

Consenso global, declaración y posicionamiento sobre la terapia con testosterona en mujeres

Susan R. Davis MBBS, PhD^{1,A}

Rodney Baber B. Pharm, MBBS^{2,A}

Nicholas Panay BSc FRCOG MFSRH^{3,A}

Johannes Bitzer MD^{4,B}

Sonia Cerdas Perez MD^{5,C}

Rakibul M. Islam MPH PhD^{1,A}

Andrew M. Kaunitz MD^{6,D}

Sheryl A. Kingsberg PhD^{7,E}

Irene Lambrinoudaki MD, PhD^{8,F}

James Liu MD^{9,D}

Sharon J. Parish MD^{10,G}

JoAnn Pinkerton MD^{11,E}

Janice Rymer MBBS^{12,H}

James A. Simon MD^{13,G}

Linda Vignozzi MD^{14,B}

Margaret E. Wierman MD^{15,I}

Traducción de esta versión en Español por Peter Chedraui & Jesús Párraga-Párraga

Afiliaciones institucionales de los autores

1. Women's Health Research Program, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne Australia
2. University of Sydney, Sydney, Australia
3. Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals and Imperial College, London UK
4. University Hospital Basel, Switzerland
5. Endocrinology Department, Hospital Cima and University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica
6. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine- Jacksonville, USA

7. Behavioural Medicine, University Hospitals Cleveland Medical Center and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA
8. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece.
9. Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Cleveland and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, USA
10. Weill Cornell Medical College, New York, USA.
11. Department of Obstetrics and Gynecology, the University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA
12. King's College London, and Guy's and St Thomas' Foundation Hospital Trust, London, UK
13. George Washington University, Washington, DC, and IntimMedicine Specialists, Washington, DC, USA
14. Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences "Mario Serio", University of Florence, and Careggi Hospital, Florence, Italy
15. Department of Medicine, Integrative Physiology and Obstetrics and Gynecology, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Colorado, USA

Afiliaciones de la sociedad de los autores

- A. The International Menopause Society, London, UK
- B. The International Society of Sexual Medicine
- C. The Federation of Latin American Menopause Societies
- D. The American College of Obstetricians and Gynecologists, USA
- E. The North American Menopause Society, Cleveland, OH, USA
- F. The European Menopause and Andropause Society
- G. The International Society for the Study of Women's Sexual Health, USA
- H. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, UK
- I. The Endocrine Society, Bethesda MD, USA

Financiación: El desarrollo de esta declaración de posicionamiento fue apoyado por las Sociedades anteriormente mencionadas. No ha habido otra fuente de financiamiento externa que reportar. SRD es investigador principal senior del NHMRC (1135843).

Introducción

No hay 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. En la mayoría de los países, la terapia de testosterona se prescribe fuera de etiqueta, de modo que las mujeres usan formulaciones de testosterona aprobadas para hombres con modificación de dosis o terapias compuestas. Debido a estos problemas, existe un caso convincente para una declaración de posicionamiento de consenso sobre la terapia de testosterona para mujeres basada en la evidencia disponible de estudios controlados aleatorios (ECA) que comparen con placebo.

Esta declaración de posicionamiento fue desarrollada, por consenso entre las organizaciones participantes, para informar a los profesionales de la salud sobre los beneficios conocidos y los riesgos potenciales de la terapia con testosterona para las mujeres. Los objetivos eran proporcionar una guía clara sobre qué mujeres podrían beneficiarse de la terapia con testosterona, identificar síntomas, signos y afecciones para los cuales la evidencia no respalda la prescripción de testosterona, explorar áreas de incertidumbre e identificar cualquier práctica de prescripción que tenga el potencial para causar daño.

Métodos

Se estableció un grupo de trabajo de representantes de sociedades líderes, cuyas membresías internacionales incluyen médicos que evalúan y manejan la terapia con esteroides sexuales para mujeres. El grupo de trabajo acordó los problemas que debían abordarse, luego de lo cual se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis de los beneficios y riesgos de la terapia con testosterona para las mujeres¹. Entonces el grupo de trabajo se reunió el 17 de mayo de 2019 en Berlín, Alemania, y redactó esta declaración de posicionamiento de consenso.

Las recomendaciones con respecto a los beneficios y riesgos de la terapia con testosterona se basan en los hallazgos de ECA cegados comparando con placebo, de al menos 12 semanas de duración para los cuales los datos estaban disponibles para su inclusión en metaanálisis¹. Los hallazgos se informan con niveles de evidencia y grados de recomendaciones². Las recomendaciones de práctica clínica son opiniones acordadas por expertos del panel. A través de una discusión constructiva, se llegó a un acuerdo de consenso unánime sobre todas las recomendaciones de opinión de expertos incluidas aquí.

Recomendaciones

I. Medición de testosterona, disfunción sexual femenina y niveles de andrógenos endógenos

1. Recomendaciones relativas a la medición de testosterona circulante en mujeres

- a. La testosterona puede actuar directamente a través del receptor de andrógenos (RA) / acción androgénica no genómica, o mediante la reducción a la dihidrotestosterona de andrógenos (DHT) más potente y / o la aromatización al estradiol y sus metabolitos.
- b. Las concentraciones de testosterona disminuyen durante los años reproductivos ^{3,4} (Nivel IIB).
- c. Las concentraciones de testosterona parecen mantenerse en mujeres mayores de 65 años, pero aún no se comprende si esto confiere un beneficio ^{3 5}(Nivel IIB).
- d. La testosterona total se puede medir con alta precisión y reproducibilidad utilizando cromatografía de líquido/gases y pruebas de espectrometría de masas en tándem (LC/GC-MS/MS) ⁶ (Grado B).
- e. Las pruebas directas para la medición de testosterona total y libre son altamente poco confiables en el rango femenino ^{6,7} (Grado A).
- f. Los laboratorios de referencia deben estar "armonizados" con los estándares biológicos en coordinación con el Centro para el Control de Enfermedades⁸ (Opinión de expertos).
- g. La medición de testosterona mediante pruebas directas en la práctica clínica es apropiada, si LC/GC-MS/MS no está disponible, para excluir concentraciones basales altas y también para excluir concentraciones suprafisiológicas durante el tratamiento (Opinión de expertos).
- h. La investigación actual sobre la fisiología de la testosterona y los efectos clínicos debería centrarse principalmente en medir la testosterona total como el biomarcador principal en lugar de la testosterona "libre", ya que falta evidencia de que la "testosterona libre" es la fracción de testosterona biológicamente activa⁹ (Opinión de expertos).

2. Recomendaciones para la terminología de la función/disfunción sexual femenina

- a. El trastorno/disfunción del deseo sexual hipoactivo (DDSH) y el trastorno de la excitación sexual femenina (TESF) son condiciones distintas que deben clasificarse por separado cuando se considera el impacto de los andrógenos en su presentación clínica y respuesta al tratamiento (Grado B).
- b. Si bien la DDSH y la TESH se superponen, tienen diferentes etiologías, factores de riesgo, características clínicas y respuestas a intervenciones psicológicas y biológicas¹⁰(Grado B).
- c. Especificadores tradicionales, es decir, de por vida versus adquiridos; generalizado versus situacional, deben ser retenidos y utilizados para categorizar y estratificar aún más los tratamientos para el DDSH y otros trastornos / disfunciones sexuales femeninos¹⁰.
- d. El diagnóstico de DDSH en la práctica clínica debe basarse en una evaluación clínica exhaustiva¹¹ guiada por criterios diagnósticos disponibles, como ISSWSH^{12,13} o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª Edición¹⁴ (Opinión de expertos).

3. Recomendaciones relativas a las asociaciones entre las concentraciones de andrógenos endógenos y la función sexual femenina

- a. Las asociaciones entre las concentraciones de andrógenos endógenos y la función sexual en las mujeres siguen siendo inciertas debido a problemas relacionados con la sensibilidad y especificidad de las pruebas de andrógenos en algunos estudios y datos insuficientes (Insuficiente).
- b. La fisiología de los andrógenos es compleja debido a su conversión en tejidos y posible metabolismo intracrino en múltiples tejidos (Insuficiente).
- c. No se puede usar un nivel sanguíneo de corte para ningún andrógeno circulante medido para diferenciar a las mujeres con y sin disfunción sexual¹⁵ (Grado C).

II. Recomendaciones con respecto a la terapia sistémica con testosterona para mujeres postmenopáusicas, en dosis que se aproximan a las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas, basadas en los resultados de los meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados y comparados con placebo^{1,16}.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de testosterona en mujeres premenopáusicas para el tratamiento de la función sexual o cualquier otro resultado (Insuficiente).

4. Recomendaciones sobre el tratamiento con testosterona de mujeres postmenopáusicas naturales o quirúrgicamente con DDSH, con / o sin terapia con estrógenos concurrentes

- a. La terapia con testosterona, en dosis que se aproximan a las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas, ejerce un efecto beneficioso sobre la función sexual, incluyendo aumentos, por encima de los efectos de la terapia con placebo, de un promedio de un evento sexual satisfactorio por mes y aumentos en los subdominios de deseo sexual, excitación, función orgásmica, placer y capacidad de respuesta sexual, junto con una reducción de las preocupaciones sexuales, incluida la angustia sexual (Nivel I, Grado A).
- b. Como la mayoría de los estudios que reportan sobre la función sexual reclutaron mujeres evaluadas como DDSH o disfunción sexual femenina (DSF) generalizada, las recomendaciones anteriores no pueden generalizarse a otros subtipos de DSF o mujeres sin disfunción sexual (Opinión de expertos).
- c. Las recomendaciones de 4a no se aplican a los inyectables, a los gránulos o a las formulaciones que producen concentraciones sanguíneas suprafisiológicas de testosterona o preparaciones compuestas (Opinión de expertos).

5. Recomendaciones sobre los efectos de la testosterona sobre el bienestar, el estado de ánimo y la cognición en mujeres postmenopáusicas

- a. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso de testosterona para mejorar el rendimiento cognitivo, o para retrasar el deterioro cognitivo, en mujeres postmenopáusicas (Insuficiente).
- b. Los datos disponibles no muestran efecto de la terapia con testosterona sobre el bienestar general (Nivel I, Grado A).
- c. La testosterona puede mejorar el bienestar en mujeres premenopáusicas, pero los datos no son concluyentes (Nivel I, Grado B).
- d. Los datos disponibles no muestran un efecto de la testosterona sobre el estado de ánimo deprimido (Nivel I, Grado B).

6. Recomendaciones sobre los efectos musculo-esqueléticos de la testosterona

- a. Pocos estudios han evaluado los efectos musculoesqueléticos de la testosterona.
- b. De los estudios que informaron resultados musculoesqueléticos, el número de participantes incluidos fue pequeño, todos los participantes estaban tomando terapia con estrógenos concurrentes y no se han realizado estudios en mujeres con osteoporosis.
- c. Los datos disponibles no respaldan un efecto del tratamiento a los 12 meses con testosterona sobre la densidad mineral ósea en la columna vertebral, la cadera total o el cuello femoral (Nivel I, Grado A).
- d. No se ha demostrado efecto significativo alguno de la testosterona administrada en dosis fisiológicas sobre la masa corporal magra, la grasa corporal total o la fuerza muscular (Nivel I, Grado A).
- e. Existe una necesidad de estudios clínicos para evaluar el impacto del tratamiento con testosterona en los tejidos musculo-esqueléticos (Opinión de expertos).

7. Recomendaciones sobre los posibles efectos secundarios androgénicos de la terapia con testosterona

- a. La terapia sistémica con testosterona para mujeres postmenopáusicas, *en dosis que se aproximan a las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas*, se asocia en algunas mujeres con incremento leve de acné y el crecimiento del vello facial/corporal, pero no con alopecia, clitoromegalia o cambio de voz (Nivel I, Grado A).

8. Recomendaciones sobre la terapia con testosterona y la salud cardiovascular

- a. La terapia oral con testosterona se asocia con perfiles lipídicos adversos con efectos negativos sobre los niveles de colesterol HDL y colesterol LDL, y no se recomienda (Nivel I, Grado A).
- b. Los estudios de terapias no orales con testosterona (percutáneas e inyectables), *en dosis que se aproximan a las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas*, no han mostrado a corto plazo efectos adversos significativos en los perfiles de lípidos (Nivel I, Grado A).
- c. La terapia con testosterona no se ha asociado con aumentos en la presión arterial, o niveles sanguíneos de glucosa o de HbA1c (Nivel I, Grado A).
- d. Se ha observado una tendencia no significativa para un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) con la terapia con testosterona, sin embargo, no se puede excluir el rol de la terapia concurrente con estrógenos sobre el posible riesgo de TVP (Nivel I, Grado A).
- e. Los datos limitados impiden la evaluación de los efectos de la terapia con testosterona sobre el infarto del miocardio o la muerte (Datos insuficientes).
- f. Los ECA de la terapia con testosterona han excluido a las mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiometabólica; la mayoría han incluido mujeres que toman terapia con estrógenos concurrente, y todas han sido de duración relativamente corta. Por lo tanto, las

recomendaciones sobre el efecto de las dosis fisiológicas de testosterona en mujeres postmenopáusicas sobre la salud cardiovascular no son generalizables para una población más "en riesgo" o para la terapia a largo plazo.

9. Recomendaciones sobre la terapia con testosterona y la salud mamaria

- a. La terapia con testosterona no aumenta la densidad mamográfica de los senos (Nivel I, Grado A)
- b. Los datos disponibles sugieren que la terapia a corto plazo con testosterona transdérmica no afecta el riesgo de cáncer de seno (Nivel I, Grado A).
- c. Los datos de los ECA son insuficientes para evaluar a largo plazo el riesgo de cáncer de mama (datos insuficientes).
- d. No hay datos que respalden el uso de la terapia con testosterona para prevenir el cáncer de seno (Datos insuficientes).
- e. Las mujeres con un diagnóstico previo de cáncer de mama fueron excluidas de los estudios aleatorios para DDSH. Se recomienda precaución para el uso de testosterona en mujeres con cáncer de mama sensible a las hormonas (Opinión experta).

10. Recomendaciones sobre la terapia con testosterona y eventos adversos graves

- a. La terapia con testosterona para mujeres posmenopáusicas, *en dosis que se aproximan a las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas*, no está asociada a eventos adversos graves (Nivel I, Grado A).
- b. Como los ECA de la terapia con testosterona han excluido a las mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiometabólica, y la mayoría han incluido a mujeres que toman terapia con estrógenos concurrentes, la recomendación 10a no es generalizable a una población de más "riesgo" (Opinión de expertos).
- c. Los datos de seguridad para la testosterona en dosis fisiológicas no están disponibles después de 24 meses de tratamiento (Nivel I, Grado A).

III. Atención clínica de mujeres postmenopáusicas

11. Recomendaciones sobre la evaluación completa de la DSF antes de comenzar la terapia con testosterona

- a. La DSF, que incluye DDSH, TESH y el trastorno/disfunción orgásmica, tiene múltiples etiologías, incluidos factores biopsicosociales como el desequilibrio neuroendocrino, enfermedad física, las dificultades interpersonales, la angustia psicológica y los valores culturales o religiosos sexualmente represivos (Grado C).
- b. Los tratamientos deben seguir este modelo biopsicosocial e incluir opciones farmacológicas (terapias hormonales y otros agentes farmacológicos), psicoterapia o tratamientos multimodales que combinen ambos ¹⁷(Grado B).

12. Recomendaciones actuales sobre la terapia con testosterona y mujeres postmenopáusicas

- a. La única indicación basada en la evidencia para el uso de testosterona en mujeres es para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas que han sido diagnosticadas con DDSH después de una evaluación biopsicosocial formal (Nivel I, Grado A).
- b. Existe una necesidad insatisfecha de proporcionar y aprobar tratamientos de testosterona específicos para mujeres, formulados con el objetivo de aproximar las concentraciones fisiológicas de testosterona para mujeres premenopáusicas (Opinión de expertos).
- c. Cuando no está disponible una apropiada y apropiada preparación de testosterona femenina, es razonable la prescripción fuera de etiqueta de una formulación masculina aprobada, siempre que las concentraciones hormonales se mantengan en el rango fisiológico femenino (Opinión de expertos).
- d. La terapia con testosterona "bioidéntica" no puede ser recomendada para el tratamiento del DDSH, debido a la falta de evidencia de eficacia y seguridad, a menos que no se disponga de una preparación equivalente autorizada (Opinión de expertos).

- e. No se recomienda el uso de cualquier preparación de testosterona que dé como resultado concentraciones suprafisiológicas de testosterona, incluidos gránulos e inyecciones (Opinión de expertos).
- f. Si se realiza una prueba de terapia con testosterona para el DDSH, se debe medir una concentración de testosterona total de referencia antes del comienzo, repitiéndose esta medición de 3 a 6 semanas después del inicio del tratamiento (Nivel IIA, Grado C).
- g. La respuesta clínica al tratamiento deben ser monitorizada en los pacientes, evaluando la aparición de signos de exceso de andrógenos mediante la medición de un nivel sérico de testosterona total cada 6 meses, para detectar el uso excesivo (Opinión de expertos).
- h. Si no se experimenta beneficio alguno a los 6 meses, se debe suspender el tratamiento (Nivel IB, Grado C).

13. Recomendaciones sobre otras preparaciones androgénicas

- a. La dehidroepiandrosterona (DHEA) sistémica no se asocia con una mejora significativa en la libido o la función sexual en mujeres postmenopáusicas con función suprarrenal normal y no se puede recomendar para mujeres con DDSH¹⁸ (Nivel IA, Grado A).
- b. En ausencia de atrofia vulvovaginal, la DHEA vaginal no ha sido probada y, por lo tanto, no se puede recomendar para el tratamiento de la DDSH (Opinión de expertos).

14. Recomendaciones sobre el diseño de futuros estudios con testosterona dosificada

fisiológicamente (Opinión de expertos para todos).

- a. Se necesitan ECA doble ciego con una potencia más adecuada, sin sesgo de selección y con informes consistentes de resultados estandarizados para establecer de manera integral los beneficios y riesgos de la terapia con testosterona para las mujeres.
- b. Para estudios de testosterona y DSF:
 - i. El alivio de la angustia asociada con la disfunción sexual es un objetivo principal del tratamiento de la DSF.

- ii. Actualmente, ningún cuestionario cubre todos los dominios de la función sexual femenina, por lo que se debe utilizar una combinación de dominios de diferentes cuestionarios.
 - iii. Los eventos sexuales satisfactorios ya no deberían usarse como una medida de eficacia primaria en estudios clínicos de mujeres con DSF.
 - iv. Es necesario establecer un conjunto de resultados centrales claramente definidos.
 - v. Existe la necesidad de un instrumento para evaluar la función sexual con las siguientes características: aplicabilidad general; no específico de una enfermedad; alta validez discriminante entre mujeres diagnosticadas con DSF y mujeres sexualmente funcionales; validado, para medir la DSF per se y como un instrumento para detectar y diagnosticar la DSF y demostrar una respuesta clínicamente significativa a la intervención; que cubra diferentes dominios, cada dominio comprende varios elementos; traducido a una variedad de idiomas; que satisfaga la evaluación más estricta para obtener la aprobación de las agencias reguladoras.
- c. Existe la necesidad de ECAs adecuadamente potenciados sobre los efectos de la testosterona en la salud musculo-esquelética de las mujeres con masa ósea normal, masa ósea baja, osteopenia/osteoporosis y sarcopenia, con resultados que incluyen la densidad mineral ósea vertebral y del cuello femoral total de la cadera, puntaje óseo trabecular, biomarcadores séricos, riesgo de fractura, composición corporal y fuerza muscular.
 - d. Existe la necesidad de ECAs adecuadamente potenciados sobre los efectos de la testosterona en el rendimiento cognitivo.
 - e. Se deben realizar estudios para establecer la seguridad cardiometabólica y mamaria a largo plazo de la terapia con testosterona para las mujeres.

Resumen y mensajes claves

El panel internacional concluyó que la única indicación basada en evidencia para la terapia con testosterona para mujeres es para el tratamiento de la DDSH, con datos disponibles que respaldan un efecto terapéutico moderado. No hay datos suficientes para respaldar el uso de testosterona para el tratamiento de cualquier otro síntoma o condición clínica, o para la prevención de enfermedades.

Los metanálisis de los datos disponibles no muestran eventos adversos graves durante el uso fisiológico de testosterona, con la advertencia de que las mujeres con alto riesgo cardiometabólico fueron excluidas de las poblaciones de estudio. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de la terapia con testosterona.

Se consideró de suma importancia que el diagnóstico de la DDSH implica una evaluación clínica completa y que otros factores que contribuyen a la DSF deben identificarse y abordarse antes de iniciar la terapia con testosterona^{10,11}. No debe usarse la medición del nivel sérico de testosterona total para diagnosticar la DDSH. El tratamiento solo debe realizarse con formulaciones que logren concentraciones sanguíneas de testosterona que se aproximen a las concentraciones fisiológicas premenopáusicas. Dado que ningún producto femenino aprobado está aprobado actualmente por un organismo regulador nacional, las formulaciones masculinas se pueden usar juiciosamente en dosis femeninas y las concentraciones de testosterona en sangre se deben controlar regularmente. El panel recomendó contra el uso de testosterona bioidéntica compuesta.

El panel destacó la necesidad apremiante de más investigación sobre la terapia con testosterona para mujeres y el desarrollo y licencia de productos indicados específicamente para mujeres.

Agradecimientos

Agradecemos a la Sra. Lee Tomkins, *Directora Ejecutiva de la* International Menopause Society por su asistenta en la planificación y coordinación de la reunión de consenso.

Referencias claves

1. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page M, Davis SR. Efficacy and safety of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;*in press*.
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.
3. 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.
4. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408-15.
5. Cappola AR, Ratcliffe SJ, Bhasin S, et al. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:509-16.
6. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534.
7. Groenestegge WM, Bui HN, ten Kate J, et al. Accuracy of first and second generation testosterone assays and improvement through sample extraction. *Clin Chem* 2012;58:1154-6.
8. Rosner W, Vesper H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4542-8.
9. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2017;38:302-24.
10. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, 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.
11. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018.
12. Parish SJ, Meston CM, Althof SE, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part III. *J Sex Med* 2019;16:452-62.
13. Parish SJ, Goldstein AT, Goldstein SW, et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II. *J Sex Med* 2016;13:1888-906.
14. Sexual dysfunctions, in 17 Conditions related to sexual health. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: World Health Organisation; 2019.
15. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005;294:91-6.
16. 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 e15.
17. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female Sexual Dysfunction-Medical and Psychological Treatments, Committee 14. *J Sex Med* 2017;14:1463-91.
18. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536-42.

Contribuciones de los autores

Revisión sistemática y meta-análisis de la literatura, RM Islam y SR Davis; búsqueda adicional de la literatura, todos los coautores; síntesis de información y borrador de declaraciones, todos coautores; primer borrador del manuscrito, SR Davis, R Baber, N Panay; revisión del manuscrito, todos los coautores.

Procedencia y revisión por pares: esta es una declaración de posicionamiento de consenso.

Declaración de conflicto de intereses

Dr Davis is a recipient of an NHMRC Partnership Grant (Grant no 1152778), NHMRC Senior Principal Research Fellow (Grant no 1135843), NHMRC Project Grant (Grant no 1105305), a National Breast Foundation: Accelerator Grant and the Grollo-Ruzzene Foundation.

Dr Davis reports having received honoraria from Besins and Pfizer Australia and has been a consultant to Besins Healthcare, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals and Que Oncology. She is an investigator for Que Oncology (money paid to her institution).

Dr Baber has received funding from Que Oncology for a clinical research trial. Dr Baber reports having received honoraria or consultation fees from Besins Pharmacology and Pfizer Australia for educational lectures and participated in speaker's bureaus for Besins Pharma and Pfizer.

Dr Bitzer reports having received honoraria or consultation fees from Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Natural Cycles, Exeltis, Theramex, Mithra, Effik, Merck and Mitsubishi. Dr Bitzer has participated in company sponsored speaker's bureaus for Bayer AG, Libbs, Gedeon Richter, Jenapharm, Ava, Exeltis, Theramex and Effik.

Dr Kingsberg is a consultant who has participated in investigator or on scientific advisory boards for AMAG, Dare, Duchesney, Emotional Brain, Valeant, Endoceutics, IVIX, Palatin Technologies, Mitsubishi and has stock options with Viveve. Dr Kingsberg is in receipt of grants/research support from Endoceutics, Palatin, receives honoraria from the above listed and has participated in a company sponsored speaker's bureau for TherapeuticsMD.

Dr Liu has received funding from AbbVie, AMAG, Femsys for clinical trials. Dr Liu also reports having received honoraria or consultation fees as a Consultant to Allergan, Therapeutics MD, Ferring, Dare' and Mitsubishi-Tanabe.

Dr Panay has received funding for the following; Abbot/Mylan (OPTIMISE study), Asarina (SEPRANOLONE study), Lawley Pharmaceuticals (T-BONE study), Pharm Olam/NeRRe (SWITCH 1 study), PregLem (ESMYA study), Yes Company (REVIVE Me study). He has received honoraria or consultation fees from Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Kora, Meda, Mithra, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer, SeCur and Shionogi. Dr Panay has participated in company sponsored speaker's bureaus for Abbott, Bayer, Besins, Glenmark, Meda, MSD, Mylan, Novo Nordisk, Pfizer and Shionogi, Theramex.

Dr Parish reports having received honoraria or consultation fees for participating in Scientific Advisory Boards for Allergan, AMAG, Valeant, Duchesnay Pharmaceuticals and scientific consultancy for AMAG, Dare Bioscience, JDS Therapeutics, Strategic Science Technologies, Proctor and Gamble, and TherapeuticsMD. Dr Parish has participated in sponsored speaker's bureaus for AMAG Pharmaceuticals – 2 lectures, and Valeant Pharmaceuticals – 2 lectures. Dr Parish's partner is the recipient of a Valeant Pharmaceuticals unrestricted grant to develop HSDD educational materials.

Dr Pinkerton has received Therapeutics MD – Multicenter trial, fees to the University of Virginia Health System.

Dr Rymer a recipient of a KHP/GSTT Grant, Rosetree's Foundation Grant and a 100,000 Genomes Project Grant. Dr Rymer reports having received honoraria from Gilead to be on an advisory board.

Dr Simon has received funding from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), Agile Therapeutics (Princeton, NJ), Bayer Healthcare LLC., (Tarrytown, NY), Endoceutics, Inc., (Quebec, Canada), GTx, Inc. (Memphis, TN), Ipsen (Paris, France), Myovant Sciences (Basel, Switzerland), New England Research Institute, Inc. (Watertown, MA), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Palatin Technologies (Cranbury, NJ), Symbio Research, Inc. (Port Jefferson, NY), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL), Viveve Medical (Sunnyvale, CA).

He reports having received honoraria or consultation fees from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), Allergan, Plc (Parsippany, NJ), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Amgen (Thousand Oaks, CA), Ascend Therapeutics (Herndon, VA), Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (Whippany, NJ), CEEK Enterprises, LLC. (Cambridge, MA), Covance Inc., (Princeton, NJ), Dare Bioscience (La Jolla, CA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Hologic Inc. (Marlborough, MA), KaNDy/NeRRe Therapeutics Ltd. (Stevenage, UK), Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. (Jersey City, New Jersey), ObsEva SA (Geneva, Switzerland), Sanofi S.A. (Paris, France), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ), Sprout2 Inc. (Raleigh, NC), TherapeuticsMD (Boca Raton, FL).

Dr Simon reports participation in speaker's bureaus for AbbVie, Inc. (North Chicago, IL), AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Waltham, MA), Duchesnay USA (Rosemont, PA), Novo Nordisk (Bagsværd, Denmark), Shionogi Inc. (Florham Park, NJ) and is a stock shareholder of Sermonix Pharmaceuticals (Columbus, OH) (direct purchase).

Dr Vignozzi reports an affiliation or financial interest with TEVA-Theramex for scientific support, Bayer for scientific support and consultancy activity and IBSA for scientific support.

Dr Wierman is a Professor in Medicine who has received funding from: VA Merit Review 001 9U54AG062319-06 CO-SCORE, Corcept Therapeutics, Inc, Novartis LC1699C2301, Cancer League of Colorado. Dr Wierman has received honoraria or consultation fees from Pfizer to review ASPIRE grant applications for studies of acromegaly and an Endocrine Society honoraria for teaching in the Endocrine board review and Clinical Endocrine Update. Dr Wierman is a consultant to the National Hockey League and a consultant to the UDADA US Anti-doping Association.

No hay otros potenciales conflictos que declarar.