10 Center Drive, Bethesda, MD 20892-1103, EU

Información sobre el artículo

Antecedentes:

Recibido el 29 de diciembre del 2012

Aceptado el 4 de enero del 2013

Palabras clave:

Testosterona

Implantes

Mujeres

Terapia

Seguridad

Falsas ideas

ABSTRACTO

Aún cuando la terapia de testosterona es cada vez más común en el hombre, todavía hay muchas dudas e inquietudes en torno al uso de testosterona (T) y en particular, a la terapia de T en mujeres. Se llevó a cabo una búsqueda en la literatura para elucidar el origen y los fundamentos científicos relacionados con las muchas inquietudes y supuestos sobre la T y la terapia de T en mujeres.

Este artículo refuta 10 mitos e ideas falsas comunes y ofrece evidencia para el sustento de los que es fisiológicamente verosímil y científicamente evidente: La T es la hormona femenina más abundante y activa biológicamente, la T es esencial para la salud física y mental de la mujer, la T no masculiniza, la T no causa ronquera, la T aumenta el crecimiento del cabello, la T es protectora cardiaca, la T parenteral no afecta adversamente al hígado ni incrementa los factores coagulantes, La T estabiliza el estado de ánimo y no aumenta la agresión, la T es protectora de la mama y la seguridad de la terapia con T está bajo investigación y estableciéndose.

Abreviaturas: T, testosterona; E2 estradiol, DHT dihidrotestosterona, EU Estados Unidos, RA, receptor, andrógeno.

* Autor corresponsal: 228 E, Spring Valley Road, Dayton, Ohio, 45458, Estados Unidos. +1-937 436 9821, fax:

*1 937 436 9827. Correo electrónico: rglaser@woh.rr.com, rglasermd@gmail.com, (R Glaser), sophiakalantaridou@gmail.com (S.

Kakantaridou), dimitrac@ymail.com (C. Dimitrakakis)

03878-5122/\$ - ver asunto principal @ 2013 Elsevier Ireland Ltd. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.01.0043>.

Si se abandonan los mitos, las ideas falsas y las inquietudes infundadas sobre la T y la terapia T en mujeres los médicos podrán hacer recomendaciones con base en la evidencia y ofrecer una terapia apropiada.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. Reservados todos los derechos

Contenido

1. Introducción
2. Los “10 mitos” principales sobre el uso de la testosterona en mujeres
 - 2.1 Mito: La testosterona es una hormona “masculina.
 - 2.2 Mito: La única función de la testosterona en la mujer es el deseo sexual y el libido.
 - 2.3 Mito: La testosterona masculiniza a las mujeres
 - 2.4 Mito: La testosterona causa ronquera y cambios en la voz.
 - 2.5 Mito: La testosterona causa pérdida de cabello.
 - 2.6 Mito: La testosterona tiene efectos adversos en el corazón.
 - 2.7 Mito: La testosterona daña al hígado.
 - 2.8 Mito: La testosterona causa agresividad.
 - 2.9 Mito: La testosterona puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.
 - 2.10 Mito: No se ha establecido la seguridad del uso de la testosterona en mujeres.
3. Conclusiones
 - Colaboradores
 - Intereses en competencia
 - Financiamiento
 - Procedencia y revisión de pares
 - Referencias

1. Introducción

La terapia de testosterona (T) se usa cada vez más para tratar los síntomas de deficiencia hormonal en mujeres pre y post menopáusicas. Recientemente, especialmente con la llegada del parche T, se han hecho más investigaciones, y se siguen haciendo, sobre la seguridad y la eficacia de la terapia. Sin embargo, particularmente en los Estados Unidos (E.U.), aún existen muchas ideas falsas generalizadas sobre el uso de T y la terapia de T en mujeres. Esta publicación aborda y proporciona evidencia para refutar algunos de los mitos más comunes.

Una de las fuentes principales de ideas falsas en relación con la terapia de T en mujeres surge de algunos estudios epidemiológicos que implican altos niveles de T (endógena) en ciertas enfermedades. Estos datos se presentan de manera engañosa con el objetivo de crear un modelo patógeno de dichas enfermedades sin evidencia suficiente o verosímil que sustente su función como la causante. Las falsas conclusiones que se han repetido, especialmente cuando se sustentan en observaciones anecdóticas, crean “mitos” que terminan aceptándose comúnmente, aún con la ausencia de lógica biológica o fisiológica.

Otra fuente de confusión en relación con la seguridad de la terapia de T, tanto en hombres como en mujeres, es la extrapolación de los eventos adversos (p. ej. cambios en el estado mental, agresión, problemas cardíacos y hepáticos, trastornos endócrinos, potencial de abuso) resultantes de dosis altas de esteroides anabólicos androgenéticos vía oral o inyectable a la Terapia T, a pesar de no contar con evidencia. En esta publicación, la testosterona T se refiere únicamente a la testosterona bio-idéntica (molécula idéntica a la humana) y no a los esteroides anabólicos androgenéticos sintéticos vía oral.

En Inglaterra y en Australia, el uso de T está licenciado y se ha usado en mujeres durante más de 60 años. Sin embargo, a la fecha de 2013, en los E.U. no existe ningún producto T con licencia para su uso en mujeres y la T bio-idéntica a la humana está regulada como medicamento “clasificación 3” y se incluye como teratógeno “clase x”.

2. Los “10 mitos” principales sobre el uso de la testosterona en mujeres

2.1 Mito: La testosterona es una hormona “masculina”.

Incluso en las publicaciones científicas la T se conoce como la ‘hormona masculina’. Efectivamente los hombres tienen niveles de T en circulación más altos que las mujeres; Sin embargo, cuantitativamente la T es el esteroide sexualmente activo más abundante en la mujer durante toda su vida (Fig. 1)[1]. La T se mide hasta 10 veces más alta, en unidades, que el estradiol (E2). i.e. nanogramos/dl o micromolares en comparación con picogramos/ml o picomolares por E2. Además hay niveles exponencialmente más altos de proandrógenos: sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAS), dihidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona que

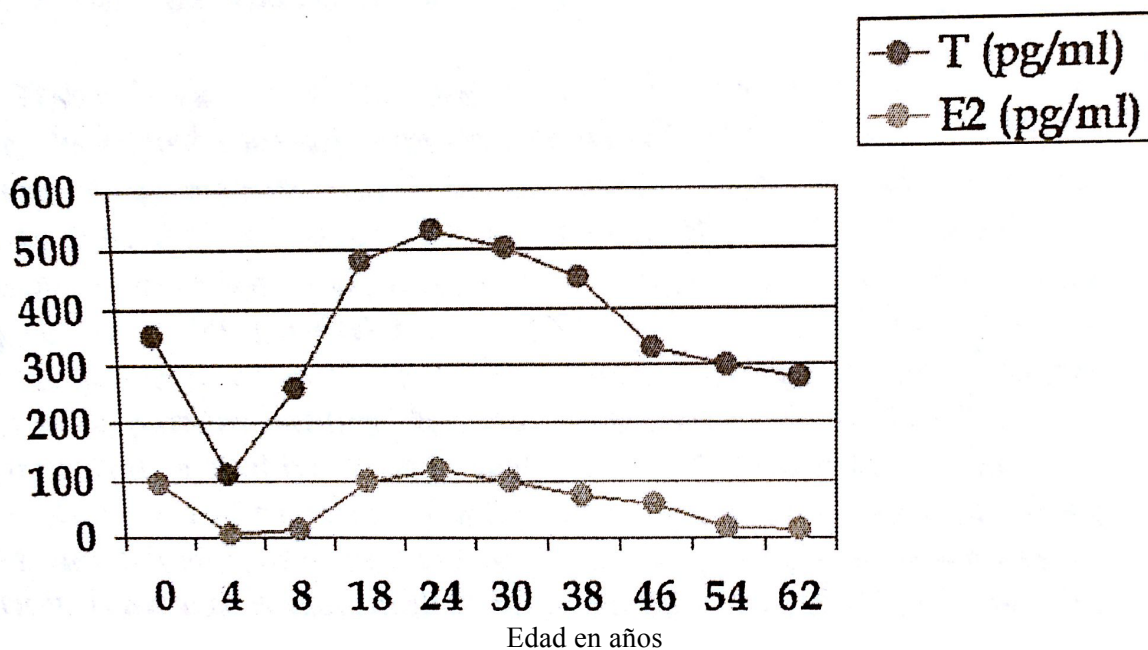


Fig. 1 Durante toda la vida de la mujer, la testosterona es el esteroide activo más abundante. Los niveles de T son significativamente más altos que los niveles de estradiol (E2). Adaptado de la Ref [1].

proporcionan T al receptor androgénico (RA) en ambos sexos. De hecho, los rangos medidos de precursores de andrógenos son similares en hombres y en mujeres.

A pesar de cualquier lógica clara, el estrógeno se supuso como la hormona que tenía que usarse en las ‘terapias de reemplazo’ en mujeres. Sin embargo, desde 1937 se reportó que la T trataba efectivamente los síntomas de la menopausia [2]. Desde la perspectiva biológica, las mujeres y los hombres son genéticamente similares, ambos cuentan con receptores de estrógeno funcional (RE) y receptores de andrógeno funcional (RA). Lo interesante es que el gen RA se ubica en cromosoma X. La T, en equilibrio con cantidades bajas de E2, es igual de importante para la salud en ambos sexos. Además, La T es el mejor sustrato de E2 y tiene un efecto secundario en ambos sexos vía los RE.

Hecho

La testosterona es la hormona biológicamente activa más abundante en la mujer.

2.2 *Mito: La única función de la testosterona en la mujer es el deseo sexual y la libido.*

A pesar de lo publicado en muchos artículos, La función de T en el aspecto sexual funcional y la libido es una fracción pequeña del efecto fisiológico de T en las mujeres. Los Ras funcionales se encuentran en casi todos los tejidos, incluyendo el mamario, cardiaco, vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal, pulmones, cerebro, espina dorsal, nervios periféricos, vejiga, útero, ovarios, glándulas endocrinas, tejido vaginal, piel, huesos, médula ósea, sinovio y tejido muscular y adiposo [3,4].

La testosterona y los pro-andrógenos se reducen gradualmente con la edad en ambos sexos. Las mujeres pre y post menopáusicas, y los hombres en el envejecimiento, pueden experimentar síntomas de deficiencia de andrógeno como estados de ánimo disfóricos (ansiedad, irritabilidad, depresión), falta de bienestar, fatiga física, pérdida ósea, pérdida muscular, cambios en la cognición, pérdida de memoria, insomnio, bochornos, quejas reumatoides, dolor, dolor en las mamas, quejas urinarias, incontinencia y disfunción sexual. Estos síntomas de deficiencia de andrógenos se cada vez se reconocen más como comunes en las mujeres y tratados con terapia de T [5-7]. Se han desarrollado escalas de calificación de la severidad de los síntomas que sirven para medir la efectividad de la terapia. Todo el cuerpo, de ambos sexos, tiene RAs activos biológicamente y funcionales: asumir que la mujer no puede tener deficiencia de andrógeno o que la terapia con T no debe considerarse en mujeres es no científico e inverosímil.

Hecho

La testosterona es esencial en el bienestar y la salud física y mental de la mujer.

2.3 *Mito: La testosterona masculiniza a las mujeres.*

Ya se ha reconocido desde hace más de 65 años que el efecto de la T depende de su dosis y que en dosis bajas la T ‘estimula la femineidad’ [8]. Aún cuando las dosis farmacológicas y supra-farmacológicas de T que se utilizan para tratar a pacientes transgénero de mujer a hombre pueden tener como resultado aumento en el vello facial, hirsutismo y un ligero crecimiento del clítoris; la verdadera masculinización no es posible. Los efectos secundarios no deseados son reversibles bajando la dosis; sin embargo, ya que el efecto benéfico de la T depende de la dosis, muchas mujeres prefieren tratar los efectos secundarios que reducir la dosis [9,10].

Como ya se ha mencionado anteriormente, en los E.U. los andrógenos se clasifican como un teratógeno ‘clase x’. A pesar de que 400-800 mg/d de danazol, un andrógeno sintético muy potente, puede tener como resultado la clitoromegalia o la fusión de labios (sin efectos a largo plazo) en algunos fetos femeninos; no existe evidencia alguna que la T, administrada vía un pellet implantado (i.e. una dosis diaria de 1-2 mg) o la T tópica tenga ningún efecto adverso sobre el feto, incluso en estudios con animales [11,12]. Los estudios con animales han demostrado que para virilizar un feto femenino se requiere de dosis extremadamente altas de T (>30 veces los normal en niveles maternos, >50-500 veces la dosis de T en ‘humanos’) administrada a lo largo de un periodo extenso [12-14].

Existe un incremento significativo en los niveles maternos de T (endogénico) durante el embarazo, hasta 2.5-4 veces más que los rangos en no embarazadas. Sin embargo, la placenta es una barrera en la difusión hormonal y es una fuente abundante de aromatasa, la cual metaboliza la T materna [15,16]. La T estimula la ovulación, aumenta la fertilidad y se ha usado de manera segura en el pasado para el tratamiento de la náusea en los inicios del embarazo sin efectos adversos [8].

Hecho

Fuera de las dosis supra-farmacológicas de los andrógenos sintéticos, la testosterona no tiene un efecto masculinizante en las mujeres o en los fetos femeninos.

2.4 *Mito: La testosterona causa ronquera y cambios en la voz.*

La ronquera es algo común que afecta a casi el 30% de las personas en algún momento de su vida, con un 6.6% de la población adulta afectada en algún momento dado. La ronquera es más prevalente en mujeres que en hombres. La razón más común de la misma es por inflamación causada por algún alergia, laringitis infecciosa o química, esofagitis reflujo, uso excesivo de la voz, lágrimas mucosas, medicamentos y pólipos en las cuerdas vocales. No hay evidencia de que la T cause ronquera. Además, no existe ningún mecanismo fisiológico por el cual se pudiera esperar que la T la causara. La deficiencia de T aparece como una ‘causa’ de la ronquera [17]. Fisiológicamente, lo anterior es congruente con las propiedades anti-inflamatorias de la T.

A pesar de que algunos reportes de casos anecdóticos y estudios de pequeños cuestionarios han reportado una asociación entre 400 y 800 mg/d de danazol y ‘cambios’ subjetivos y auto-reportados en la voz [17, 18]. Existe un estudio objetivo, prospectivo que demuestra lo contrario. 24 pacientes recibieron 600 mg de danazol diariamente, se estudiaron al inicio, a los tres y a los seis meses. Los autores reportaron que no hubo cambios en la voz que pudieran atribuirse a las propiedades androgenéticas del danazol [19]. Lo anterior es congruente con los hallazgos de nuestro estudio actual, prospectivo de un año en el que se examinaron los cambios en la voz con base en las dosis farmacológicas de la terapia T del implante subcutáneo en mujeres (apenas va a publicarse).

A pesar de que las altas dosis de esteroides anabólicos en ratas pueden causar cambios irreversibles en las cuerdas vocales, no existe evidencia que demuestre lo mismo en relación con las dosis de reemplazo de T en humanos. Si algún paciente experimenta cambios en la voz o ronquera cuando esté tomando la terapia con T, se le deberá hacer una revisión estándar.

Hecho

No hay evidencia definitiva que señale que la terapia con testosterona cause ronquera o cambios irreversibles en las cuerdas vocales de las mujeres.

2.5 *Mito: La testosterona causa pérdida de cabello.*

No ha evidencia que sustente que la T o la terapia con T cause pérdida de cabello ni en hombres ni en mujeres. Aún cuando los hombres tienen niveles más altos de T y tienen más probabilidades de perder el cabello con la edad, no es razonable suponer que T, una hormona anabólica, cause la pérdida del cabello. La pérdida de cabello es un proceso complicado, multifactorial, genéticamente determinado que no se entiende adecuadamente. La dihidrotestosterona (DHT), no la testosterona, es la que se considera como el andrógeno activo en la calvicie masculina. La alopecia androgenética femenina se refiere más al patrón (masculino) de pérdida de cabello en mujer, más que en la etiología.

A pesar de que algunas mujeres con PCOS y resistencia a la insulina tienen altos niveles de T, y tienen pérdida de cabello, no prueba la causa de la pérdida. La pérdida de cabello es común en hombres y mujeres con resistencia a la insulina [20, 21]. La obesidad y la resistencia a la insulina incrementan la 5-alfa reductasa, la cual aumenta la conversión de T a DHT en el folículo capilar [22]. De igual forma, la obesidad, la edad, el alcohol, los medicamentos y la vida sedentaria aumentan la actividad de la aromataasa, reduciendo los niveles de T y aumentando E. Los niveles de DHT elevados, los de la testosterona, bajos y los del estradiol altos pueden contribuir a la pérdida de cabello en mujeres y hombres genéticamente predispuestos; al igual que muchos medicamentos, el estrés y las deficiencias nutricionales.

Aproximadamente una tercera parte de las mujeres experimentan pérdida y adelgazamiento del cabello con la edad, lo cual coincide con la reducción en los niveles de T. Ya hemos reportado previamente que dos terceras partes de las mujeres tratadas con el implante subcutáneo de T han mostrado crecimiento de cabello nuevo durante la terapia. Las mujeres que no presentaron crecimiento de cabello nuevo con la terapia T fue porque tenían hipo o hiper tiroidismo, deficiencia de hierro o un índice de masa corporal alto. Además, ninguna de las 285 pacientes tratadas durante más de 56 meses con la terapia subcutánea de T se quejaron de pérdida de cabello, a pesar de los niveles de T sérica farmacológicos de la terapia [10].

Hecho

La terapia de testosterona incrementa el crecimiento de cabello en las mujeres.

2.6 *Mito: La testosterona tiene efectos adversos en el corazón.*

El hombre tiene niveles de testosterona más elevados que la mujer: el hombre tiene una incidencia más alta enfermedades cardíacas; Sin embargo, es ilógico asumir que la T causa o contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (CV) en ninguno de los sexos. A diferencia de los esteroides anabólicos, orales, sintéticos no existe evidencia que sustente que la T tiene un efecto adverso en el corazón. Además de que no es fisiológicamente verosímil.

La evidencia biológica y clínica de que la T es un protector cardiaco es abrumadora [23]. La T tiene un efecto benéfico sobre la masa corporal magra, el metabolismo de la glucosa y los perfiles de lípidos, tanto en hombres como en mujeres; ya se ha usado con mucho éxito en el tratamiento y la prevención de enfermedades CV y diabetes [24]. La T actúa como un vasodilatador en ambos sexos, tiene propiedades de modulación inmunológica que inhibe la ateromatasa y tiene un efecto benéfico en los músculos cardíacos [25-27].

Los niveles bajos de T en el hombre se asocian con un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares y mortalidad por muchas causas [28, 29]. Además, los bajos niveles de T se consideran como un predictor de reducción de la capacidad de ejercicio y resultados clínicos deficientes en pacientes con insuficiencia cardiaca. Al igual que con el hombre, el suplemento de T ha demostrado mejorar la capacidad funcional, la resistencia a la insulina y fortaleza muscular en mujeres con insuficiencia cardiaca por obstrucción [30].

La testosterona es un diurético. Sin embargo, la T puede aromatizarse en E2, lo cual puede tener efectos adversos como edema, retención de líquidos, ansiedad e incremento de peso. Los medicamentos, incluyendo las estatinas y lo anti-hipertensión, aumentan la actividad de la aromataasa y elevan los niveles de E2, causando de manera indirecta los efectos secundarios de la terapia con T.

Hecho

Existe evidencia substancial que sustenta que la T es un protector cardiaco y que los niveles adecuados reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

2.7 *Mito: La testosterona daña al hígado.*

A pesar de que las altas dosis de andrógenos orales, sintéticos (p. ej. metiltestosterona) se absorben en la circulación entero-hepática y afectan adversamente al hígado; la vía parenteral (i.e. implante subcutáneo, parche tópico) evita la circulación entero-hepática y evita el hígado. No hay efectos adversos en el hígado, las enzimas hepáticas o los factores coagulantes [31]. La T no oral no incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar a diferencia de los estrógenos, andrógenos y progestinas sintéticas orales.

A pesar de la inquietud sobre la toxicidad en el hígado por esteroides anabólicos y andrógenos sintéticos orales, solamente existen tres reportes de carcinoma hepato-celular en hombres tratados con altas dosis de metil testosterona sintética, oral. Aún los tumores benignos (adenomas) son extremadamente raros con la terapia de andrógenos orales.

Hecho

La testosterona no oral no afecta adversamente al hígado y no incrementa los factores coagulantes.

2.8 *Mito: La testosterona causa agresividad.*

Aún cuando los esteroides anabólicos pueden aumentar la agresividad y furia, la terapia con T no. Incluso las dosis supra-farmacológicas de undecanoato de T intramuscular no incrementa la conducta agresiva [32].

Como ya se ha señalado previamente, la T aromatiza en E2. Existe evidencia considerable en una gran variedad de especies que señala que los estrógenos, no la T, tienen una función importante en la conducta agresiva y la hostilidad por la acción del alfa ER [33, 34].

Ya hemos reportado previamente que la terapia T subcutánea en mujeres reduce los patrones de agresividad, irritabilidad y ansiedad en más de 90% pacientes tratados para el control de los síntomas causados por la deficiencia de andrógeno [5]. No es un hallazgo nuevo, la terapia con andrógenos ya se ha utilizado en el tratamiento del SPM durante más de 60 años.

Hecho

La terapia de testosterona reduce la ansiedad, irritabilidad y agresividad.

2.9 *Mito: La testosterona puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.*

Ya desde 1937 se había reconocido que el cáncer de mama es un cáncer sensible al estrógeno; que T era un “antagonista” del estrógeno y se podía usar en el tratamiento de cáncer de mama así como en otras enfermedades sensibles al estrógeno incluyendo el dolor de mama, la mastitis crónica, la endometriosis, fibroides uterinos y sangrado uterino disfuncional [8]. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos han reportado una *asociación* entre los niveles elevados de andrógeno y el cáncer de mama. Notablemente, estos estudios están llenos de limitaciones metodológicas, y lo más importante, no toman en consideración los niveles elevados de E2 y el aumento del índice de masa corporal. Además, la interpretación de “causa y efecto” de dichos estudios de observación inconstantes entra en conflicto con la biología conocida del efecto de la T en los RA. La señalización de los RA ejerce un efecto pro-apoptótico, anti-estrogénico de inhibición del crecimiento en los tejidos mamarios normales y con cáncer [35, 36].

Pruebas clínicas en primates y en humanos han confirmado que la T produce un efecto benéfico en el tejido mamario al reducir la proliferación mamaria y prevenir la estimulación del E2 [37, 38]. El índice T/E2, o el equilibrio entre estas hormonas, lo que protege la mama. T no aumenta, y probablemente reduzca, el riesgo de cáncer de mama en mujeres bajo tratamiento con terapia de estrógeno [39]. Aún cuando la T protege las mamas, puede aromatizarse en E2 y producir un efecto secundario, estimulador vía los receptores alfa de estrógeno (RE).

La T combinada con el inhibidor de aromatasa (implante subcutáneo) ha demostrado tratar efectivamente los síntomas de deficiencia de andrógeno en sobrevivientes de cáncer de mama y actualmente se investiga en un centro nacional de cáncer en los EU como terapia potencial para el tratamiento de estos síntomas, así como, para los de la artralgia inducida por la aromatasa [40, 41].

Hecho

La testosterona protege el tejido mamario y no aumenta el riesgo de cáncer de mama.

2.10 *Mito: No se ha establecido la seguridad del uso de la testosterona en mujeres.*

Existen muchos artículos buenos sobre la seguridad de la terapia de T parental en mujeres [6, 7]. Los implantes de testosterona se han usado de manera segura en mujeres desde 1938. Existen datos desde hace mucho que sustentan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dosis hasta de 225 mg en más de cuarenta años de terapia [9, 42]. Además, Los estudios de seguimiento de largo plazo sobre dosis farmacológicas usadas en pacientes transgéneros ‘femenino a masculino’ no reportan incremento en mortalidad, cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares ni ningún otro problema de salud importante [43, 44].

Muchos de los efectos secundarios y las inquietudes sobre la seguridad que se le atribuyen a la T son producto de formulaciones orales o son efectos secundarios causados por la aromatización, los niveles de E2 que se eleva consecuentemente y su efecto en los RE. La actividad de la aromatasa aumenta con la edad, obesidad, ingesta de alcohol, resistencia a la insulina, cáncer de mama, medicamentos, fármacos, dietas altas en alimentos procesados y estilo de vida sedentario. A pesar de que con mucha frecuencia no se toma en consideración, o no se aborda en los estudios clínicos, el monitoreo de la actividad de la aromatasa y los síntomas causados por el E2 elevado es un factor crítico en el uso seguro de la T en ambos sexos.

Hecho

La seguridad de la terapia no oral de testosterona en mujeres se ha establecido adecuadamente, incluyendo la de seguimiento a largo plazo.

3. Conclusiones

La T adecuada es esencial en la salud física, mental y emocional de ambos sexos. Si los médicos abandonan los mitos, las ideas falsas y las inquietudes infundadas sobre la T y la terapia con T en mujeres podrán ofrecer recomendaciones y terapia apropiada conforme a la evidencia.

Colaboradores

Rebeca Glaser y Constantine Dimitrakakis colaboraron equitativamente en la investigación y redacción del presente manuscrito.

Intereses en competencia

Ninguna de las autoras (RG, CD) tienen intereses en competencia.

Financiamiento

No se recibió ni se garantizó ningún tipo de financiamiento en la elaboración de este artículo.

Procedencia y revisión de pares

Comisionado y revisado por pares externamente.

Referencias

Sírvase ver el original en inglés adjunto (N. de la T.)