



EFFECTIVIDAD DE TESTOSTERONA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS COMO
TRATAMIENTO DE DISFUNCION SEXUAL FEMENINA: REVISION SISTEMÁTICA
DE LITERATURA

NATALIA ARCHILA VILLALOBOS

TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL TITULO DE
POSTGRADO GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

BOGOTA, COLOMBIA

2021

EFECTIVIDAD DE TESTOSTERONA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS COMO
TRATAMIENTO DE DISFUNCION SEXUAL FEMENINA: REVISION SISTEMÁTICA
DE LITERATURA

AUTOR:

NATALIA ARCHILA VILLALOBOS

TUTORES

ANDRES ALVARADO

ANA MARIA BARRAGAN

Departamento Ginecología y Obstetricia
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Departamento Ginecología y Obstetricia

Título de la investigación: Efectividad de testosterona en mujeres postmenopausicas como tratamiento de disfuncion sexual femenina revision sistemática de literatura

Instituciones participantes: Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mederi

Tipo de investigación: Revision Sitematica

Investigador principal: Natalia Archila Villalobos

Asesor clínico o temático: Andres Alvarado

Asesor metodológico: Ana Maria Barragan

1 Contenido

1. Título e información de la revisión	7
1.1 <i>Título</i>	7
1.2 <i>Autores</i>	7
1.3 <i>Persona de contacto:</i>	7
1.4 <i>Fecha de búsqueda</i>	7
1.5 <i>Etapa siguiente</i>	7
2. Resumen	7
3. Antecedentes	8
3.1 <i>Descripción de la condición</i>	8
3.2 <i>Descripción de la intervención</i>	9
3.3 <i>Cómo funcionará la intervención</i>	11
3.4 <i>¿Por qué es importante ésta revisión?</i>	11
4. Objetivos	11
5. Métodos	12
5.1 <i>Criterios para considerar estudios para esta revisión</i>	12
5.1.1 <i>Tipo de estudios</i>	12
5.1.2 <i>Tipo de participantes</i>	12
5.1.3 <i>Tipo de intervenciones</i>	12
5.1.4 <i>Tipo de desenlaces medidos</i>	12
5.1.4.1 <i>Desenlaces primarios</i>	12
5.1.4.2 <i>Desenlaces secundarios</i>	13
5.1.5 <i>Métodos de búsqueda para identificación de los estudios</i>	13
5.1.6 <i>Búsquedas electrónicas</i>	14
5.1.7 <i>Búsqueda manual</i>	15
5.1.8 <i>Recolección de datos y análisis</i>	15
5.1.9 <i>Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos</i>	16
5.1.10 <i>Medición del efecto del tratamiento*</i>	16
5.1.11 <i>Manejo de datos faltantes</i>	16
5.1.12 <i>Evaluación de heterogeneidad</i>	17
6. Resultados	17
6.1 <i>Descripción de los estudios</i>	17

6.1.1	<i>Estudios incluidos</i>	18
6.1.2	<i>Evaluación de riesgo de sesgo</i>	19
6.1.3	<i>Estudios excluidos</i>	22
6.2	<i>Efecto de la intervención</i>	23
6.3	<i>Adherencia</i>	26
6.4	<i>Eventos adversos</i>	26
7.	Discusión	26
8.	Conclusiones	30
9.	Reconocimientos	31
10.	Administración del proyecto	Error! Bookmark not defined.
11.	Cronograma	31
12.	Presupuesto	32
13.	Anexo:	34
14.	Referencias	49
15.	Anexos	Error! Bookmark not defined.
	Anexo 1. Formato único de entrega de productos de investigación	Error! Bookmark not defined.
	Anexo 2. Formato de recolección de datos-Avances	Error! Bookmark not defined.

Tablas

Tabla 1 Características de los estudios incluidos	34
Tabla 2 Riesgo de sesgo	38
Tabla 3 Características de estudios excluidos	39

1. Título e información de la revisión

1.1 Título: Administración del testosterona en mujeres postmenopáusicas como tratamiento de disfunción sexual femenina, revisión de literatura

1.2 Autores: Natalia Archila Villalobos, Ana Maria Barragan, Andres Alvarado

1.3 Persona de contacto: Natalia Archila 3114528016

1.4 Fecha de búsqueda

Pubmed 29 septiembre 2020, EMBASE 5 octubre 2020, Literatura gris Google Scholar 12 diciembre 2020, Cochrane 16 Julio 2021.

1.5 Etapa siguiente

Entrega final 31 de Octubre 2021

2. Resumen

Antecedentes: Durante la postmenopausia puede experimentarse disfunción sexual multifactorial debido a la privación de estrógenos. La administración de testosterona ha demostrado mejorar el deseo de la mujer, sin embargo, existe controversia sobre su efectividad.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la testosterona en mujeres postmenopáusicas para mejorar de la disfunción sexual femenina.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura. Incluyendo mujeres menopáusicas y disfunción sexual comparada con cualquier comparador. Se buscó en Pubmed, EMBASE y Cochrane. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados, se eliminaron duplicados y se hizo tamizaje a partir de títulos y resúmenes con apoyo del software Rayyan. Se extrajo la información utilizando un formato estandarizado. Los resultados se presentaron de manera

cualitativa y se realizó análisis agrupado por tipo vía de administración de la testosterona. Se exploró heterogeneidad clínica, metodológica y estadística. Se realizó metaanálisis para el subgrupo de administración oral.

Resultados: se incluyeron 13 artículos en la revisión final. Con relación al tratamiento en 4 estudios se evaluó testosterona en óvulos, 3 estudios se utilizó tratamiento oral, 3 parche, 2 crema y 1 gel. La estimación combinada de los estudios en los que se utilizó testosterona oral fue positiva hacia la intervención (diferencia de medias 6,36 [IC95%=0,09-12,62; I2=87%]), pero con serias limitaciones metodológicas y alta heterogeneidad. No se evidenciaron eventos adversos que suspendieran la participación en los estudios.

Conclusiones: La calidad de la evidencia es débil y moderada. Se encontró heterogeneidad clínica, metodológica y estadística, que no permite concluir sobre la efectividad de terapia con testosterona sobre la función sexual en las mujeres posmenopausia.

3. Antecedentes

3.1 Descripción de la condición

La mujer durante su vida reproductiva experimenta una serie de cambios fisiológicos que se pueden mencionar clasificándolos en pre menopausia, peri menopausia, menopausia y postmenopausia. La pre menopausia es toda la trayectoria de la vida de la mujer en etapa reproductiva, es un periodo que va desde la menarquia hasta el inicio de la etapa peri menopausia. La peri menopausia es el tiempo en que la mujer inicia con irregularidades en el ciclo ovulatorio y menstrual que lleva a la menopausia y continua hasta 12 meses después de la menopausia.(1) La menopausia es un estado biológico de la mujer que ocurre cuando cesa la función del ovario, como consecuencia trae la ausencia de menstruación al no tener producción de estrógenos ni de progesterona por inactividad folicular. El diagnóstico de esta etapa es retrospectivo con el cumplimiento de 12 meses sin menstruación. Según la OMS se reconoce la menopausia tras 12 meses consecutivos de amenorrea sin que exista ninguna causa patológica o fisiológica asociada. Finalmente la otra etapa es la post menopausia es la etapa que empieza a contar desde que la mujer cumplió sus 12 meses de cese de menstruación hasta la muerte.(2)

En la etapa de menopausia y postmenopausia, con la disminución de estrógenos y progesterona vienen cambios como el síndrome vasomotor, el síndrome urogenital, osteoporosis, aumento de riesgo cardiovascular y disfunción sexual entre otros.(3) La disfunción sexual en las mujeres es multifactorial en parte por el síndrome urogenital que produce una resequedad vaginal, pobre lubricación, dispareunia que es el dolor durante las relaciones sexuales, pérdida del colágeno y tejido adiposo. Estos cambios suceden porque hay privación de estrógenos y atrofia de receptores estrogénicos en vulva vagina, uretra y musculatura del piso pélvico.(4,5) Así mismo la disfunción sexual es por la falta de andrógenos que son los que dan el deseo sexual, la excitación y finaliza con el orgasmo.(6)

La alteración de la sexualidad en las mujeres debido a causas biológicas generan estrés personal y tiene impacto negativo en la calidad de vida y de las relaciones interpersonales.(7,8) La satisfacción sexual de una mujer se correlaciona con el bienestar general y el bienestar con su pareja. En un estudio publicado en Boston Massachusetts se encontró que el 43% de las mujeres peri, menopaúsicas o postmenopáusicas en Estados Unidos tenían disfunción sexual independiente del estrato socioeconómico, raza, nivel educativo. De estas mujeres se encontró que el 12% tenían ansiedad, depresión y problemas interpersonales asociados a esto, evaluado en la escala de Female Sexual Distress Scale mínimo 15 puntos. Las causas más importantes reportadas por estas mujeres que influían en eso eran la pérdida del interés, dolor por dificultad en la lubricación (9,10)

La disfunción sexual femenina según el DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) se puede clasificar en un trastorno orgásmico, trastorno del interés/excitación sexual y trastorno genito pélvico de dolor/ penetración, de igual manera se puede ver como todos estos términos pueden ser superpuestos generando afectación en la salud reproductiva de la mujer (5).

3.2 Descripción de la intervención

La testosterona es un andrógeno producido principalmente por los hombres y son los que

generan entre otros efectos el deseo, el aumento de la libido en los hombres.(11) Las mujeres producen diferentes tipos de andrógenos, siendo el más importante la DHEAs (dehidroepiandrosterona) , la androstenediona y la testosterona. Esta última, está unida casi en un 100% a SHBG (sex hormone binding globulin) (globulina fijadora de hormona sexuales), haciendo que no sea libre y que no tenga su acción principal de aumentar la libido en la mujer durante toda la vida, únicamente la testosterona libre es la que es capaz de generar el deseo sexual y de excitación.(11,12)

Esta claro que la concentración plasmática de andrógenos esta directamente relacionada con la libido de los hombres, pero esta asociación esta menos clara en mujeres. En la menopausia es controversial, algunos estudios argumentan que no hay cambios en los niveles séricos de la testosterona, en otros estudios se ha descrito disminución en la producción de los andrógenos, asociado a la disminución de estrógenos circulantes pudiendo hacer relaciones causales de las hormonas pero no se ha establecido un numero de corte en donde se pueda denominar que hay un hipoandrogenismo como tal. De igual manera con alguna de las dos teorías, las mujeres postmenopáusicas desarrollan una disfunción sexual.(13)

A nivel mundial se han realizado estudios en mujeres postmenopáusicas con administración de testosterona en diferentes dosis y por diferentes vías de administración para ver si aumentan el deseo de la mujer y mejorando la vida sexual y se ha llegado a la conclusión que, si ha mejorado la sexualidad en la mujer aumentando la libido, la lubricación y el deseo. En un estudio de cohortes realizado en el 2001 en donde tuvieron en cuenta mujeres en Estados Unidos que recibieron algún tipo de testosterona como terapia hormonal y se evaluaron con tres escalas diferentes (POMS, SSRS y ERT) en donde todas tuvieron efectos positivos en la función sexual de las mujeres estadísticamente significativas(14).

3.3 Cómo funcionará la intervención

La testosterona está establecida como tratamiento para disfunción sexual masculina. El mecanismo de éste es por su mecanismo androgénico en los receptores que generan aumento de la libido. Con la administración de testosterona en mujeres postmenopáusicas con disfunción sexual femenina podría funcionar este mismo tratamiento con el mismo fin como un tratamiento complementario en la terapia hormonal postmenopáusica.

Hasta donde conoce la investigadora, no se ha explicado por completo la relación causal de esto porque los niveles de testosterona aumentan levemente en suero siendo no significativos, esta podría ser una línea de investigación interesante para indagar.

3.4 ¿Por qué es importante ésta revisión?

Diferentes estudios realizados a nivel mundial de administración de testosterona en mujeres postmenopáusicas han mejorado la disfunción sexual femenina. Los autores han concluido efectos positivos frente a esta intervención, sin embargo no se ha realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en este tema reportados y analizados. En Colombia no se ha realizado este estudio y tenemos un conocimiento muy básico de la terapia hormonal menopáusica en general en nuestras consultas en los hospitales. Con este estudio se podrían abrir nuevas puertas de interés para poder establecer nuevas guías y nuevas prioridades a las mujeres postmenopáusicas ya que todavía les quedan muchos años de vida y pueden, si desean, cumplir con sus necesidades sexuales y hacer cumplir su derecho fundamental consignado en la constitución colombiana.

4. Objetivos

General:

Evaluar los efectos de testosterona en mujeres postmenopáusicas y mejora de la disfunción sexual femenina.

Específicos

- Evaluar los efectos de testosterona en mujeres postmenopausicas y mejora de la disfunción sexual femenina de acuerdo a diferentes formas de administración de testosterona
- Revisar cuales son las dosis que se han administrado para mejorar la libido en las mujeres postmenopáusicas
- Identificar efectos adversos en mujeres postmenopáusicas con la administración de testosterona

5. Métodos

5.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión

5.1.1 *Tipo de estudios:* Todos los experimentos clínicos aleatorizados en donde se hayan administrado testosterona (en diferentes métodos de administración y diferentes dosis) en mujeres postmenopáusicas como tratamiento para la disfunción sexual femenina.

5.1.2 *Tipo de participantes*

- Mujeres postmenopáusicas con el diagnostico de cese de menstruación

5.1.3 *Tipo de intervenciones*

Todas las fórmulas de testosterona disponibles incluyendo tabletas, capsulas, parchas, tópico que haya en el mercado para la disfunción sexual administrada para la mejoría de la disfunción sexual femenina

5.1.4 *Tipo de desenlaces medidos*

5.1.4.1 *Desenlaces primarios*

Medidas de asociación reportadas (diferencia de medias) frente a la asociación entre exposición a testosterona y mejoría de disfunción sexual en mujeres

posmenopáusicas. Se tomaron los datos de las escalas que cada estudio utilice y se trató de globalizar los resultados para tener resultados homogéneos.

5.1.4.2 Desenlaces secundarios

- Frecuencia de diferentes formas de administración de testosterona y dosis
- Frecuencia de efectos adversos generados por la administración de testosterona
- Frecuencia de mujeres quienes no fueron adherentes al tratamiento

5.1.5 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios

El diseño metodológico se basa en el Manual de Revisiones Sistemáticas Cochrane 2011(15) y el protocolo establecido para reducir los sesgos; garantizar la transparencia de los métodos y procesos planteados; permitiendo la revisión de los métodos planificados por parte de pares

1. Selección de motores de búsqueda: inicialmente se considero la utilización de los principales motores de búsqueda, los cuales PUBMED, EMBASE Y COCHRANE
2. Tipos de estudio: se busca una relación causal entre la administración de testosterona y aumento de la libido de las pacientes postmenopausicas. Se tuvieron en cuenta ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados. Se excluyen revisiones de literatura, revisiones de caso, estudios de corte transversal, cohortes y casos y controles.
3. Tipos de participantes: mujeres en etapa postmenopausica según los criterios del STRAW+10, cualquier tipo de escala que hayan tenido para medir la libido y la calidad sexual de las pacientes siempre y cuando estén estandarizadas por el país.
4. Tipos de resultados: el impacto de la testosterona en la mujer postmenopausica aumentando la libido. Se van a tener en cuenta todas las medidas de asociación que se encuentren.

5.1.6 Búsquedas electrónicas

	Menopause	Sexual dysfunction	Hormonal treatment (OR)
Mesh	1.1 Menopause, perimenopause, hormones, vaginal atrophy, vasomotor symptoms, hot flashes, postmenopause, reproductive aging, ovarian aging, antimullerian hormone, antral follicle count, female women	Vaginal atrophy, sexual dysfunction, sexual behavior, dyspareunia, libido, sexuality, sexual function, female sexual disorder, sexual arousal, sexual desire,	Hormone therapy, complementary therapies, testosterone replacement therapy, androgen therapy, Androgens, androgen, male hormones, androstenedione

Búsqueda oficial

Pubmed

((("Hormone Replacement Therapy"[Mesh]) OR ("Testosterone"[Mesh]) OR ("Androgens"[Mesh])) AND (((("Sexual Dysfunction, Physiological"[Mesh]) OR ("Atrophic Vaginitis"[Mesh])) OR (vulvovaginal atrophy[Title/Abstract])) OR ("Vulva"[Mesh])) AND (("Menopause"[Mesh]) OR (ovarian aging[Title/Abstract]))

317 artículos

Embase

'menopause and climacterium'/exp AND ('testosterone'/exp OR 'androgen'/exp) AND 'female sexual dysfunction'/exp

580 artículos

'menopause and climacterium'/exp AND ('testosterone'/exp OR 'androgen'/exp) AND

'female sexual dysfunction'/exp

580 artículos

COCHRANE

ID	Search Hits
#1	Testosterone 8119
#2	Androgens 2035
#3	Sexual Dysfunction 4871
#4	Atrophic Vaginitis 138
#5	vulvovaginal atrophy 219
#6	Menopause 7657
#8	#1 OR #2 9062
#9	#3 OR #4 OR #5 5190
#10	#8 AND #9 AND #6 61

61 artículos

5.1.7 Búsqueda manual

Se revisaron las referencias de los artículos incluidos en busca de otras referencias que pudieran incluirse dentro de la revisión. Así mismo se hizo una revisión en la literatura gris con tamizaje de las primeras 10 páginas sin encontrar artículos relevantes o que no estuvieran repetidos en las otras bases de datos.

5.1.7 Recolección de datos y análisis

Se utilizaron los datos de los estudios elegidos que cumplieron con los criterios de inclusión y los criterios de elegibilidad que se habían planteado inicialmente. Se extrajo la información utilizando la extracción de datos estandarizada. Se introdujeron los datos en RevMan 5®. Los detalles se codificaron incluyendo el año de la publicación, el diseño del estudio, diagnóstico de menopausia, el tipo de los participantes, las características de los participantes y la intervención, siendo este último los medicamentos utilizados con las

características de la intervención (dosis, duración, métodos de administración). Finalmente se evaluó los resultados de la intervención y los efectos adversos de la intervención.

5.1.9 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se realizó una búsqueda inicial por el autor principal del estudio y posteriormente el tutor temático realizó la misma búsqueda. Posteriormente se hizo una comparación entre las dos búsquedas para evaluar si fue realizada de manera adecuada o si se quedaron estudios iniciales por fuera del estudio. La evaluación del riesgo de sesgo se utilizó por medio del software RevMan 5®, donde se evaluó la secuencia aleatoria, la asignación aleatoria, el cegamiento de participantes y del personal, el cegamiento del encargado del análisis, la presencia de datos incompletos, reporte selectivo y la presencia de otros tipos de sesgo.(15) Cada dominio clasificó como alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo o riesgo incierto.

5.1.10 Medición del efecto del tratamiento

Datos continuos: se utilizó la diferencia de medias para evaluar los efectos del tratamiento. Se utilizó modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad estadística encontrada.

5.1.11 Manejo de datos faltantes

En este artículo los abstracts se incluyeron en un principio, se intentó tener contacto con los autores de los estudios o para el artículo completo para un reporte total en los abstracts que no tenían suficiente información o que el sesgo no se podía suponer. No se logró poner en contacto con ninguno de los autores. Se consideraron de los artículos que no entraban en el estudio. En los estudios donde no se determinaban los resultados de las intervenciones también se sacaron y no se tuvieron en cuenta.

5.1.12 Evaluación de heterogeneidad

Se encontró heterogeneidad clínica y metodológica incluso en el análisis por subgrupos de vía de administración por lo que no se realizó metaanálisis. Sin embargo se realizó el metaanálisis para el grupo de administración oral. La evaluación de la heterogeneidad se hizo Chi2 test con 1 niveles de libertad, con un alfa de 0.05. Para I 2 valores de 25%, 50% y 75% corresponden a un bajo, medio y altos niveles de heterogeneidad.

6. Resultados

6.1 Descripción de los estudios

La búsqueda inicial en las bases de datos arrojó 939 resultados, luego de excluir los duplicados, y tamizar por títulos y resúmenes, se revisaron 20 publicaciones de las cuales se incluyeron 13 artículos dentro de la revisión final (**Figura 1**).

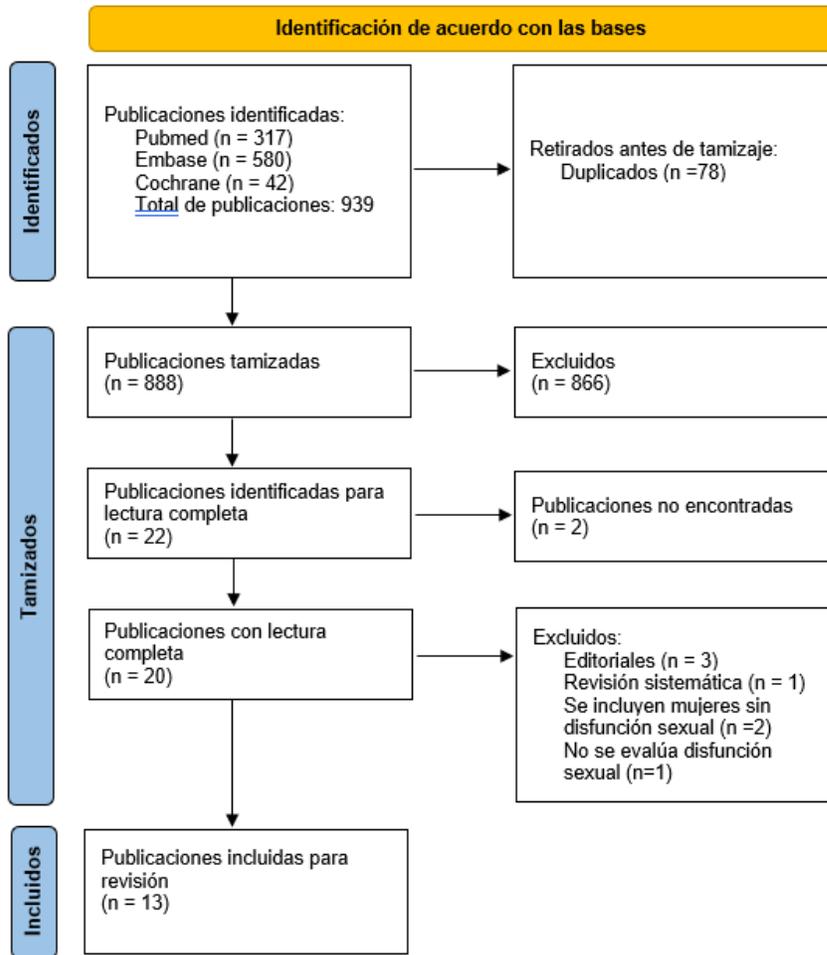


Figura 1 . Flujoograma PRISMA de revisión de la literatura

6.1.1 Estudios incluidos

Se incluyeron en la revisión estudios experimentales, de los cuales 7 consistieron en ensayos clínicos controlados doble ciego, 6 ensayos clínicos aleatorizados abierto y 1 no controlado. En la mayoría de los estudios no se describió el diagnóstico de menopausia. Con relación al método de administración de la testosterona, en 4 estudios óvulos, en 3 estudios se utilizó tratamiento oral, 3 parche de 300 mcg, 2 crema y 1 gel. Las características generales se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. (Ver Anexo) Características generales de los estudios incluidos.

6.1.2 Evaluación de riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de Cochrane con el soporte del software RevMan 5®, donde se evaluó la secuencia aleatoria, la asignación aleatoria, el cegamiento de participantes y del personal, el cegamiento del encargado del análisis, la presencia de datos incompletos, reporte selectivo y la presencia de otros tipos de sesgo. Cada dominio clasificó como alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo o riesgo incierto. Figura 2. Posteriormente se hizo subdivisión por grupos de medios de administración de la testosterona. La Figura 3 muestra la evaluación de riesgo de sesgo de testosterona en crema; la Figura 4 muestra la evaluación de riesgo de sesgo de testosterona en gel; la Figura 5 muestra la evaluación de riesgo de sesgo de testosterona oral; la Figura 6 es la evaluación de riesgo de sesgo de testosterona en parche y por último la Figura 7 es la evaluación de riesgo de sesgo de testosterona en óvulos.

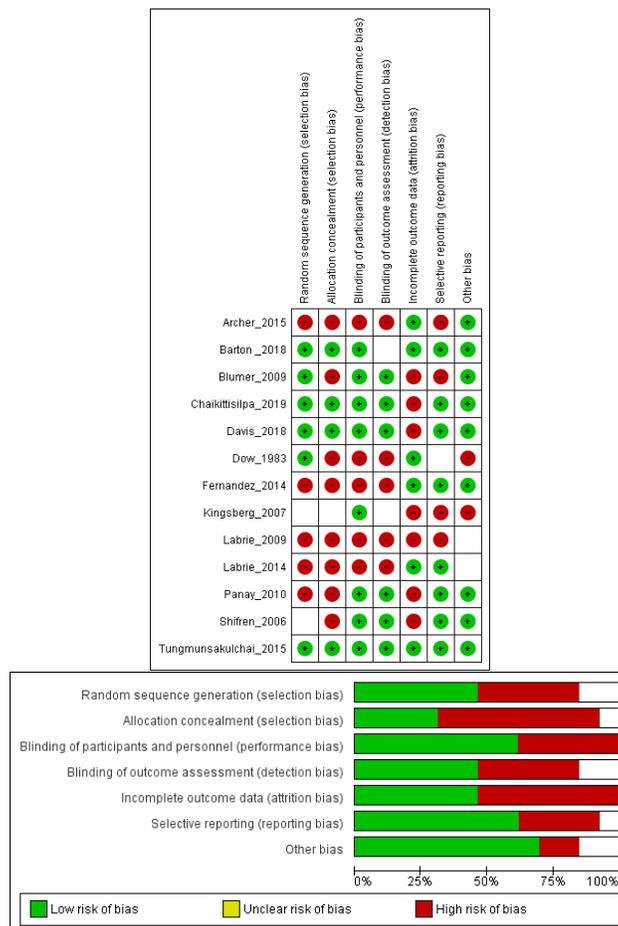


Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo de la totalidad de los artículos incluidos

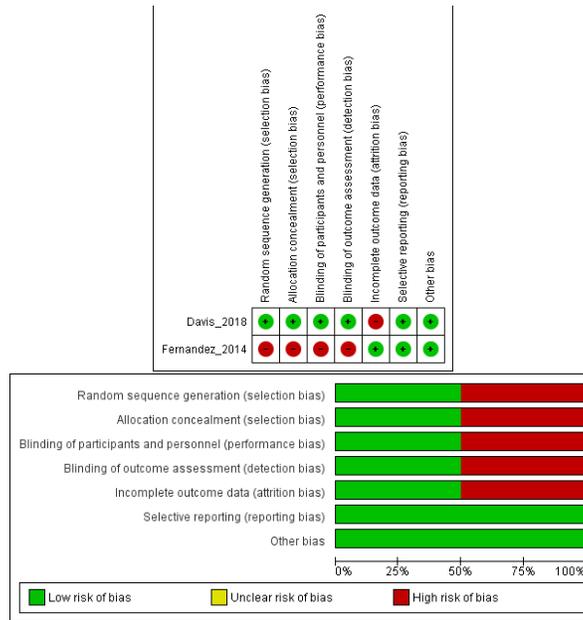


Figura 3. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Crema

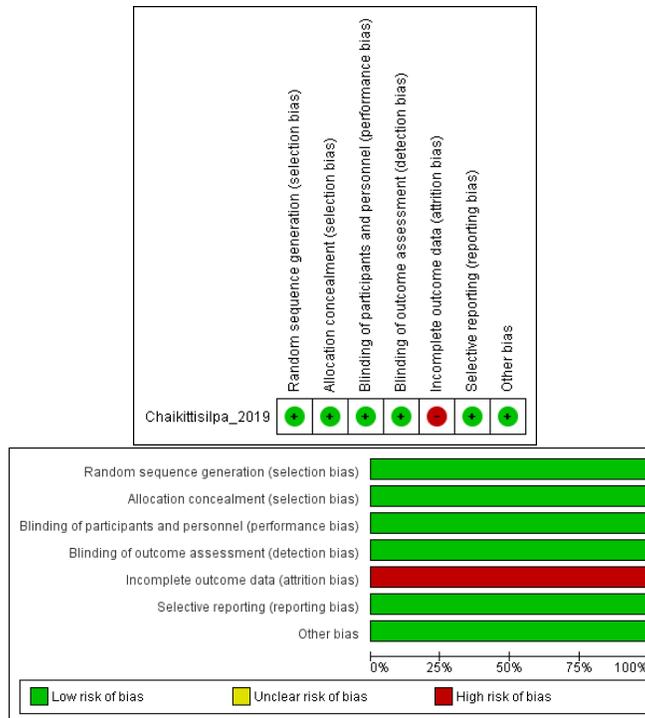


Figura 4. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Gel

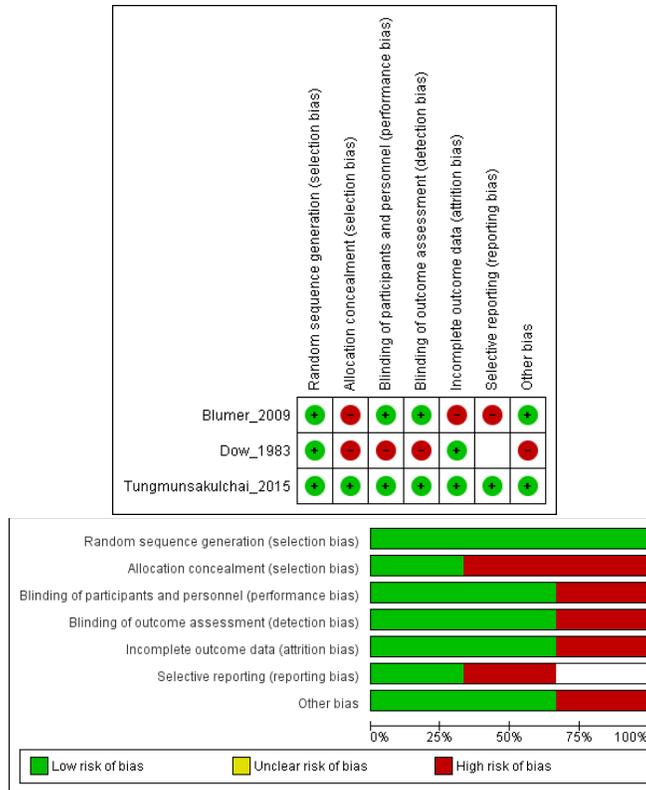


Figura 5. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Oral

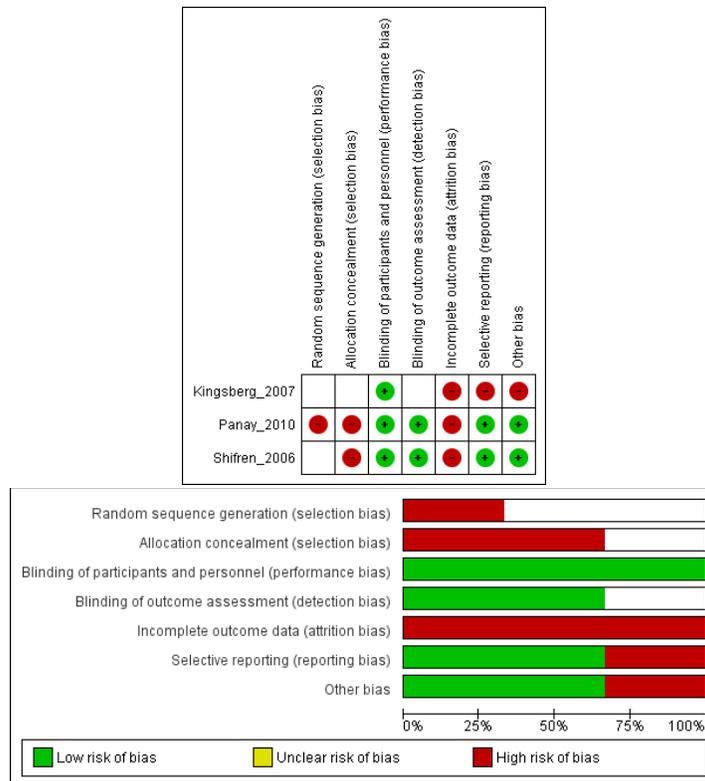


Figura 6. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Parche

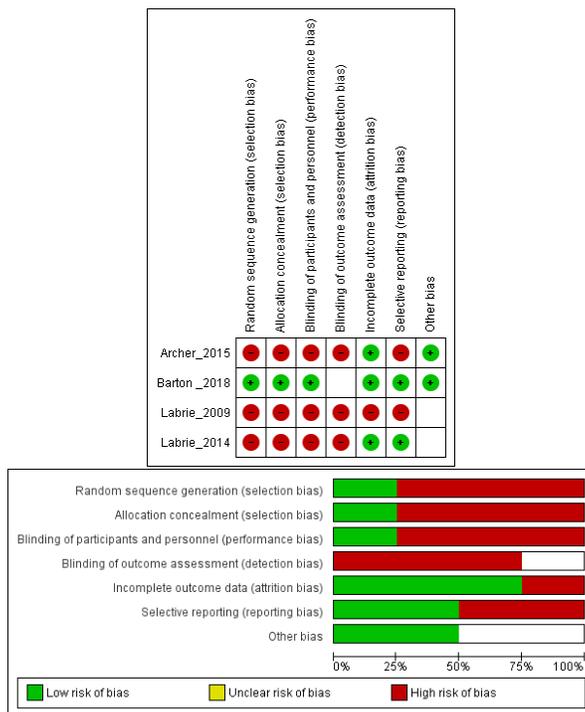


Figura 7. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en óvulos

6.1.3 Estudios excluidos

En la **Tabla 2** se presentan los estudios excluidos y las causas. Principalmente los estudios que se excluyeron por el no cumplimiento de los criterios específicos de la evaluación de la función sexual como un desenlace primario. Así mismo, muchos de los estudios hacían comparación o incluían en su estudio pacientes que no tenían disfunción sexual o que no eran postmenopáusicas. Los últimos por que no se encontraron los artículos o porque no eran artículos completos, únicamente editorial.

Tabla 2. (Ver Anexo) Estudios Excluidos

6.2 Efecto de la intervención

En todos los estudios se evidenció una mejoría de las escalas utilizadas para la medición de la disfunción sexual en el grupo en que se utilizó la testosterona. En la tabla 3 se presentan los resultados de los estudios de Davis(16) y Fernandez(17), en los cuales se utilizó crema vaginal y se evaluaron los desenlaces por medio del cuestionario FSFI, con un incremento en los valores cuando se comparó contra placebo. En el estudio Davis se administraba crema de testosterona 300 mg dos veces a la semana por 24 semanas en comparación con placebo, con una mediana en la línea de base de FSFI de 2,6 (RIQ=1,6-3,2) para el grupo de intervención y de 2,4 (RIQ=1,6-3,2) para el grupo control, con un resultado al final de seguimiento de 4 (RIQ= 3,2-4,8) para el grupo intervención y de ,6 (RIQ=2,4-4,4) para el grupo control ($p=0,043$). En el estudio de Fernandez (17), se administró crema con 300 mcg testosterona, ácido poliacrílico y contra crema vaginal de estrógenos combinados, teniendo como control lubricante con glicerina, mostrando superioridad contra todas las estrategias terapéuticas. En el grupo de testosterona al final del seguimiento, el promedio del FSFI fue de 24,9 (DE=12) mientras que en el grupo placebo al final del seguimiento fue de 14,7 (DE=10,4 ($p=0,003$)) (**Tabla 3**).

Tabla 3. (Ver Anexo) Resultados de intervención con testosterona en Crema

El estudio de Chaikittisilpa y col(18) fue el único estudio que realizó la intervención con testosterona en gel. Se administró gel de testosterona 50 mg semanal de manera transdérmica adicionalmente 1 mg de valerato de estradiol por vía oral diaria. El grupo de control era la aplicación de un placebo transdérmico y la administración de 1 mg de valerato de estradiol por vía oral diaria. Se evidenció una mayor diferencia entre la línea de base y el final del seguimiento cuando se comparó contra placebo estadísticamente significativo. (7,2 vs 5,5 $p=0,024$)(**Tabla 4**).

Tabla 4. (Ver Anexo) Resultados de intervención con testosterona en Gel.

Hubo tres estudios en donde se dio la testosterona por vía oral. (**Tabla 5**). Hubo dos estudios que utilizaron como medida de desenlace el FSFI y uno la escala de Satisfacción

Marital. El estudio Tungmunsakulchai(19) dio tratamiento con 40 mg de undecanoato de testosterona dos veces a la semana por 8 semanas y se compararon con grupo control de placebo. Los resultados de este estudio evidenciaron que una mejoría de FSFI con la intervención, al pasar 18,5 (DE=5,8) en promedio al inicio del tratamiento a 28,6 (DE=3,6), mientras que en el grupo control 15,3 (DE=7,50) promedio al inicio del estudio a 25,3 (DE=6,7) al final del seguimiento (p=0,04).

El estudio Blume(20) utilizo 1,25 mg metiltestosterona al día por tres meses en comparacion a grupo control de placebo. Tambien se evidencio una mejoría del FSFI con la intervención al final de seguimiento comparado contra placebo [26,5 (DE=5,3) vs 16,8 (DE=5,3); p<0,001]. Finalmente en el estudio Dow(21) se administró 100 mg testosterona oral en comparacion a grupo control que utilizaban estradiol 50 mg vía oral. No reportan el tiempo de duracion del tratamiento. Los resultados de este estudio se dieron de maneras independientes sin realizar una comparación entre las dos intervenciones. Si se vio una mejoría en la Escala de Satisfaccion Sexual Marital en los pacientes que tuvieron intervención con testosterona en los diferentes dominios de la escala como en la Frecuencia de Interés sexual, el cual presentó un valor promedio de 1,8 (DE=1,4) y de 3,5 (DE=2) al final del seguimiento; el dominio Frecuencia de orgasmo presentó un valor promedio de 2,5 (DE=1,6) al inicio del tratamiento y de 3,9 (DE=2,2) al final del seguimiento.

Tabla 5. (Ver Anexo) Resultados de intervención con testosterona oral.

Se realizó el análisis agrupado, en los estudios que se utilizo la medida de desdenlace de FSFI donde se evidencio una diferencia de 6,36 (IC95%=0,09-12,62; I2=87%) (**Figura 8**)

Figura 8. Forest Plot testosterona oral

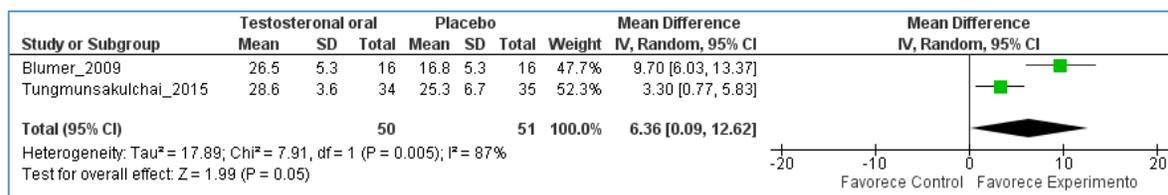
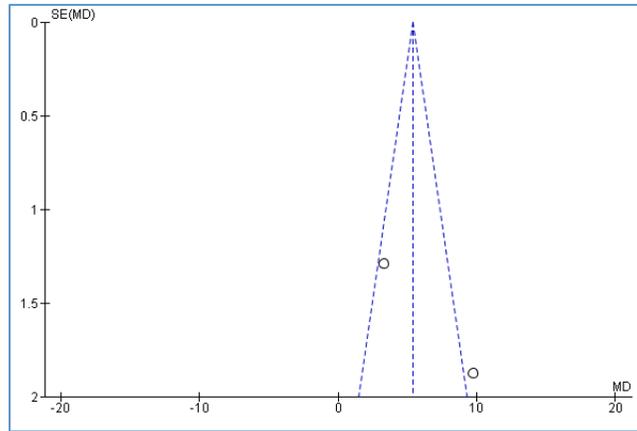


Figura 9. Funnel Plot Artículos incluidos en el metaanálisis de forest plot Testosterona Oral



Se encontraron tres artículos que utilizaron la administración de la testosterona en parche.(22–24) (**Tabla 6**). Todos utilizaron la dosis de parche de 300 mcg por día. Dos de los estudios realizaron la intervención por 24 semanas y el otro solo por dos semanas. Los resultados medidos fueron de percepción en cuanto a la dispareunia, a la satisfacción sexual y al número de encuentros sexuales a la semana. El uso de Parche de testosterona mostró un beneficio cuando se comparó contra placebo, con resultados estadísticamente significativos. El estudio de Kingsberg(22) reportó incremento en la satisfacción de la actividad sexual en 35 (55) mujeres e incremento en el deseo sexual 34 (53%) ($p=0,011$ y $0,041$)

Tabla 6. (Ver Anexo) Resultados de intervención con testosterona en Parche.

Cuatro estudios encontrados utilizaron la testosterona en ovulos vaginales. (**Tabla 7**). En los estudios Barton(25), Archer(26) y Labrie(27) se evaluó la efectividad del uso de la DHEA. Las escalas de evaluación fueron la FSFI, Abbreviated Sexual Function y la medición de dispareunia severa. Las dosis que mostraron beneficio cuando se comparó contra placebo fueron las de 6,5 mg ($p<0,01$). La dosis de 13 mg también mostró mejoría en la sintomatología de acuerdo al Abbreviated Sexual Function.

Tabla 7. (Ver Anexo) Resultados de intervención con testosterona en óvulos.

6.3 Adherencia

Ninguno de los estudios incluidos, reportó el porcentaje de adherencia a los tratamientos recibidos. En todos los análisis de los estudios hablaban que es un factor a tener en cuenta porque podrían llegar haber pacientes no adherentes al tratamiento sin embargo no hubo ningún estudio en donde se evaluara como tal ese aspecto.

6.4 Eventos adversos

En los 13 estudios evaluados se reportaron eventos adversos en 5. De los principales síntomas reportados eran acné y crecimiento leve del vello facial. Todos estos síntomas directamente relacionado por la administración de andrógenos. Otros síntomas reportados eran las descargas vaginales sobre todo en los estudios donde se utilizaron los ovulos vaginales sin embargo no se encontraron diferencias entre los grupos de intervención y los grupos control. En dos estudios se realizaron mediciones en el perfil lipídico, en el perfil hepático y en el cuadro hemático y no se encontró diferencias estadísticamente significativas frente a estas variables entre los grupo de intervención y control. (**Tabla 8**)

Tabla 8. (Ver Anexo) Eventos adversos reportados por los estudios.

7. Discusión

La disfunción sexual es un problema común en las mujeres posmenopáusicas, que puede afectar la calidad de vida. La testosterona exógena puede influir en el comportamiento sexual de las mujeres, sin embargo, existe controversia que el tratamiento de la deficiencia de testosterona endógena tenga un papel primario en la evolución de la disfunción sexual en las mujeres(28,29) esto, como resultado de la variación considerable de los criterios utilizados en el diagnóstico de la disfunción sexual relacionada con la menopausia, el número de participantes incluido en los estudios y la objetividad en la medición de disfunción sexual, razón por la cual se realiza esta revisión, con el fin de dar una recomendación unificada acerca de la evidencia en el uso de testosterona en el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres con postmenopausia.

Los estudios incluidos, evidenciaron que el tratamiento con testosterona, mejoró la sintomatología de mujeres con disfunción sexual con herramientas validadas como el Índice de Función Sexual Femenina o la Escala de Satisfacción Sexual Femenina. Se incluyeron en la revisión cinco tipos de presentaciones de testosterona: en gel, oral, en crema, en parche y en óvulos, tanto en presentación única como acompañada de otros medicamentos, como estrógenos y progesterona, pero todos los estudios comparados contra placebo. El tratamiento con gel demostró mejores resultados en el valor del FSFI al final del seguimiento cuando se comparó contra placebo, la diferencia entre las puntuaciones al final del seguimiento fue de 3 puntos; sin embargo, los resultados presentaron un rango amplio, por lo que este hallazgo debe tomarse con cautela. El tratamiento con testosterona oral también mostró resultados favorables; el análisis agrupado de los estudios en los que se comparó contra placebo, y mostró una mejoría en los valores de la FSFI, sin embargo, los resultados mostraron poca precisión, llegando casi hasta 0, con una alta heterogeneidad ($I^2=87\%$). Los estudios aislados mostraron diferencias significativas, el estudio de Blumel(20), mostró una mayor diferencia cuando se comparó contra placebo, pero al mismo tiempo, este estudio presentó alto riesgo de sesgo, con lo que es posible concluir una sobreestimación del efecto, por lo que es necesario interpretar estos resultados con cautela.

El estudio de Davis y col(16), quienes utilizaron crema vaginal de 300 mcg 2 veces por semana, evidenciaron una mejoría en el puntaje en la escala FSFI, con un incremento de 1,2 puntos, mientras que el grupo placebo, la mejoría fue de la mitad (0,6 puntos), a pesar que este resultado fue clínicamente significativo, no se evidencia un cambio clínico importante y la duración del tratamiento fue prologado, con una administración de dos veces por semana, por 24 semanas; mientras que en el estudio de Fernandez y col(17) la duración del tratamiento fue la mitad del tiempo, pero tres veces por semana. En este estudio el cambio en la puntuación entre la línea de base y el final de seguimiento fue mayor que contra placebo y de mayor diferencia que en el estudio de Davis y col(16). Es importante resaltar las diferentes posologías, y posiblemente, la aplicación de tres veces por semana, mostró una mejoría por mayor absorción y metabolismo de la testosterona, además de una menor duración por lo que se obtiene una mayor aceptación, con mejores puntuaciones.

El uso de parche con testosterona mostró desenlaces favorables en comparación con placebo en la percepción reportada por el paciente acerca del mejoramiento de síntomas, frecuencia de actividad sexual y en el número de encuentros sexuales satisfactorios. A pesar de no utilizar las escalas como los otros estudios, la valoración por medio de cuestionarios validados, pudo brindar información de la mejoría de las relaciones sexuales del grupo de intervención. Estos estudios tuvieron un alto riesgo de seso por la incapacidad de cegamiento y asignación aleatoria, por lo que, a pesar de las diferencias significativas y mejoría en los resultados, estos pueden estar sesgados.

Cuatro estudios evaluaron el uso de testosterona en óvulo, comparando dosis de 13 mg, 6,5 y 3,25 mg contra placebo. La dosis de 3,25 mg no fue superior al placebo, y entre las dosis de 13 y 6 mg, no se evidenciaron diferencias sustanciales. Estos estudios mostraron un análisis para la relación dosis-respuesta, pero el número y tamaño limitados de los estudios no permite tener un resultado convincente acerca de la dosis más efectiva. Al evaluar la calidad metodológica, todos a excepción de Barton(25), tuvieron alto riesgo de sesgo, en la mayoría de los ítems.

Aumentar el número de ocasiones en las que las mujeres experimentan un encuentro sexual satisfactorio desde nunca u ocasionalmente a al menos una o dos veces al mes puede mejorar notablemente el bienestar personal y la autoestima de las mujeres afectadas, sus parejas y sus relaciones. Estos resultados se traducen en la reducción de las preocupaciones sexuales, la mejora de la autoimagen sexual y la disminución de la angustia asociada sexualmente, como resultado de la mejora de los diferentes escalas de función sexual que se describen en esta revisión sistemática.

Los eventos adversos reportados consistieron en su mayoría en acné e hirsutismo. Se han descrito efectos de la testosterona sobre los niveles de lípidos e incremento de índice de masa corporal, sin embargo estos desenlaces no fueron incluidos como parte de los desenlaces evaluados en los artículos incluidos, por otro lado, tampoco se describieron las características de comorbilidades en estas pacientes, por lo tanto, no se sabe si las mujeres

posmenopáusicas con enfermedades concomitantes también se beneficiarían de la terapia con testosterona. Esto limita la medida en que los resultados puedan ser extrapolados a la práctica clínica diaria. También, se debe tener precaución con las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer de mama, aunque hasta la fecha no se han descrito eventos importantes de seguridad. Un metaanálisis(30) en las que se administró testosterona en diferentes formas, reportaron un aumento significativo en la cantidad de colesterol LDL y reducciones en las cantidades de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos con el uso de testosterona administrada por vía oral, pero no cuando se administró por vía no oral (mediante un parche transdérmico o crema), otros han reportado un incremento de peso con el tratamiento con testosterona. No se informaron efectos de la testosterona para la composición corporal, las variables musculoesqueléticas o las medidas cognitivas, aunque el número de mujeres que aportaron datos para estos resultados fue pequeño. Sin embargo, la magnitud y precisión de este efecto variaron con la duración del estudio y la vía de administración. Otros estudios han permitido demostrar que el uso combinado de estrógenos con metil-testosterona es seguro durante al menos 24 meses.(31)

Por lo anterior, se debe advertir a las mujeres que inician un tratamiento con testosterona que estos efectos secundarios pueden ocurrir y se les debe aconsejar la aplicación de la dosis prescrita. La ansiedad, la irritabilidad y la depresión son supuestos síntomas de insuficiencia de testosterona en las mujeres y se sugiere que el tratamiento con testosterona estabiliza el estado de ánimo. Sin embargo, estos eventos adversos no fueron reportados en los estudios incluidos, sin embargo, la frecuencia de eventos adversos reportados, indican que el uso actual de testosterona no se asoció con un aumento en los eventos adversos graves, incluidos los efectos adversos en el endometrio y la mama.

Una de las limitaciones de esta revisión consistió en la no realización de metaanálisis en los grupos de tratamiento de testosterona en parche, óvulo, crema y en gel, debido a las diferencias metodológicas sustanciales entre los ECA incluidos. Las mediciones de la función sexual (cambios en el deseo, excitación, frecuencia de las relaciones sexuales, orgasmo) se realizaron utilizando diferentes puntajes y escalas; los estudio incluidos presentaron serias limitaciones metodológicas que pudieron llevar en ocasiones a la

sobreestimación de los efectos, entre ellos riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria y en el cegamiento. Dentro de las fortalezas del estudio se encuentra el reclutamiento de mujeres con disfunción sexual objetivo y las pocas pérdidas de los estudios incluidos, el uso de escalas validadas para dar un resultado objetivo y seguimientos por periodos largos, lo que permitiría evaluar la verdadera efectividad de la intervención no mediada por consejerías y la evaluación de posibles eventos adversos.

Esta revisión no permite establecer una indicación clara de la efectividad de la testosterona para el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres posmenopáusicas. A pesar de resultados estadísticamente significativos, la calidad metodológica de la mayoría de los estudios es baja a moderada. Se considera importante la realización de estudios de vida real en nuestra población, así como seguimientos con mayor número de participantes.

8. Conclusiones

Todos los tipos de terapia con testosterona mostraron un efecto superior sobre la función sexual que el placebo, sin embargo, la calidad metodológica de algunos estudios incluidos es de baja a moderada, con alto riesgo de sesgo en el cegamiento y asignación aleatoria, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

Solo se pudo realizar metaanálisis a dos estudios con tratamiento oral, el cual mostró una magnitud del efecto que apoya el uso de testosterona, sin embargo, se evidenció una alta heterogeneidad y calidad metodológica de los estudios baja-media.

La evidencia de esta revisión sistemática proporciona información que debe ser interpretada con cautela, debido a la alta heterogeneidad entre los estudios incluidos, la poca precisión de estos y el riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos.

Se deben realizar estudios con mayor rigor metodológico, que permita demostrar la efectividad de la testosterona sobre la función sexual, con el fin de brindar una estrategia terapéutica que puede tener efectos sobre la calidad de vida

Se hace necesario la evaluación de efectos adversos de larga presentación, en especial sobre el sistema cardiovascular y en mujeres con otras comorbilidades.

9. Reconocimientos

Gracias a mi querido amigo Juan Guio Oros

10. Cronograma

Se esta presentando el tiempo en meses

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																				
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																			
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																	
Recolección de información									■	■	■														
Tabulación de los datos												■	■	■	■										
Análisis de los datos																■	■	■							

12. Anexo:

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Autor	Diseño	Diagnóstico de menopausia	Participantes	Características	Intervención
Davis_2018(16)	Estudio aleatorizado doble ciego	No reportado	Mujeres con disfunción sexual de acuerdo al Índice de Función Sexual Femenina (Female Sexual Function Index)	> 18 años, tenían un diagnóstico de cáncer de mama invasivo, en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano o letrozol) y disfunción sexual dados por sequedad, dolor, irritación o ardor, o dispareunia .	Testosterona en crema
Chaikittisilpa_2019(18)	Estudio aleatorizado doble ciego	No reportado	Mujeres con puntaje en el Índice de Función Sexual Femenina(Female Sexual Function Index) <26,5	Edad entre 40 y 60 años con antecedentes de amenorrea de 12 meses o a quienes se les extirparon ambos ovarios, relaciones sexuales al menos una vez al mes	Gel de testosterona transdérmica más 1 mg de valerato de estradiol por vía oral diaria
Tungmunsakulcha_2015(19)	Estudio aleatorizado doble ciego	Antecedentes de 12 meses de amenorrea o extirpación bilateral de ambos ovarios	Mujeres con puntaje en el Índice de Función Sexual Femenina(Female Sexual Function Index) <26,5	Mujeres entre 40 y 60 años en menopausia natural o quirúrgica , sexualmente activas	Tratamiento con 40 mg de undecanoato de testosterona oral dos veces por semana (los martes y viernes con la cena) con estrógeno diario (1 mg de valerato de estrógeno).

Kingsberg_2007(22)	Ensayo Clínico Controlado	No especificado	Mujeres con trastorno de hipoactividad del deseo sexual	No especificado	Parche de testosterona
Dow_1983 (21)	Ensayo clínico no controlado	la presencia de síntomas vasomotores en diversos grados, acompañado de otros síntomas somáticos y psicológicos.	Pérdida de libido, sin causa orgánica justificable	Contar con pareja sexual estable, no contraindicaciones para manejo hormonal, enfermedad física concurrente significativa y no uso concurrente de medicación que pudiera afectar la libido o interferir con el tratamiento hormonal propuesto	Testosterona oral+Estradiol
Barton_2018(25)	Ensayo clínico aleatorizado de tres brazos	No reportado	Dispareunia o sequedad vaginal moderada o severa y por lo menos dos meses previos.	Historia de cáncer de mama o ginecológico y sin evidencia actual de enfermedad que haya completado quimioterapia y radiación. Tamoxifeno o inhibidores de la aromatasasa durante al menos 8 semanas, sin intención de modificación de tratamiento durante el estudio. No uso de otros productos vaginales que no fueran lubricantes a base de agua durante el coito.	DHEA
Archer_2015 (26)	Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego	Sin menstruación durante al menos 1 año para mujeres no histerecto	Dispareunia moderada o severa	Edad entre 40 y 75 años, resultado de mamograma y examen de mama normal, papanicolau normal, no consumo de sustancias psicoactivas	DHEA

		mizadas Niveles de hormona estimulan te del folículo superiore s a 40 UI/			
Labrie_2014(27)	Ensayo clínico controlado doble ciego	No reportado	No reportado	No reportado	Grupo 1: DHEA 3.25 mg prasterone Grupo 2: DHEA 6.5 mg prasterone Grupo 3: DHEA 13 mg prasterone
Labrie_2009(32)	Ensayo clínico Controlado doble ciego	No reportado	Mujeres con dispareunia,	Mujeres entre 40-75 años, bajo nivel de maíndice de maduración, pH vaginal por enimad e 5	Grupo 1: D DHEA 3.25 Grupo 2: DHEA 6.5 Grupo : DHEA: 13 mg
Blumel_2009(20)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	No reportado	Mujeres con disfunción sexual medida por FSFI <26,5	Mujeres entre 45 a 64 años, con pareja masculina estable, con percepcion de empoaramiento de vida sexual	Tableta con 0,625 mg de estrógenos conjugados más 1,25 mg de metil-testosterona y una cápsula con 100 mg de progesterona micronizada al día.
Shifren_2006(23)	Ensayo clinico controlado aleatorizado	Cese de los períodos menstrual	Trastorno del deseo sexual hipoactivo	No reportado	Parche de testosterona

	o	es al menos 1 año antes. En mujeres con histerectomía tuvieran al menos un ovario y un nivel de hormona estimulante del folículo de detección superior a 30 UI/L. Tratamiento con estrógeno con o sin progestina			
Fernandez_2014(17)	Ensayos clínicos controlados	Edad entre 40-70 años con menopausia fisiológica y antecedentes de amenorrea durante > 3 años con un nivel de hormona estimulante del		No habían recibido tratamiento hormonal para los síntomas de la menopausia en los últimos 6 meses, habían mostrado pruebas de Papanicolaou y mamografías normales durante los últimos 12 meses y manifestaron síntomas de atrofia vaginal (sequedad vaginal, irritación/picazón vulvovaginal y dispareunia hace 6 meses)	Grupo 1: Crema vaginal con ácido poliacrílico Grupo 2: Crema vaginal con testosterone Grupo 3: Crema vaginal de estrógenos combinados (0,625 mg)

		foliculo> 30 mUI / mL			
Panay_2010(24)	Ensayo clínico controlado doble ciego	Menopausia natural	Mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo	Edad entre 40 y 70 años , al menos 12 meses después de la menopausia y tener una mamografía bilateral clínicamente aceptable y una prueba de Papanicolaou normal. Las mujeres tenían que estar en una relación estable y monógama con una pareja sexualmente funcional durante al menos 1 año antes de ingresar al estudio, y se esperaba que las parejas estuvieran físicamente presentes durante al menos el 50% de cada mes durante el estudio.	Parche de testosterona

DHEA: Dehydroepiandrosterona

Tabla 2 Características de los estudios excluidos

Título	Base	Causa
Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study	Pubmed	No se evalúa función sexual como desenlace primario
Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen	Pubmed	Editorial
Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs. placebo in postmenopausal women	Pubmed	Se incluyen mujeres sin disfunción sexual
Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder	Pubmed	Se incluyen mujeres sin disfunción sexual
Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women	Pubmed	Se incluyen mujeres sin disfunción sexual
Dehydroepiandrosterone use in postmenopausal	Embase	Editorial

women: An androgenic option for managing sexual pain caused by vulvovaginal atrophy		
Testosterone for low libido in postmenopausal women not using systemic oestrogen therapy	Embase	Editorial
Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder	Cochrane	Revisión de la literatura
Transdermal testosterone improves selective serotonin reuptake inhibitor-associated female sexual dysfunction; A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Cocrane	No se encuentra
Sexual dysfunction in climacteric women: treatment with implanted oestradiol alone and in combination with testosterone	Cocrane	No se encuentra

Tabla 3 Resultados de intervencion contestosterona en Crema

Autor	Intervención	Duración	Control	Duración	Desenlace	Resultado Intervención	Resultado Control	Análisis estadístico
Davis_2018(16)	Crema autoadministrada de testosterona 300 mg/dosis intravaginal	2 veces/semana por 24 semanas	Placebo	2 veces/semana por 24 semanas	Cambio en the Female Sexual Function Index (FSFI). En el Dominio Satisfacción	N=22 Línea de base: Mediana 2,6 (RIQ=1,6-3,2) Final del seguimiento: Mediana 4 (RIQ= 3,2-4,8) Diferencia: Mediana 1,2 (RIQ=0,4-2,0)	n=22 Línea de base: Mediana 2,4 (RIQ=1,6-3,2) Final de seguimiento: Mediana 2,6 (RIQ=2,4-4,4) Diferencia: Mediana 0,6 (RIQ=0-1,4)	p=0,046 Modelo ajustado : p=0,043
Fernandez_2014 (17)	Grupo 1: Crema vaginal con ácido poliacrílico Grupo	Aplicaciones de tres veces a la semana	Lubricante con glicerina	12 semanas	Cuestionario FSFI	Grupo 1: N=20 Ácido poliacrílico Línea de base: Promedio 18,5 (DE=10,5) Final de seguimiento:	Lubricante Línea de base: Promedio 13,1 (DE=9) Final de seguimiento: Promedio 14,7	0,007 0,003 0,225

	2: Crema vaginal con testosterona 300 mcg Grupo 3: Crema vaginal de estrógenos combinados (0,625 mg)	ana por 12 semanas :				Promedio 23,4 (DE=10,3) Grupo 2: N=20 Testosterona Línea de base: Promedio 9,9 (DE=6,8) Final de seguimiento: Promedio 24,9 (DE=12) Grupo 3: N=20 Estrógeno Línea de base: Promedio 12,7 (De=10,1) Final de seguimiento: Promedio 18,2 (De=13)	(DE=10,4)	
--	---	----------------------	--	--	--	--	-----------	--

FSFI: Female Sexual Function Index

Tabla 4: resultados de intervencion con testosterona en Gel.

Autor	Intervención	Duración	Control	Duración	Desenlace	Resultado Intervención	Resultado Control	Análisis estadístico
Chaikittisilpa_2019 (18)	Gel de testosterona 50 mg semanales transdérmica más 1 mg de valerato de estradiol por	8 semanas	Aplicación de placebo de características similares	8 semanas	Cambio en the Female Sexual Function Index (FSFI).	N=35 Línea de base: Promedio 19,5 (DE= 5,2) Final de seguimiento: Promedio 26,9 (DE=5,0) Diferencia: promedio 7,2 (DE=5,5)	N=15 Línea de base: Promedio 19,6 (DE=4,1) Final de seguimiento: Promedio 24,1 (DE=5,5); Diferencia: Promedio 4,6 (De=3,9)	Resultado entre grupos p=0.038 Resultado de la diferencia entre grupos p=0,024

	vía oral diaria		la inte rve nció n más 1 mg de estr adio l diar io					
--	--------------------	--	---	--	--	--	--	--

Tabla 5. Resultados de intervención con testosterona oral.

Autor	Interven ción	Dur ació n	Co ntr ol	Duración	Desenlac e	Resultado Intervención	Resultado Control	Análisis estadísti co
Tungmun sakulchai _2015(19)	Tratami ento con 40 mg de undeca noato de testoste rona oral dos veces por semana (los martes y viernes con la cena) con estróge no diario (1 mg	8 sem anas	Tat ami ento con plac ebo idén tico al med ica men to acti vo dos vec es por sem ana (los mar tes	8 semanas	Cambio en the Female Sexual Function Index (FSFI).	N=34 Línea de base: Promedio 18,5 (DE=5,8) Final de seguimiento: Promedio 28,6 (DE=3,6)	N=35 Línea de base: Promedio 15,3 (DE=7,50) Final de seguimiento: Promedio 25,3 (DE=6,7)	p=0,04

	de valerato de estrógeno).		y vier nes con la cen a) con estr óge no diar io (1 mg de vale rato de estr óge no).					
Dow_198 3(21)	Testost erona 100 mg oral+Es tradiol5 0 mg	No repo rtado	Estr adio 150 mg	No reportado	Escala de Satisfacci ón Sexual y Marital	N=20 Frecuencia de Interés sexual Línea de base Promedio 1,8 (DE=1,4) Final de seguimiento: Promedio 3,5 (DE=2) Frecuencia de orgasmo Línea de base: Promedio 2,5 (DE=1,6) Final de seguimiento: promedio 3,9 (DE=2,2) Dispareunia Línea de base: Promedio 4,5 (DE=2,6) Final de seguimiento:	N=20 Frecuencia de Interés sexual Línea de base Promedio 2,4 (DE=1,3) Final de seguimiento: promedio 3,8 (DE=1,8) Frecuencia de orgasmo Línea de base Promedio 2,6 (DE=1,6) Final de seguimiento: promedio 3,7 (DE=1,5) Dispareunia Línea de base	No realizan compara ción entre grupos

						Promedio 5,3 (DE=2,3)	Promedio 4,4 (DE=2,3) Final de seguimiento: promedio 5,8 (DE=1,6)	
Blumel_2 009(20)	Tableta con 0,625 mg de estróge nos conjuga dos más 1,25 mg de metil- testoste rona y una cápsula con 100 mg de progest erona microni zada al día. Vía oral	3 mes es	Plac ebo	3 meses	Evaluació n de FSFI	N= 16 Línea de base: 17,3 (DE=6,2) Final de seguimiento: 26,5 (DE=5,3) 68.7% (N=11) resolvieron la disfunción sexual	N=16 Línea de base:Promed io 14.7 (DE=4.8) Final de seguimiento: Promedio 16.8 (DE=5.3).	p<0,001

Tabla 6. Resultados de intervención con testosterona en Parche.

Autor	Interven ción	Dur ación	Co ntr ol	Duración	Desenlac e	Resultado Intervención	Resultado Control	Análisis estadísti co
Kingsber g_2007(2 2)	Parche de testoste rona 300 mcg/da y	dos sem anas	Par che plac ebo	dos semanas	Percepción reportada por el paciente acerca del mejorami ento de	N= 64 Reporte de: Beneficio significativo 33 (52%) Incremento en la satisfacción	N=68 Reporte de: Beneficio significativo 21 (31%) Incremento en la	0,025 0,011 0,041

	trásdermico				síntomas	de la actividad sexual 35 (55) Incremento en el deseo sexual 34 (53%)	satisfacción de la actividad sexual 21 (31) Incremento en el deseo sexual 23 (34%)	
Shifren_2006(23)	Parche de testosterona 300 mcg día por medio de parches que se cambian dos veces por semana Tópica	24 semanas	Parche placebo	por 24 semanas	La principal medida de eficacia fue el cambio con respecto al valor inicial en la frecuencia de la actividad sexual satisfactoria total durante un período de 4 semanas.	N=234 mujeres Total de episodios sexuales satisfactorios: Línea de base: Promedio 2,64 (0,15) Cambio promedio: Promedio 1,92 (0,26) Número total de orgasmos Línea de base: Promedio 2,36 (0,17) Cambio promedio: Promedio 1,62 (0,30) Total episodios sexuales Línea de base: Promedio 4,81 (0,23) Cambio promedio: Promedio 1,04 (0,27)	N=234 Total de episodios sexuales satisfactorios Línea de base: Promedio 2,80 (DE=0,17) Cambio: Promedio 0,54 (DE=0,21) Total no. of orgasms Línea de base: Promedio 2,43 (DE=0,16) Cambio: Promedio 0,51 (DE=0,18) Total episodios Línea de base: Promedio 5,12 (DE=0,27) Cambio: Promedio -0,10 (DE=0,24)	p<0,0001 p=0,0017 p=0,0015
Panay_20	Parche	24	Plac	24	Registro	N= 104	N= 103 p	p=0,008

10(24)	de testosterona 300 mcg día	semanas	placebo	semanas	de actividad sexual semanal	mujeres Incremento promedio de 1.69 de total de episodios sexuales de satisfacción Episodios sexuales de satisfacción 48.7% Deseo sexual 55.1%	mean increase Incremento promedio de 0,53 de total de episodios sexuales de satisfacción Episodios sexuales de satisfacción 27.3% Deseo sexual 32.8%	9 p=0,000 6 p=0,000 4
--------	-----------------------------	---------	---------	---------	-----------------------------	--	--	-----------------------------

Tabla 7. Resultados de intervención con testosterona en óvulos

Autor	Intervención	Duración	Control	Duración	Desenlace	Resultado Intervención	Resultado Control	Análisis estadístico
Barton_2 018(25)	Grupo 1: 3.25 mg Grupo 2: 6.5 mg óvulos, supositorios	12 semanas	Lubricante	12 semanas	Síntomas vaginales de acuerdo a la escala Female Sexual Function Index.	Grupo 1: N=147 mujeres 3,25 mg DHEA Línea de base: 12,5 (DE=7,9) Final de seguimiento: 17,9 (DE=9,6) N= 149 mujeres 6,25 mg DHEA Línea de base: 11,6 (DE=7,3) Final de seguimiento: 19,1 (DE=8,7)	Placebo N=147 mujeres Línea de base: 12,2 (DE=7,5) Final de seguimiento: 16,2 (DE=9,3)	Comparación de 6,5 mg DHEA vs Placebo p<0,01
Archer_2 015(26)	DHEA Grupo 1: 3.25 mg Grupo	12 semanas	Placebo	12 semanas administración diario	Dispareunia severa	DHEA Grupo 2: 6,25 MG Línea de base 2,63	N=75 Placebo: Línea de base: 2.58 (DE=0.06)	Seguimiento a 12 semanas p=0.013

	2: 6.5 mg óvulos, suposit orios					Final de seguimiento: 1.36 DE=(0.12) No presenta datos de Grupo 1	Final de seguimiento: 1.71 (DE=0.11)	
Labrie_2 014(27)	Grupo 1: 3.25 mg prastero ne Grupo 2: 6.5 mg prastero ne Grupo 3: 13 mg Intrava ginal óvulos o suposit orios	12 sem anas	Plac ebo	12 semanas	Cuestiona rio Disfunció n sexual a través del Abbreviat ed Sexual Function	Grupo 1: N= 53 3,25 mg Incremento puntaje 42% Grupo 2: N=56 6,25 MG incremento puntaje 59% Grupo 3: N=54 12,5 mg incremento puntaje 57%	N= 53 mujeres Incremento 21%	placebo: 0,02 3,25 mg=0,3 085 6,25 mg= 0,004 12,5 mg=0,0 30
Labrie_2 009(32)	DHEA Grupo 1: 3.25 mg prastero ne Grupo 2: 6.5 mg prastero ne Grupo 3: 13 mg intravag inal óvulos o suposit orios	12 sem anas	Plac ebo	12 semanas	Abbreviat ed Sexual Function	Incremento 3.25 mg 55% 6.5 mg 42% 13 mg 50%	No reportado el resultado global	No reportad o

Tabla 8. Eventos adversos reportados por los estudios.

Autor	Eventos adversos
Davis 2018(16)	NR
Chaikittisilpa 2019(18)	<p>Acné Grupo testosterona: 42,4% Placebo: 29,0% No hubo diferencias significativas entre los dos grupos para el hematocrito, las enzimas hepáticas y los perfiles de lípidos. El grosor del endometrio aumentó en ambos grupos, pero esto no fue significativo. Dos participantes del grupo de control tuvieron sangrado vaginal.</p>
Tungmunsakulchai 2015(19)	<p>Los participantes informaron tener acné leve y crecimiento leve del vello facial que eran comparables entre ambos grupos. No se informó sangrado vaginal en ambos grupos. No hubo cambios en el hematocrito, las enzimas hepáticas o el perfil lipídico durante el período de estudio.</p>
Kingsberg 2007(22)	NR
Dow 1983(21)	NR
Barton 2018(25)	Cefalea y mastalgia sin diferencias entre brazos
Archer 2015(26)	<p>Descarga vaginal: Placebo: 5 (6,3%) Grupo 1 3,25 mg: 6 (7%) Grupo 2 6,25 mg: 5 (5,7%)</p> <p>Infecciones: Placebo: 16 (20%) Grupo 1 3,25 mg: 17 (19,8%) Grupo 2 6,25 mg: 18 (20,7%)</p>
Labrie 2016(27)	NR
Labrie 2009(32)	NR
Blumel 2009(20)	NR
Shifren 2006(23)	NR
Fernandez 2014(17)	Una mujer que usaba estrógeno desarrolló vaginitis alérgica en la semana 4. Las mujeres que usaron testosterona tópica no mostraron efectos secundarios androgénicos como acné, aumento del crecimiento del cabello e hipertrofia del clítoris
Panay 2010(24)	NR

Figura 1: Flujograma PRISMA de la revision de la liteatura pagina 19

Figura 2: Evaluacion de riesgo de sesgo

Figura 3: Evaluacion de riesgo de sesgo Testorenoa en Crema

Figura 4. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Gel

Figura 5: Forrest plot Testosterona oral

Figura 6. Funnel Plot Articulos incluidos en el metaanálisis de forest plot

Figura 7. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Oral

Figura 8. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en Parche

Figura 9. Evaluación de riesgo de sesgo Testosterona en óvulos

13. Referencias

1. Hall JE, Maki P, Sluss PM, Harlow SD, de Villiers TJ, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95.
2. Pernas A, Pérez J. Síndrome climatérico. Caracterización y factores de riesgo. Villa Clara. 2004. *Rev. Temas Estadísticos de Salud*. [Internet]. 2005 [Consultado: 10 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/nro1_sindrome_.
3. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloid T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1021–25.
4. Lobo RA. Menopause and Aging [Internet]. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition*. Elsevier; 2018. 322-356. [revisado 2020; citado 25 de octubre 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/1>.
5. Levin RJ, Both S, Georgiadis J, Kukkonen T, Park K, Yang CC. The Physiology of Female Sexual Function and the Pathophysiology of Female Sexual Dysfunction (Committee 13A). *J Sex Med* 2016;13(5):733–59.
6. Wright J, O' Connor Kim. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin N Am* 2015;99:607–28.
7. Muñoz AP, Camacho PA. Prevalencia y factores de riesgo de la disfunción sexual femenina: revisión sistemática. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016;81(3):168–80.
8. Caruso S, Rapisarda AM, Cianci S. Sexuality in menopausal women. *Curr Opin Psychiatry* . 2016;29(6):323-30.
9. Nicolosi A, Paik A, Gingell C, Moreira E, Laumann EO, Wang T, et al. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*. 2004;17(1):39–57.
10. Laumann EO, Nicolosi A, GlasserDB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* . 2005;17(1):39-57.
11. Parekattil S, Sijo J, Ashok Agarwal. *Male Infertility Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART & Antioxidants*. Springer, 2012.
12. Wåhlin-jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT, Laessøe NC, Cohen AS, Hougaard DM, et al. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women. *J Sex Med*. 2017;14(3):366-79.
13. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Burger H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas*. 1997;26(2):83–93.

14. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi R. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* . 2013 Oct;20(10):1043-8.
15. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011.
16. Davis S, Robinson P, Jane F, White S, White M, Bell R. Intravaginal Testosterone Improves Sexual Satisfaction and Vaginal Symptoms Associated With Aromatase Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* . 2018;103(11):4146-54.
17. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AE. Efficacy of Vaginally Applied Estrogen, Testosterone, or Polyacrylic Acid on Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Med* . 2014;11(5):1262-70.
18. Chaikittisilpa S, Soimongkol K, Jaisamrarn U. Efficacy of oral estrogen plus testosterone gel to improve sexual function in postmenopausal women. *Climacteric* . 2019;22(5):460-465.
19. Tungmunsakulchai R, Chaikittisilpa S, Snabboon T, Panyakhamlerd K, Jaisamrarn U, Taechakraichana N. Effectiveness of a low dose testosterone undecanoate to improve sexual function in postmenopausal women. *BMC Womens Health* . 2015;15(113):1-6.
20. Blümel JE, Del Pino M, Aprikian D, Vallejo S, Sarrá S, Castelo-Branco C. Effect of androgens combined with hormone therapy on quality of life in post-menopausal women with sexual dysfunction. *Gynecol Endocrinol* . 2008;24(12):691-95.
21. Dow MG, Hart DM, Forrest CA. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* . 1983 Apr;90(4):361-6.
22. Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K, Rodenberg C, Koochaki P, Derogatis L. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* . 2007.
23. Shifren JF, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* . 2006;13(5):770-79.
24. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* . 2010;13(2):121-31.
25. Barton D, Sloan JA, Shuster LT, Gill P, Griffin P, Flynn K, Terstriep SA, et al. Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* . 2018;26(2):643.
26. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L. Treatment of

pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* . 2015;22(9):950-63.

27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Lack of influence of dyspareunia on the beneficial effect of intravaginal prasterone (dehydroepiandrosterone, DHEA) on sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* . 2014;11(7):1766-85.
28. Carney A, Bancroft J, Mathews A. Combination of hormonal and psychological treatment for female sexual unresponsiveness: a comparative study. *Br J Psychiatry* 1978;133:339–46.
29. Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:138–34.
30. Islam R, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis S. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* . 2019;7(10):754-66.
31. Gitlin N, Korner P, Yang HM. Liver function in postmenopausal women on estrogen-androgen hormone replacement therapy: a meta-analysis of eight clinical trials. *Menopause* 1999;6:216–24.
32. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* .2009;16(5):923-31.