

ORIGINAL

Eficacia y seguridad de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres: ¿qué dice la evidencia?



Franklin José Espitia De La Hoz ^{a,b,c,d,*}

^a Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^b Sexología Clínica, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Uroginecología, FUCS, Hospital de San José, Unicamp, Brasil

^d Hathor, Clínica Sexológica, Armenia, Colombia

Recibido el 16 de junio de 2021; aceptado el 19 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Testosterona;
Salud sexual y reproductiva;
Medicina basada en la evidencia;
Disfunciones sexuales psicológicas

Resumen

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la testosterona, en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres.

Materiales y métodos: Se hizo una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (CINAHL, DynaMed, EMBASE, Lilacs, Medline, Scopus, entre otras), entre enero de 1990 y mayo de 2021; a través de términos de búsqueda estandarizados. Los desenlaces evaluados incluyeron la eficacia y seguridad de la testosterona en el incremento del deseo sexual, el número total de actividad sexual satisfactoria, el número de orgasmos y el nivel de angustia en pacientes con deseo sexual hipoactivo y proporción de reacciones adversas.

Resultados: Se incluyeron 72 artículos. El uso de testosterona, en mujeres posmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo reporta un positivo efecto sobre la función sexual, con aumentos significativos en la actividad sexual satisfactoria, así como mejoría en todos los dominios de la función sexual (deseo, excitación y respuesta orgásmica) y una disminución de la angustia personal, con incremento en la puntuación del Índice de Función Sexual Femenino. En las mujeres en edad fértil, la testosterona se formula para uso «off-label», de tal manera que se utilizan compuestos y dosis ideadas para tratamientos en hombres o fórmulas magistrales (las cuales no están aprobadas por los grupos de consenso ni avalados por investigaciones), pero no ha demostrado ningún efecto sobre la función sexual. Las reacciones adversas más frecuentes suelen ser el hirsutismo y el acné, aunque en general la testosterona, a dosis fisiológicas, tiene un perfil de seguridad favorable.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: espitiafranklin@hotmail.com

Conclusiones: La testosterona es una terapia eficaz y segura en el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres después de la menopausia. En la actualidad no hay disponibilidad de estudios que avalen el uso de la terapia con testosterona en mujeres en edad reproductiva, por lo tanto, no está aprobado su uso.

© 2022 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Testosterone;
Sexual and
reproductive health;
Evidence-based
medicine;
Sexual dysfunctions
psychological

Efficacy and safety of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire in women: what does the evidence say?

Abstract

Objective: To determine the efficacy and safety of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire in women.

Materials and methods: A systematic review of the literature was carried out in different electronic databases (CINAHL, DynaMed, EMBASE, Lilacs, Medline, Scopus, among others), between January 1990 and May 2021; through standardized search terms. The outcomes evaluated included the efficacy and safety of testosterone in increasing sexual desire, the total number of satisfactory sexual activity, the number of orgasms and the level of distress in patients with hypoactive sexual desire and the proportion of adverse reactions.

Results: 72 articles were included. The use of testosterone, in postmenopausal women, with hypoactive sexual desire, reports a positive effect on sexual function, with significant increases in satisfactory sexual activity, as well as improvement in all domains of sexual function (desire, arousal and orgasmic response) and a decrease in personal anguish, with an increase in the Female Sexual Function Index score. In women of childbearing age, testosterone is formulated for "off-label" use, in such a way that compounds and doses designed for treatments in men or magisterial formulas are used (which are not approved by consensus groups or endorsed by research), but has not shown any effect on sexual function. The most frequent adverse reactions are usually hirsutism and acne, although in general testosterone, at physiological doses, has a favorable safety profile.

Conclusions: Testosterone is an effective and safe therapy in the treatment of hypoactive sexual desire disorder in women after menopause. Currently there are no studies available to support the use of testosterone therapy in women of reproductive age, therefore, its use is not approved.

© 2022 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La testosterona es un esteroide de 19 átomos de «C» (carbono «C»), sintetizado a partir del colesterol en las células de Leydig de los testículos, la corteza suprarrenal y en las células tecaes del ovario¹. El efecto es principalmente intracrina, ya que su acción ocurre dentro de la célula, una vez alcanza el receptor androgénico (AR) en el citoplasma de la célula blanco^{2,3}.

Los andrógenos, en la mujer, los integran cinco tipos; los cuales son: a) dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS); b) dehidroepiandrosterona (DHEA); c) androstenediona (A); d) testosterona (T) y e) dihidrotestosterona (DHT)^{4,5}.

La evidencia señala que los andrógenos son esenciales tanto para la función reproductiva de la mujer⁶ como para su salud general⁷, incluyendo la calidad de vida y la salud sexual³. La mayor parte de la testosterona circulante está ligada a la globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin) en un 66%, y con menor afinidad

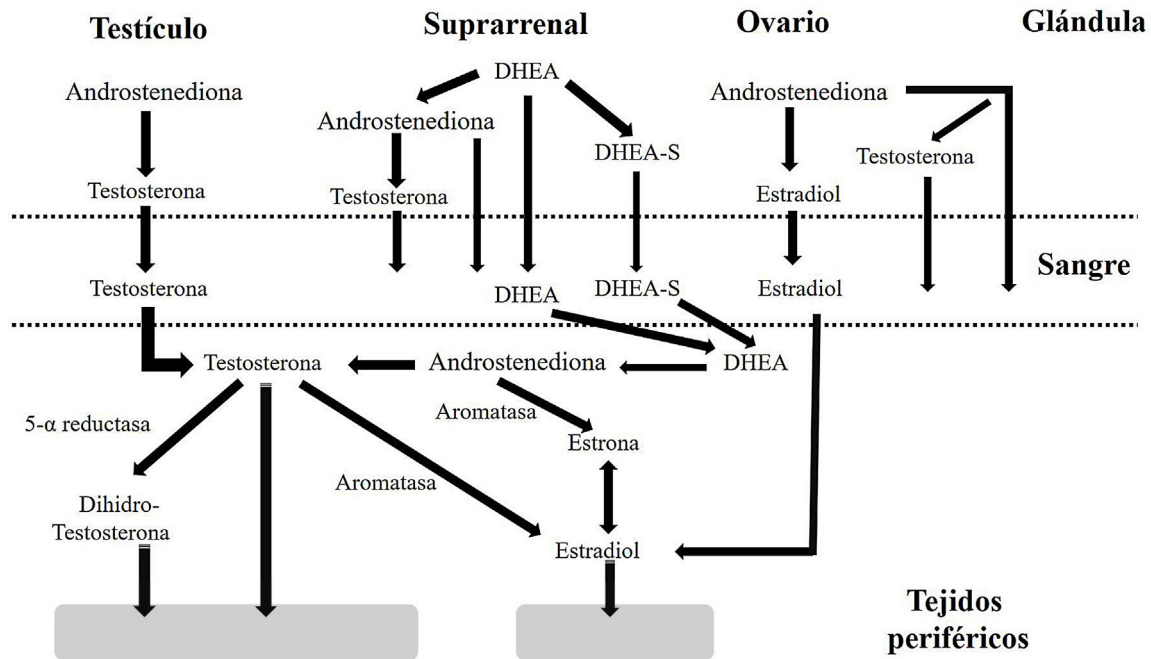
a la albúmina (33%); el 1% restante se encuentra en estado libre («testosterona libre»)^{4,5}.

La testosterona total tiene una concentración en plasma 10 a 20 veces mayor en hombres (300-1000 ng/dl) que en mujeres (10-55 ng/dl), ya que el organismo femenino es mucho más sensible a sus efectos⁸; por otra parte, las concentraciones de la testosterona libre en los hombres oscilan entre 5,25-20,7 ng/dl, mientras que en las mujeres oscilan entre 0,06-1,08 ng/dl⁴⁻⁶ (tabla 1).

Las acciones de la testosterona van más allá del deseo y rendimiento sexual, ya que además tiene influencia en el rendimiento físico (los niveles están directamente relacionados con la sensación física de fatiga y cansancio: cuanto más bajos, mayor es la sensación de cansancio); la producción y distribución de grasa (existe relación entre los niveles bajos de testosterona y una mayor cantidad de grasa corporal); masa muscular (su acción anabólica favorece la génesis de proteínas musculares, potenciando el desarrollo del volumen muscular); y el funcionamiento cardiovascular

Tabla 1 Niveles de estradiol y andrógenos en mujeres en edad reproductiva y menopausia

Hormona	Edad reproductiva	Después de la menopausia	
		Menopausia natural	Menopausia quirúrgica (ooforectomía)
Estradiol (pg/ml)	50 – 400	< 30	< 9
Testosterona total (pg/ml)	80 – 600	40 – 300 (↓50%)	20 – 150 (↓50–75%)
Testosterona libre (pg/ml)	0,6 – 10,8	0,24 – 2,04 (↓50–75%)	0,12 – 1,02 (↓50–75%)
DHEA (ng/ml)	810 – 3360	405 – 1350 (↓50–60%)	200 – 840 (↓75%)
DHEA-S (ug/dl)	60 – 390	30 – 100 (↓50–75%)	15 – 39 (↓75–78%)
Androstenediona (nmol/L)	1,8 ± 33	0,9-8,4	0,6 ± 3,96


Figura 1 Síntesis de las hormonas sexuales.

(los bajos niveles son un factor de riesgo para HTA, mientras que los niveles óptimos favorecen el control de los triglicéridos y el colesterol)⁸⁻¹¹.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo (DSH) es la más frecuente de las disfunciones sexuales en la mujer, afectando a poblaciones de todas las edades^{12,13}. La prevalencia oscila entre el 11% y el 75%, siendo más elevada en la posmenopausia^{3,12-14}. En su etiología se presentan una serie de factores fisiológicos (hormonales, biológicos u orgánicos), psicológicos, socioculturales y de pareja/vínculo, los cuales contribuyen en la aparición de la disfunción sexual^{12,15}.

En el abordaje terapéutico del DSH se destaca el tratamiento no farmacológico conocido terapia cognitivo-conductual, ya que a medida que se desarrolla la comprensión sobre la función sexual femenina normal, se hace necesario educar a las mujeres sobre cómo el deseo sexual puede cambiar con el aumento de la edad o la duración de la relación de pareja; la terapia enfatiza los cambios en el estilo de vida (manejo del estrés, adecuado

descanso y ejercicio regular) y el tratamiento de los factores contribuyentes¹⁶. El tratamiento farmacológico es limitado, pero el uso de la testosterona es uno de los medicamentos más comúnmente estudiados^{17,18}.

El uso de la testosterona se basa en que el aumento de las concentraciones séricas puede activar los mecanismos sexuales excitadores, de forma directa, a través de la acción androgénica, o de forma indirecta, a través de la conversión en estrógeno por la aromataza; facilitando que el estradiol, a nivel cerebral, estimule los mecanismos sexuales excitadores^{3,19,20} (fig. 1).

Al revisar los artículos publicados, no son pocos los que registran los resultados de la testosterona en la función sexual de las mujeres, así como la proporción de reacciones adversas. Es por eso, que debido a la importancia del adecuado manejo del deseo sexual hipoactivo para la mejora en la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, este estudio tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres.

Tabla 2 Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Pacientes adultas con deseo sexual hipoactivo
I	Testosterona
C	Estrógenos, progestágenos, placebo
O	<i>Efectividad</i>
	Primarios
	Incremento del deseo sexual
	Secundarios
	Número total de actividad sexual satisfactoria
	Episodios sexuales más satisfactorios
	Cambios significativos en la mejoría de la puntuación de la Escala de angustia personal
	<i>Seguridad</i>
	Primarios
	Proporción de reacciones adversas
	Secundarios
	Acné
	Hirsutismo
	Voz grave
	Alopecia androgénica
T	Según lo reportado en los estudios

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda bibliográfica a través de las siguientes bases de datos: CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), DynaMed, EMBASE (Elsevier), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), Medline vía Pub-Med y Scopus, para identificar los artículos publicados más relevantes.

Los términos clave que se utilizaron en la búsqueda bibliográfica se definieron a partir de la pregunta PICOT²² (tabla 2).

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda estandarizados (MeSH y DeCS): «Testosterone», «Sexual and Reproductive Health» y «Evidence-Based Medicine». Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano odds ratio (OR) fueron: «Sexual Dysfunctions, Psychological», «Hormone Replacement Therapy», «Androgens», «Phytotherapy», «Women». Al final, el grupo de términos de búsqueda estandarizados que definían la población fue unido con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano «AND». Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en «bola de nieve» a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado, tratando de encontrar otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección.

Materiales y métodos

Criterios de selección

La pregunta final de investigación, de este estudio, se describe en la tabla 2. Se hizo una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre el 1 de enero de 1990 y el 31 mayo de 2021.

En los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los siguientes.

Tipo de estudios: artículos del tipo ensayos clínicos aleatorizados fase III, estudios observacionales, metaanálisis y revisiones sistemáticas; que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad al incluirlos en la revisión.

Tipo de población: artículos que incluyeran mujeres mayores de 18 años, no gestantes, con DSH, definido según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*²¹.

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue testosterona y deseo sexual hipoactivo. En la eficacia se consideraron como desenlaces primarios el incremento del deseo sexual, y como resultados secundarios el número total de actividad sexual satisfactoria, el número de orgasmos, el nivel de angustia en pacientes con deseo sexual hipoactivo (DSH) y la proporción de reacciones adversas.

En los criterios de exclusión se consideraron los artículos que no estuvieran disponibles en texto completo, es decir aquellos que fueran pósteres o *abstracts*, debido a que no se contaba con la totalidad de la información sobre las características y los desenlaces; estudios con menos de 20 participantes, estudios con una duración de seguimiento menor de 12 semanas y artículos publicados en idiomas diferentes al español o al inglés.

Tamización de referencias y selección de artículos

Antes del inicio del proceso de socialización de los criterios de selección de los artículos se aclararon las dudas con relación al proceso de selección. La tamización de las referencias se hizo por tres médicos especialistas, de manera independiente, sin que se conocieran los resultados de cada revisor. Finalmente, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores. Las dudas en cuanto a la selección de los artículos fueron resueltas mediante consenso entre los revisores, evaluando nuevamente el título y el resumen; en caso de requerir más información se obtuvo el texto completo para tomar la decisión final de incluir o no los artículos. En caso de desacuerdo, el investigador tomó la decisión.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó mediante la herramienta desarrollada por *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group*²³, la que evalúa: el diseño de los estudios, el riesgo de sesgo, el número de estudios disponibles para cada desenlace, la inconsistencia de los resultados, la imprecisión, el carácter indirecto de los resultados, y otras consideraciones (gradiente dosis respuesta y sesgo de publicación).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura se considera una investigación sin riesgo, según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993²⁴.

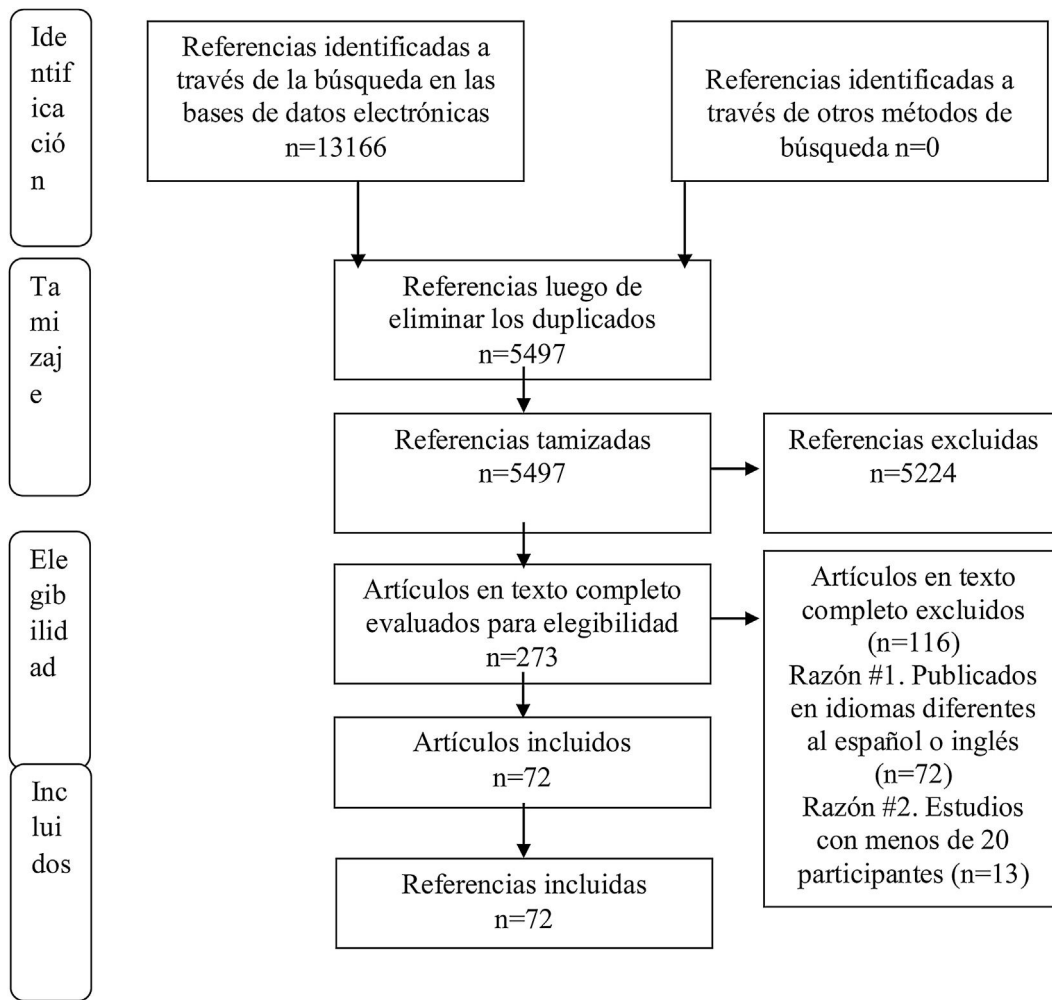


Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA en la tamización y selección de los artículos.

Resultados

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 13166 publicaciones, al eliminar los duplicados se obtuvo un total de 5497 referencias; de las cuales se seleccionaron 273 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, según el título y el *abstract* para su respectiva evaluación en texto completo. Al final se incluyeron 72 publicaciones. En la [figura 2](#) se muestra el flujograma PRISMA de tamización de referencias.

Los andrógenos son hormonas esteroideas naturales que regulan el desarrollo y mantenimiento de las características clásicamente masculinas; sin embargo, las mujeres también dependen de la acción fisiológica de los andrógenos, incluyendo la regulación de la libido y la excitación sexual²⁵. Aunque abundan en la circulación, DHEAS, DHEA y androstenediona pueden considerarse prohormonas, ya que requieren conversión a testosterona o dihidrotestosterona (DHT) para expresar sus efectos androgénicos²⁶. Dado que la testosterona requiere la conversión a E2 (estradiol) o DHT para expresar sus efectos biológicos; también puede considerarse una prohormona en hombres y mujeres³.

Los andrógenos ejercen efectos biológicos al activar los receptores de andrógenos (AR) e indirectamente mediante

la conversión en estrógenos a través de la aromatización. Los receptores de andrógenos se encuentran en varios órganos del cuerpo, incluidos el cerebro, los ovarios, las mamas, los huesos, los músculos, la grasa, el hígado y la piel²⁷.

Se acepta que los andrógenos pueden influir en el comportamiento sexual de las mujeres, sin embargo, no está claro si una reducción en la producción de andrógenos endógenos contribuye a la disfunción sexual^{3,28-30}. De hecho, los niveles de andrógenos en suero, en mujeres, no han demostrado ninguna relación consistente entre las concentraciones bajas y la función sexual disminuida³¹; de ahí que la *American Endocrine Society* no recomienda realizar el diagnóstico de deficiencia de andrógenos en mujeres; aunque se sabe que los efectos de las hormonas sexuales sobre la función sexual, los pensamientos y el comportamiento sexuales pueden estar (al menos parcialmente) mediados indirectamente a través de una mejor lubricación vaginal³².

Según el DSM-5 el DSH se define como «síntomas que incluyen un interés ausente o significativamente reducido en la actividad sexual, pensamientos o fantasías sexuales y un inicio reducido de la actividad sexual sin excitación de señales sexuales/eróticas externas»²¹. Estos síntomas deben haber persistido durante un mínimo de 6 meses, ser lo suficientemente importantes como para causar angustia al

individuo y no ser atribuibles a otras condiciones de salud mental o física¹².

En la mujer, las células de la teca ovárica y la corteza suprarrenal producen por igual lo que representa aproximadamente 250-300 µg diarios de testosterona²⁶; también se sabe que los niveles séricos de andrógenos disminuyen abruptamente en los primeros años reproductivos, sin variar debido a la menopausia natural, ya que el ovario posmenopáusico es un sitio continuo de producción de testosterona; por lo tanto, las concentraciones de testosterona parecen mantenerse en mujeres mayores de 65 años³³.

A pesar de que el diagnóstico de DSH, en la práctica clínica, debe basarse en una evaluación clínica exhaustiva^{3,28,34} guiada por criterios diagnósticos disponibles, como los de la *International Society for the Study of Women's Sexual Health*³⁵; antes de iniciar una prueba terapéutica con testosterona, se recomienda la medición de la testosterona total, aunque ninguna concentración sérica se correlaciona con la presencia o ausencia de DSH o su gravedad^{28,36}; la medición es de utilidad para monitorear tanto la respuesta clínica al tratamiento como la presencia de signos de exceso de andrógenos³⁰.

Es indiscutible que el rango normal de testosterona es difícil de definir, ya que la mayoría de las pruebas disponibles no brindan la exactitud o precisión requerida cuando se evalúan las concentraciones séricas bajas en mujeres; no obstante, se sugiere medir la testosterona total, debido a su alta precisión y reproducibilidad mediante cromatografía líquida/cromatografía de gases y espectrometría de masas en tándem cromatografía líquida (MS/MS)^{28,30,37}.

No existiendo un límite de testosterona definitivo para identificar a las mujeres con DSH^{28,30,33}, tampoco existe un nivel en sangre que sea un objetivo del tratamiento para la terapia, ya que las concentraciones séricas no predicen la eficacia del tratamiento^{3,30,36}.

Las guías y consensos sugieren que antes de iniciar el tratamiento con testosterona, la paciente debe someterse a una evaluación psicosocial y un examen médico con la exhaustiva revisión física; una vez iniciada la terapia con la testosterona se recomienda medir la concentración basal de la testosterona total y, luego, la monitorización de los niveles séricos se hace 3 a 6 semanas después de iniciar la terapia, para permitir la titulación y asegurarse de que la paciente no se esté aplicando una dosis excesiva, en caso de requerir aumentar la dosis (según la respuesta clínica y el nivel en sangre), la testosterona total debe repetirse a las 6 semanas; y continuar cada 3 meses en el primer año, luego cada 6 meses, para evitar los niveles suprafisiológicos y en la búsqueda de mantener valores en rangos fisiológicos normales^{3,10,28}. Si a los 6 meses de instaurada la terapia, no se experimenta ningún beneficio, se debe suspender el tratamiento^{10,30,31}.

Sabiendo que, durante las últimas dos décadas, múltiples publicaciones (investigaciones originales, revisiones y metaanálisis) han apoyado el uso de la terapia con testosterona para el DSH femenino^{7,10,28,38}, a la fecha no existen publicaciones que registren «indicaciones claramente establecidas para la terapia con testosterona para mujeres. Sin embargo, los médicos han tratado a las mujeres con testosterona durante décadas, con la intención de aliviar una variedad de síntomas, con riesgos y beneficios inciertos»³⁰.

Es obvio, que día a día, la testosterona se utiliza a menudo para mejorar la función sexual en mujeres que presentan una libido baja^{39,40}; de hecho, la mayoría de los médicos prescribe la terapia de testosterona para uso «off-label»; de tal manera que las mujeres usan compuestos, formulaciones y dosis ideadas para tratamientos en hombres o fórmulas magistrales^{28,31,39-41}; pero hacen falta directrices acordadas internacionalmente para su generalizado uso^{30,31}.

A la fecha de la realización de la presente revisión no hay terapias de testosterona aprobadas por la *Food and Drug Administration* ni la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento del DSH en mujeres. En Colombia tampoco existen productos registrados en la Institución Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos para prescripción en mujeres.

Eficacia y seguridad

En una revisión sistemática, publicada en el año 2017; la cual resumió la evidencia existente relacionada con la eficacia y seguridad de 300 µg diarios de testosterona transdérmica, en el tratamiento del trastorno del DSH, donde se incluyeron 3035 mujeres posmenopáusicas; se encontró eficacia a corto plazo en términos de mejora de la función sexual, ya que las mujeres tuvieron episodios sexuales más satisfactorios, actividad sexual, orgasmo, deseo y mejoras significativas de la puntuación de la escala de angustia personal, pero también se encontró que las reacciones adversas aumentaron (índice de riesgo: 1,37; IC 95%: 1,12-1,69), incluido el acné (índice de riesgo: 1,41; IC 95%: 1,05-1,88) y el crecimiento del vello (índice de riesgo: 1,56; IC 95%: 1,17-2,09), sin evidencia de alopecia, clitoromegalia o voz más grave, sugiriendo una dosis suprafisiológica; pero no se asoció con ninguna reacción adversa grave⁴².

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 52 semanas (*APHRODITE*), 814 mujeres, con trastorno del deseo sexual hipoactivo (DSH) fueron asignadas al azar para recibir testosterona transdérmica a la dosis de 150 o 300 µg diarios o placebo. La eficacia se midió hasta la semana 24 y la seguridad se evaluó durante 52 semanas, con un subgrupo de participantes seguido durante un año adicional. A las 24 semanas, el aumento en la frecuencia de episodios sexuales satisfactorios fue significativamente mayor en el grupo que recibió 300 µg de testosterona (aumento de 2,1 episodios frente a 0,7; $p < 0,001$), pero no en el grupo que recibió 150 µg (1,2 episodios, $p = 0,11$). Ambas dosis se asociaron con aumentos significativos en el deseo (300 µg, $p < 0,001$; 150 µg, $p = 0,04$) y disminuciones en la angustia (300 µg, $p < 0,001$; 150 µg día, $p = 0,04$). Las reacciones adversas fueron principalmente hirsutismo, siendo mayor en el grupo que recibió 300 µg de testosterona que en el grupo de placebo (30,0% frente a 23,1%); se diagnosticó cáncer de mama en cuatro mujeres que recibieron testosterona (en comparación con ninguna que recibió placebo). En estas mujeres, el tratamiento con 300 µg diarios de testosterona transdérmica, resultó en una mejora modesta pero significativa en la función sexual⁴³.

En Australia, en el año 2019, hicieron una revisión sistemática y un metaanálisis con 8480 participantes, para evaluar los posibles beneficios y riesgos de la prescripción de

testosterona en mujeres posmenopáusicas. Los resultados fueron que, en comparación con el placebo o un comparador (estrógeno, con o sin progestágeno), la testosterona aumentó significativamente la función sexual, incluida la frecuencia satisfactoria de eventos sexuales (OR: 0,85; IC 95%: 0,52-1,18), deseo sexual (OR: 0,36; IC 95%: 0,22-0,50), placer (OR: 6,86; IC 95%: 5,19-8,52), excitación (OR: 0,28; IC 95%: 0,21-0,35), orgasmo (OR: 0,25; IC 95%: 0,18-0,32), capacidad de respuesta (OR: 0,28; IC 95%: 0,21-0,35) y la propia imagen (OR: 5,64; IC 95%: 4,03-7,26), preocupaciones sexuales reducidas (OR: 8,99; IC 95%: 6,90-11,08) y angustia (OR: 0,27; IC 95%: 0,36-0,71). Se observó un aumento significativo en la cantidad de colesterol LDL y reducciones en las cantidades de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos con la testosterona administrada por vía oral, pero no cuando se administró por vía no oral (parche transdérmico o crema). Se registró aumento de peso, y una probabilidad significativamente mayor de reportar acné (RR: 1,46; IC 95%: 1,11-1,92) y crecimiento del cabello (RR: 1,69; IC 95%: 1,33-2,14), pero no se reportaron reacciones adversas graves¹⁰.

Una revisión de estudios publicados entre 1988 y 2012, donde seleccionaron 20 estudios aleatorizados controlados con placebo, concluye que la testosterona tiene un positivo efecto en la respuesta sexual de la mujer, observándose aumento en el placer de la masturbación, el deseo sexual, la frecuencia de la actividad sexual, satisfacción sexual y orgasmo. Adicionalmente se encontró que la testosterona tiene efectos beneficiosos sobre la libido, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica o implantes); sin embargo, la testosterona reportó un efecto beneficioso sobre la respuesta sexual solo cuando se utilizó una dosis de 300 µg diarios. Las reacciones adversas reportadas fueron: acné, aumento de la grasa de la piel, hirsutismo, voz profunda y clítoris agrandado; además describen que la masculinización es rara y debido a la administración de altas dosis (suprafisiológicas) de testosterona⁴⁴.

La *International Society for the Study of Women's Sexual Health*, nombró un panel multidisciplinario de expertos que realizó una revisión de la literatura de investigaciones originales, metaanálisis, artículos de revisión y pautas de consenso sobre el uso de testosterona en mujeres; y el presente año 2021 publicó una guía clínicamente útil que sigue una evaluación biopsicosocial y un enfoque de tratamiento para el uso seguro y eficaz de testosterona en mujeres con DSH. En esta guía se incluye medición, indicaciones, formulaciones, prescripción, dosificación, monitorización y seguimiento de la terapia con testosterona. Se recomienda la testosterona transdérmica para mujeres con DSH que no se relaciona con factores modificables o comorbilidades como problemas de relación de pareja o de salud mental; ya que la investigación actual disponible respalda un beneficio terapéutico moderado. Si bien los datos de seguridad no muestran reacciones adversas graves, no se ha establecido la seguridad a largo plazo. Recomiendan que antes de iniciar la terapia, los médicos deben establecer el consentimiento informado y una discusión exhaustiva del uso no autorizado de la testosterona en mujeres, así como de los beneficios y potenciales riesgos. Enfatizan que el nivel de testosterona total no debe usarse para diagnosticar DSH, sino como línea de base para la monitorización, con el fin

de mantener las concentraciones en el rango fisiológico premenopáusicas. Manifiestan que las formulaciones masculinas transdérmicas aprobadas se pueden usar con precaución a una dosis modificada y ajustada para las mujeres (en aproximadamente una décima parte de la dosis para hombres). No se deben recomendar compuestos del tipo «productos naturales u hormonas bioidénticas», debido a la falta de datos de eficacia y seguridad. La conclusión es que, a pesar de la evidencia sustancial, con respecto a la seguridad, eficacia y uso clínico, el acceso a la terapia con testosterona para el tratamiento del DSH en mujeres sigue siendo una significativa necesidad insatisfecha⁸.

En ausencia o limitadas opciones de evaluación y tratamiento para la libido baja en mujeres premenopáusicas, se hizo una revisión que buscó evaluar la evidencia disponible que apoyara la evaluación de los niveles séricos de testosterona y el tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas con libido baja. Se revisaron en detalle 13 estudios. En seis de los diez estudios no se demostró una asociación significativa entre el nivel de testosterona en suero y la libido. Solo uno de cada cuatro estudios pudo mostrar una clara mejoría en la libido; sin embargo, el efecto se limitó únicamente a la dosis intermedia de testosterona; las dosis bajas y altas no produjeron ningún efecto. La conclusión es que la evidencia actualmente disponible no respalda la evaluación o el tratamiento con testosterona en mujeres premenopáusicas y baja libido⁴⁵.

En una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos aleatorizados, con respecto a los beneficios y daños de la testosterona sistémica en mujeres posmenopáusicas, con función suprarrenal normal; donde se incluyeron 35 ensayos aleatorios con 5053 mujeres, se identificó que el uso de testosterona se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en varios dominios de la función sexual y la angustia personal. Se observó reducción del colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad y un aumento de las lipoproteínas de baja densidad y en la incidencia de acné e hirsutismo, pero los datos de seguridad a largo plazo fueron escasos⁴⁶.

Una revisión sistemática cualitativa, publicada en el año 2018, donde se evaluaron estudios con el uso de testosterona transdérmica, documentó una alta efectividad para el uso de 300 µg diarios de la testosterona transdérmica con o sin estrógeno, para el manejo de DSH, con reacciones adversas mínimas. De tal manera que el uso de 300 µg diarios de la testosterona transdérmica, en la menopausia quirúrgica y natural, es eficaz para controlar el DSH a corto y largo plazo⁴⁷.

En una revisión de Cochrane, donde se incluyeron estudios con comparaciones aleatorias de testosterona más terapia hormonal (TH) versus terapia hormonal sola, en 1957 mujeres peri- o posmenopáusicas; con una duración media del estudio de 6 meses (rango de 1,5 a 24 meses), la estimación combinada de los estudios sugirió que la adición de testosterona a los regímenes de TH mejoraba las puntuaciones en la función sexual de las mujeres posmenopáusicas. Una reacción adversa significativa reportada fue la disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴⁰.

En fin, las mujeres candidatas para tratamiento con testosterona son las que están en la menopausia, con

disminución en el interés sexual, con o sin disminución de la excitación, que cause suficiente preocupación personal o interpersonal (angustia) como para buscar tratamiento⁸.

A lo largo de la historia, ha habido algunas formulaciones de testosterona aprobadas para uso en mujeres; de hecho, los implantes de testosterona fueron aprobados en Australia, pero ya no se encuentran disponibles. El parche transdérmico de testosterona (*Intrinsa*), desarrollado para el tratamiento del DSH, fue aprobado en Europa, pero solo para el tratamiento del DSH en mujeres con menopausia quirúrgica, con la adecuada terapia concomitante de estrógenos; sin embargo, el producto se retiró del mercado. Una crema transdérmica de testosterona al 1% (*AndroFeme*®, *Lawley Pharmaceuticals, Perth, Australia*) está disponible con receta médica en Australia, aprobada en el año 2020 por el *Australian Register of Therapeutics Goods* para el tratamiento del DSH en mujeres posmenopáusicas⁸.

A la fecha, la suplementación con testosterona se puede administrar en una variedad de formas, incluidas inyecciones de enantato de testosterona, parches transdérmicos, testosterona micronizada oral, gránulos subcutáneos, geles, testosterona sublingual y metiltestosterona oral en combinación con estrógeno esterificado^{3,28}, algunos de ellos disponibles en Colombia.

Discusión

En el presente estudio se hizo una revisión sistemática de literatura, para determinar la eficacia y seguridad de la testosterona en mujeres con DSH. Respecto a la eficacia, la testosterona parece ejercer un efecto positivo sobre el deseo sexual en mujeres con DSH, aunque es pequeña la magnitud del efecto, además de la falta de datos de seguridad a largo plazo y la evidencia insuficiente para una recomendación amplia de la terapia con testosterona, tal como ha quedado establecido en diferentes guías clínicas^{30,39,48,49}.

Asociaciones científicas de todo el mundo^{8,30,39}, coinciden en que el bajo deseo sexual de la mujer es una queja común en la práctica clínica, especialmente después de la menopausia y que puede interferir de forma negativa en la calidad de vida^{3,28}. Adicionalmente, consideran que la testosterona parece ejercer un efecto positivo sobre el deseo sexual en mujeres con disfunción sexual. A pesar de la escasa magnitud del mismo, la falta de datos de seguridad a largo plazo y la evidencia insuficiente para hacer una recomendación amplia^{30,39}, hacen la salvedad que las presentaciones de testosterona aprobadas para hombres no se recomiendan para mujeres; sin embargo, consideran la terapia con testosterona cuando otras estrategias fallan, pero los riesgos y beneficios deben discutirse con la paciente antes de la prescripción^{8,30,39}. Incluso, son enfáticas en la firma del consentimiento informado. Por lo tanto, al considerar la terapia con testosterona, todos los riesgos y beneficios deben discutirse a fondo con la paciente, antes de la respectiva prescripción.

El uso de la testosterona, con la intención de mejorar el deseo sexual en la mujer, no es nuevo; puesto que los primeros estudios para investigar la capacidad de dosis suprafisiológicas de testosterona, para aumentar la libido

en mujeres posmenopáusicas, se llevaron a cabo por Salmon et al.⁵⁰, en 1943. De ahí en adelante han venido múltiples reportes de dicho uso, con mayor o menor calidad metodológica, que avalan o rechazan sus resultados.

El «Consenso global, declaración y posicionamiento sobre la terapia con testosterona en mujeres» concluyó que la única indicación basada en la evidencia para indicar la terapia con testosterona en mujeres es el tratamiento del DSH en la posmenopausia, con datos disponibles que respaldan un efecto terapéutico moderado³⁰; lo cual ha sido apoyado por publicaciones posteriores y más recientes como la *International Society for the Study of Women's Sexual Health*⁸.

Los metaanálisis de los datos disponibles no muestran reacciones adversas graves durante el uso fisiológico de la testosterona, sin que se haya establecido la seguridad a largo plazo de la terapia^{10,42-47}. El tratamiento solo debe realizarse con formulaciones que logren concentraciones sanguíneas de testosterona que se aproximen a las concentraciones fisiológicas premenopáusicas^{8,10,30,39}.

Se sabe que las concentraciones de testosterona y androstenediona son estables a lo largo del ciclo menstrual, haciendo importantes contribuciones cuantitativas a la reserva de andrógenos circulantes; por lo tanto, se requieren rangos de referencia específicos por edad para la interpretación de los niveles de andrógenos en mujeres premenopáusicas⁵¹. En consonancia con lo anterior, en las mujeres en edad fértil no se deben prescribir suplementos de testosterona para el tratamiento del bajo deseo sexual, a menos que los futuros estudios, a largo plazo, puedan demostrar su eficacia y seguridad. Se carece a la fecha de esta revisión.

Un problema importante con la prescripción de testosterona es que actualmente no hay preparados con licencia disponibles para mujeres³⁰; por lo tanto, es razonable prescribir una formulación masculina aprobada, para uso «off label», en aproximadamente una décima parte de la dosis. Por otra parte, a veces, una mujer puede tardar varias semanas o incluso meses en notar los efectos beneficiosos de la testosterona; por lo tanto, si no se logra una mejoría después de 6 meses de tratamiento, es poco probable que sea provechoso su uso^{30,31,52}, lo cual debe motivar su retiro. La explicación puede estar centrada en que los efectos androgénicos varían según las fluctuaciones individuales en la cantidad y actividad de las enzimas 5 α -reductasa y aromatasa, así como en las diferencias individuales en la respuesta sobre los receptores de andrógenos^{52,53}, haciendo a las mujeres más o menos susceptibles a la terapia con andrógenos.

Es evidente que la complejidad de los mecanismos de acción centrales y periféricos de la testosterona, sobre el deseo sexual, no se comprenden completamente; sin embargo, la investigación y la evidencia clínica apoyan un efecto positivo de la terapia con testosterona sobre el deseo sexual cuando se mantienen los niveles fisiológicos premenopáusicos¹⁹. Por otro lado, cuando la suplementación con testosterona excede el rango premenopáusico normal, que es el umbral de tratamiento óptimo recomendado, el deseo sexual puede disminuir, lo que sugiere un efecto bimodal⁵⁴; y aunque no existe un límite de testosterona definitivo para identificar a las mujeres con disfunción sexual, incluido el DSH³⁰, la terapia no debe apuntar a concentraciones de testosterona total que excedan las de las mujeres

premenopáusicas (27,0-38,6 ng/dl); ante esto, es importante no exceder las dosis fisiológicas diarias.

En presencia de la consistente evidencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados, de que la terapia con testosterona es más efectiva que el placebo para el tratamiento del DSH en mujeres posmenopáusicas^{30,40,42}; y habiendo evaluado que los implantes de testosterona^{55,56} y las formulaciones orales^{57,58}, resultan en concentraciones suprafisiológicas^{55,58}, no deben ser consideradas para uso en mujeres. Por otra parte, sabiendo que formulaciones transdérmicas liberan 300 µg diarios de testosterona⁴³ o una crema que administra 5 mg de testosterona en 0,5 ml (10 mg/ml) al día⁵⁹, restaurando los niveles de testosterona total y libre a niveles por encima y dentro del rango de referencia, respectivamente; resulta lógico y objetivo elegir estas formulaciones, dada su eficacia y seguridad.

Son múltiples las publicaciones donde se confirma que la testosterona transdérmica mejora el deseo sexual y reduce la angustia personal asociada al sexo en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, con o sin terapia concurrente con estrógenos con o sin progestágenos; también reportan que mejora la frecuencia de los eventos sexuales satisfactorios, la excitación, la frecuencia del orgasmo, el placer, la capacidad de respuesta y la autoimagen al tiempo que reduce las preocupaciones sexuales^{10,42,43,60}. Eso la convierte en una adecuada opción para tratar a las mujeres con DSH en la posmenopausia.

Los estudios sobre los efectos de la testosterona en mujeres premenopáusicas con deseo sexual hipoactivo (edad media: 39,7 ± 4,2 (35 a 55) años, con testosterona sérica de 1,07 ± 0,50 nmol/l), y que sugieren efectos favorables de la testosterona transdérmica sobre la función sexual⁶¹⁻⁶³ presentan serias debilidades, pues se limitan a mujeres en los últimos años reproductivos y el número de participantes en cada estudio es reducido. En el metaanálisis publicado por Islam et al.¹⁰ en el año 2019, reportaron la necesidad de realizar más investigaciones para determinar la eficacia de la terapia con testosterona en mujeres premenopáusicas con DSH.

Los diferentes reportes del panel de expertos a nivel mundial se han pronunciado en contra del uso de compuestos de testosteronas bioidénticas^{8,30,39}. La respetuosa invitación es a no prescribir a tutiplén implantes/pellets de testosterona, a riesgo de convertirnos en traficantes de falsas panaceas. Destacan la necesidad apremiante de más investigaciones sobre la terapia con testosterona para mujeres, así como del desarrollo y licencia de productos indicados específicamente para ser usados por ellas.

En otro orden de ideas, no se recomiendan los implantes de testosterona, pues no existe la posibilidad de ajustar la dosis, pudiendo generar niveles suprafisiológicos^{36,56,64}. A la fecha de realización de la presente revisión no se encontró, en el último lustro, ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado, donde se incluyera el uso de los pellets (chips) de testosterona en mujeres; pero es claro, tal como se ha dicho previamente, que las preparaciones de testosterona orales, intramusculares o subcutáneas, se asocian con amplias variaciones de las concentraciones séricas de testosterona mucho más allá de los niveles fisiológicos (niveles marcadamente elevados), con una liberación errática en el tiempo y dificultad para ubicarlos o removerlos si fuera necesario;

además de asociarse con una absorción y niveles sanguíneos impredecibles (en el rango masculino)⁶⁴. Por lo anterior los sistemas transdérmicos son la formulación de elección en las mujeres, ya que brindan una forma altamente controlable de administrar testosterona de forma no invasiva y confiable, con la facilidad de lograr niveles fisiológicos promedios, que no es posible alcanzar con los métodos existentes (enterales o parenterales). Especialmente, cuando los datos de seguridad de los ensayos clínicos controlados, que utilizan testosterona en dosis fisiológicas, no están disponibles más allá de los 24 meses de tratamiento³⁰. No deben recibirla aquellas mujeres con signos de hiperandrogenismo (acné o seborrea, hirsutismo, alopecia androgénica) o si están en tratamiento con antiandrógenos (finasterida, dutasterida), y las que reportan una concentración alta de *sex hormone-binding globulin* (tienen menos probabilidades de experimentar beneficios con el tratamiento)⁶⁵.

Los compuestos naturales u hormonas bioidénticas (pellets, chip o miniesfera de testosterona) carecen de pruebas de eficacia y seguridad, además pueden tener una variabilidad en la concentración de testosterona, lo que genera preocupaciones sobre su calidad. Según el informe reciente de la *National Academies of Science, Engineering, and Medicine*, los compuestos productos de fuente botánica (hormonas bioidénticas) no deben recomendarse para el tratamiento del DSH⁶⁶, en lo cual es concordante con otras publicaciones^{30,67}. Las preparaciones obtenidas en las tiendas naturistas tienen tasas variables de disolución y, por lo tanto, la biodisponibilidad varía de una preparación a otra, además que no se encuentra suficientemente avalada su seguridad clínica; por otra parte, la eficacia de estas terapias es tanto escasa como insuficiente en evidencia para su recomendación.

Si bien las fórmulas magistrales son medicamentos destinados a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico siguiendo las indicaciones de la prescripción médica (pues se trata de un medicamento hecho a la medida del paciente), en el que, de acuerdo a las indicaciones del médico, se ajustan las características del principio activo y la forma farmacéutica a las necesidades terapéuticas de una persona en particular; debo mencionar al respecto que no cuentan con la inspección y supervisión de los entes reguladores gubernamentales a fin de verificar su calidad de fabricación, por lo tanto, no se sabe si cumplen con los estándares de la industria para la pureza de los ingredientes farmacéuticos activos y las buenas prácticas de fabricación. En presencia de esta premisa, los datos son contundentes para no recomendar este tipo de testosterona para el tratamiento de las disfunciones sexuales, en este caso del DSH presente en las mujeres, independientemente de la edad.

A pesar de que los implantes subdérmicos de testosterona se han utilizado ampliamente, durante mucho tiempo, la realidad es que no se recomiendan; y las razones son: suelen generar niveles suprafisiológicos, no permiten la titulación diaria de la dosis y no son fáciles de remover^{55,56,64,66}. Las formulaciones en inyecciones IM o las preparaciones orales tampoco se recomiendan en mujeres, debido a las reacciones adversas relacionadas con las elevadas dosis^{3,28}.

A las pacientes, sobre la base de los datos de los ensayos clínicos, se les debe advertir que, en promedio, la eficacia de la testosterona surge de 6 a 8 semanas después del inicio

del tratamiento, pero muchas mujeres sienten una mejoría después de 4 semanas⁸; sin embargo, los efectos máximos en el deseo sexual y los episodios sexuales satisfactorios ocurren alrededor de las 12 semanas^{8,68}; aunque alrededor de las 4 semanas se observan reducciones de la angustia personal asociada con el sexo, la cual continúa disminuyendo durante los siguientes 5-6 meses de tratamiento⁸. Se debe advertir todo esto, a fin de no generar falsas expectativas con la terapia.

Finalmente, después de analizar las anteriores revisiones, es claro que la única indicación, basada en la evidencia, para la terapia con testosterona en mujeres, es el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo después de la menopausia^{30,31,69}. Si bien impresionan los resultados, existe cierta preocupación de que la mejoría pueda erosionarse con el tiempo^{3,28}; y aunque existe una fuerte evidencia de la relación entre el funcionamiento sexual y la testosterona en los hombres, esta relación en las mujeres no es tan clara^{28,70,71}. El desarrollo de varios novedosos medicamentos para el manejo de la DSH en mujeres no puede pretender la medicalización del tratamiento de las disfunciones sexuales y, mucho menos aspirar a extrapolar todos sus resultados por igual, entre las mujeres en edad reproductiva y después de la menopausia; ya que la función sexual en la mujer se entiende mejor desde un constructo multidimensional.

Es importante entender que la disfunción sexual presente en una persona, aunque a menudo se caracteriza como una condición individual, la realidad es esta: ocurre en el contexto de una relación de pareja, ya que desde el punto de vista del «equilibrio sexual» de la relación de vínculo/pareja (lo que afecta a uno afecta al otro, en mayor o menor grado); es decir, los problemas o dificultades en uno de los integrantes de una relación romántica pueden contribuir al desarrollo y/o mantenimiento de una disfunción sexual presente en la contraparte⁷².

La principal fortaleza de esta revisión destaca que está basada en múltiples metaanálisis y declaraciones de posición global de consensos, respaldadas por numerosas asociaciones científicas. En las debilidades resaltamos que muchos de los estudios se hicieron en población europea o norteamericana, lo cual constituye una heterogeneidad sociocultural y étnica, lo que puede influir en los resultados; por otro lado, en algunos estudios se utilizaron cuestionarios que no están validados en español, por lo tanto, no se pueden aplicar en población colombiana. Adicionalmente, la mayoría de las agencias reguladoras de medicamentos, a nivel mundial, no aprueba el uso de la testosterona en las mujeres, lo cual dificulta tanto la prescripción como la adecuada dosificación.

Conclusiones

La testosterona es una terapia eficaz y segura en el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres después de la menopausia inducida quirúrgicamente (mujeres con histerectomía y ooforectomía bilateral) que reciben tratamiento concomitante con estrógenos; evidencia respaldada por investigaciones actuales, aunque el beneficio terapéutico es moderado.

Si bien diferentes asociaciones científicas, a nivel mundial, se muestran de acuerdo con el uso de la testosterona

después de la menopausia; en la actualidad no hay disponibilidad de estudios que avalen esta terapia en mujeres en edad reproductiva, por lo tanto, no es adecuado su uso, dado que no está respaldado en evidencia científica; siendo mucha la ausencia de datos de eficacia y seguridad en este grupo poblacional.

A corto plazo, la testosterona mejora la función sexual, especialmente el deseo sexual, en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, faltan estudios con tamaños de muestra más grandes y seguimientos más prolongados, que nos permitan comprender la eficacia y seguridad a largo plazo.

Los datos de seguridad disponibles no muestran reacciones adversas graves con el uso de testosterona a dosis fisiológicas, pero no se ha establecido la inocuidad tiempo después de su uso.

Las perspectivas futuras deben centrarse en ensayos clínicos bien diseñados, con el fin de avalar protocolos que promuevan las formulaciones para mujeres, que ayuden en la práctica clínica diaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Jan;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29:1487.
2. Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1509-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.061>.
3. Espitia-De La Hoz FJ, Marega O, Orozco Gallego H. Manejo farmacológico de la disfunción sexual femenina en la postmenopausia, con tibolona y testosterona. *Revista de Sexología*. 2016;5:9-18.
4. Vermeulen A. Plasma androgens in women. *J Reprod Med*. 1998;43 8 Suppl:725-33.
5. Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:207-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.008>.
6. Walters KA, Rodriguez Paris V, Aflatoonian A, Handelsman DJ. Androgens and ovarian function: translation from

- basic discovery research to clinical impact. *J Endocrinol*. 2019;242:R23–50, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-19-0096>.
7. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women-the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:980–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3).
8. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30:474–91, <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2021.29037>.
9. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56:361–76, <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-200106000-00022>.
10. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7:754–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30189-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5).
11. Dewis P, Newman M, Ratcliffe WA, Anderson DC. Does testosterone affect the normal menstrual cycle? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;24:515–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1986.tb03280.x>.
12. Espitia-De La Hoz FJ. Prevalence and characterisation of sexual dysfunctions in women, in 12 Colombian cities, 2009-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2018;69:9–21, <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3035>.
13. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, Queiroz APA, Sperandio FF. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;211:26–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.018>.
14. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev*. 2016;4:103–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.11.009>.
15. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med*. 2005;2Suppl3:133–45, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00129.x>.
16. Pyke RE, Clayton AH. Psychological Treatment Trials for Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Sexual Medicine Critique and Perspective. *J Sex Med*. 2015;12:2451–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.13056>.
17. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:114–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.018>.
18. Clayton AH, Brown L, Kim NN. Evaluation of safety for flibanserin. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2020.1707804>.
19. Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2012;9:1134–48, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02634.x>.
20. Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63:213–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.04.008>.
21. American Psychiatric Association. 2013 Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Washington, DC: Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
22. Farrugia P, Petrisor BA, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg*. 2010;53:278–81.
23. Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. 2013 (consultado 31 mar 2021). Disponible en: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.
24. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993.
25. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril*. 2002;77Suppl4:S11–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02978-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02978-3).
26. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77Suppl4:S3–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02985-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02985-0).
27. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37:3–15.
28. Espitia-De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)*. 2020;20:71–85, <http://dx.doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020>.
29. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, Dhillon WS. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:391–414, <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13906>.
30. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4660–6, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-01603>.
31. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3489–510, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2260>.
32. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L et al, members of the VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018;25:1339–53, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001238>.
33. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3847–53, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
34. Simon JA, Davis SR, Althof SE, Chedraui P, Clayton AH, Kingsberg SA et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2018;21:415–27, <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1482647>.
35. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, Clayton AH, Goldstein I, Goldstein SW, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part III. *J Sex Med*. 2019;16:452–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.01.010>.
36. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294:91–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.1.91>.
37. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Princeton. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77:660–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02969-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02969-2).
38. Abdallah RT, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. *Int J Impot Res*. 2007;19:458–63, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijir.3901558>.

39. Weiss RV, Hohl A, Athayde A, Pardini D, Gomes L, Oliveira M et al. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63:190–8, <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000152>.
40. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004509, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004509.pub2>.
41. Snabes MC, Simes SM. Approved hormonal treatments for HSDD: an unmet medical need. *J Sex Med.* 2009;6:1846–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01294.x>.
42. Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;107:475–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.028>, e15.
43. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. APHRODITE Study Team Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med.* 2008;359:2005–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707302>.
44. Reis SL, Abdo CH. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69:294–303, [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2014\(04\)11](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2014(04)11).
45. Reed BG, Bou Nemer L, Carr BR. Has testosterone passed the test in premenopausal women with low libido? A systematic review. *Int J Womens Health.* 2016;8:599–607, <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S116212>.
46. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3543–50, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2262>.
47. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Transdermal Testosterone in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Rapid Qualitative Systematic Review Using Grading of Recommendations Assessment. Development and Evaluation. *Cureus.* 2018;10:e2401, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.2401>.
48. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faught BM, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:467–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.002>.
49. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014;21:1038–62, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
50. Salmon UJ, Geist SH. Effect of Androgens upon Libido in Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1943;3:235–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-3-4-235>.
51. Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, Handelsman DJ, Desai R, Davis SR. Androgens During the Reproductive Years: What Is Normal for Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5382–92, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-01357>.
52. Wåhlin-Jacobsen S, Flanagan JN, Pedersen AT, Kristensen E, Arver S, Giraldi A. Androgen Receptor Polymorphism and Female Sexual Function and Desire. *J Sex Med.* 2018;15:1537–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.09.013>.
53. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003;64:95–107.
54. Krapf JM, Simon JA. A sex-specific dose-response curve for testosterone: could excessive testosterone limit sexual interaction in women? *Menopause.* 2017;24:462–70, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000863>.
55. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas.* 2008;61(1–2):17–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.09.006>.
56. Burger H, Hailes J, Nelson J, Menelaus M. Effect of combined implants of oestradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:936–7, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.294.6577.936>.
57. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, van Der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril.* 2003;79:1341–52, [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00358-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00358-3).
58. Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric.* 2002;5:357–65.
59. Fooladi E, Reuter SE, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone cream in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2015;22:44–9, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000259>.
60. 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;4 4 Pt 1:1001–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00526.x>.
61. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2014;11:831–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12426>.
62. Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148:569–77, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00001>.
63. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause.* 2003;10:390–8, <http://dx.doi.org/10.1097/01.GME.0000060256.03945.20>.
64. Buckler HM, Robertson WR, Wu FC. Which androgen replacement therapy for women? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3920–4, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.11.5280>.
65. Advisory Committee Briefing Document Intrinsa® (testosterone transdermal system) 2 December 2004. NDA No. 21-769 Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Food and Drug Administration, USA.
66. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Jul 1.

67. Grober ED, Garbens A, Božović A, Kulasingam V, Fanipour M, Diamandis EP. Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med.* 2015;12:1381–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12898>.
68. Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;148:569–77, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00001>.
69. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2005 Sep-Oct;12(5):496-511; quiz 649. doi:10.1097/01.gme.0000177709.65944.b0.
70. DeLamater J, Karraker A. Sexual functioning in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11:6–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-009-0002-4>.
71. Davis SR, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Santoro N. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction-Findings From the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016;13:168–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.033>.
72. Espitia-de La Hoz FJ. Menopause and sexuality: characterization of sexual dysfunctions during climacteric, in women of Quindío (Colombia). *Obstet Gynecol Int J.* 2019;10:419?424, <http://dx.doi.org/10.15406/ogij.2019.10.00477>.