

# Uso de testosterona en mujeres. ¿Qué sabemos hoy?

## *Androgen use in women. What do we know today?*

Campostrini BM.

Prof. Titular Cátedra A de Ginecología y Prof. Adjunta de la Cátedra de la Práctica Final Obligatoria. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires. Argentina.

**Correspondencia:** Prof. Dra. Blanca M. Campostrini. E-mail: bcampostrini@med.unlp.edu.com.ar / bcampostrini@gmail.com

**Conflictos de Interés:** la autora declara no poseer conflictos de intereses

**Palabras Clave:** testosterona, medición de testosterona, deseo sexual hipoactivo, hormonas bio idénticas.

En los últimos años el uso terapéutico de la Testosterona (T) en las mujeres, ha generado gran interés. Comenzando por la preocupación sobre el conocimiento de algunas de sus acciones a tener en cuenta para el manejo clínico de pacientes portadoras de situaciones medicas que cursan con hiperandrogenismo, a la controversia sobre su uso como parte del tratamiento en otras condiciones, por ejemplo, durante el climaterio donde se evalúa si su deficiencia podría ocasionar o agravar padecimientos y en ese caso, su posible y correcta indicación como reemplazo.

La testosterona (T) circulante en las mujeres, es una hormona esteroide de 19 átomos de carbono C, sintetizada en un 50% aproximadamente a partir del colesterol en las células de la corteza suprarrenal y en las tecales del ovario. El resto proviene de la conversión periférica de los precursores androgénicos. El efecto es principalmente intracrino, dado que su acción ocurre, una vez que alcanza el receptor androgénico (RA) en el citoplasma de las células blanco, o por conversión periférica en dihidrotestosterona, o por aromatización a Estradiol (E2)

Observando resumidamente la historia, fue Bute-nandt, quien en 1931 aisló androsterona de la orina de humanos en Berlín<sup>(1)</sup>, luego en 1935 Ernest Laqueur la aisló de testículos de toros<sup>(2)</sup>. Pero, los gránulos de T cristalina estuvieron disponibles recién a finales de la década de 1940<sup>(3)</sup>, seguidos por la puesta a disposición del enantato de T en la década de 1950<sup>(4)</sup>.

Siendo sin duda, Robert Greenblatt el pionero

**Key Words:** testosterone, testosterone measurement, hypoactive sexual desire, bioidentical hormones.

en el tratamiento de las mujeres con T, ya que, en 1943, planteó la hipótesis referida a que “el empleo de T en el tratamiento de ciertos trastornos ginecológicos si bien podía parecer paradójico, no era anti fisiológico”<sup>(5)</sup>.

Es bien sabido que las concentraciones en la mujer, disminuyen aproximadamente un 25% entre los 30-50 años, siendo sus niveles sustancialmente más bajos en la postmenopausia.

T desempeña un rol muy importante en las mujeres en todas las etapas de la vida, desde en la reproducción (con acciones directas sobre el desarrollo folicular temprano, y la maduración de los ovocitos), la integridad del hueso, la salud muscular, la función cardiovascular y cognitiva, el humor, la salud sexual, etc.

Sin duda, el tratamiento con T, sigue siendo un tema complejo, que aún la ciencia no ha resuelto acabadamente en sus múltiples aspectos, dado que, muy frecuentemente sigue siendo parte de preocupaciones que los médicos nos planteamos en la práctica diaria.

Básicamente, debemos recordar que la T plasmática se divide en 3 fracciones: la fracción unida a la globulina fijadora de hormona sexual o SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin), la fracción unida a la albúmina y la fracción libre.

La fracción realmente activa es la libre. Debido a la lábil unión entre la T y la albúmina existe un fácil intercambio de esta con la fracción libre (tiempo medio de disociación menor de 1 segundo), por lo que esta fracción unida a la albúmina tiene una alta actividad biológica. Debido a esto, a estas dos

fracciones se las denomina también T biodisponible o bioactiva.

La unión de la T con la SHBG es una unión covalente fuerte, por lo que su actividad biológica es escasa, considerándose una suerte de depósito circulante de hormona.

Una parte muy importante de la problemática, además del hecho de que aún no hay indicaciones claramente establecidas para la terapia con T, es que, en muchos países incluido el nuestro, se carece de formulaciones aprobadas exclusivamente para su uso terapéutico en mujeres.

No obstante, como sabemos, se han venido usando (durante décadas), en forma “off-label”. La intención de este uso es aliviar una serie de síntomas con “beneficios y riesgos inciertos”, utilizando compuestos y dosis ideadas para tratamientos en hombres o en fórmulas magistrales (las cuales no están aprobadas por los grupos científicos de consenso ni avalados por investigaciones serias).

Otros aspectos muy importantes, que suman complejidad, son: la forma de medir la T. además de que no estar perfectamente definido su rango fisiológico en la mujer menopaúsica, ni en la insuficiencia.

Como es sabido, la correcta aproximación clínica a un amplio grupo de situaciones depende, en gran medida, de la disponibilidad de resultados analíticos de hormonas esteroides sexuales exactos y reproducibles, obtenidos con métodos con especificidad y sensibilidad analíticas adecuadas.

La obtención de resultados fiables, es fundamental, ya que nos influirá en gran medida en la toma de decisiones, evitando diagnósticos y tratamientos erróneos y seguimientos innecesarios.

La medición de T libre no está disponible en los laboratorios clínicos de rutina para la práctica cotidiana, ya que los métodos de referencia son los de ultrafiltración o diálisis de equilibrio. Los métodos ideales serían la cromatografía líquida, cromatografía de gas, y la espectrometría de masas en tándem realizadas antes de las 10 Hs.

Rescatamos que hay fórmulas que calculan T libre, pero requieren que la T total haya sido medida con un método de precisión y, sólo en ese caso, ofrecerían un rendimiento “similar” al del cálculo por ultrafiltración o diálisis de equilibrio<sup>(6)</sup>.

Idealmente debería ser medida en sangre, por estos métodos mucho más fidedignos, cosa que habitualmente en la práctica diaria sería muy complejo y costoso, por lo que no es posible.

Es por eso que, el Consenso Global de Posicionamiento del año 2019 (7), sugiere para el tratamiento, utilizar el método matemático desarrollado por Vermeulen para calcular la concentración de T

libre. Dicho método consiste en medir T total expresada en ng/dl, multiplicar ese dato por la constante 3.47 y dividir por el valor de SHBG en mmol/L, y de ese modo, tendríamos el valor “más cercano y acertado posible” de la T libre circulante.

$$\frac{\text{Test Total ng/dl} \times 3.47}{\text{SHBG ( mmol/L)}}$$

Los métodos directos, que utilizan el inmunoanálisis, principalmente (RIA), han sido criticados por su inexactitud, sin embargo aún, son ampliamente utilizados en los laboratorios por su comodidad.

Otro detalle importante a tener en cuenta es que a medida que avanza la edad, se observa un descenso de la T plasmática total (si bien existen grandes diferencias inter-individuales), a la vez que se produce un incremento de los niveles de SHBG. Este descenso de la producción de T y el aumento en la producción de SHBG resulta en que la T biodisponible y la libre descienden aún más que la T total. Por lo que determinar la T total puede ser un índice engañoso de la actividad androgénica. Por ello también es más fiable la determinación de T libre o la biodisponible.

Se debe tener muy en cuenta, que las pacientes pueden tener “andrógenos circulantes derivados de fuentes exógenas”, por ejemplo: hormonas esteroides sexuales de los alimentos, suplementos nutricionales, etc<sup>(8)</sup>. Algunos de estos compuestos pueden reaccionar de forma cruzada con el anticuerpo en el inmunoanálisis y dar lugar a diagnósticos erróneos lo que conlleva a un aumento considerable del gasto sanitario en pruebas innecesarias, además de las molestias para la paciente.

Las disfunciones sexuales, son frecuentes en la población femenina y se conocen como “trastorno del deseo sexual hipoactivo” (HSDD, por su nombre en inglés). El manejo de este síndrome por el médico tratante, obviamente debe incluir un abordaje integral de la paciente: clínico, psicológico, sexológico, endocrinológico, ginecológico, etc. Tampoco se dispone de un nivel de corte establecido para los andrógenos que permita diferenciar pacientes con o sin disfunción sexual.

El panel Internacional de Consenso sobre uso de terapia con T para mujeres, concluyó que la única indicación basada en la evidencia actual es el HSDD. Y los datos disponibles indican un efecto de “leve a moderado”.

Al prescribir T, se debe tener claro que la evidencia sobre seguridad y efectividad de dosis fisiológicas son limitadas, dado que los resultados de estudios randomizados, sobre su evaluación a largo plazo, respecto a tumores, (Ej. cáncer de mama)

y riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte son insuficientes. Si bien se debe admitir, que las mujeres que presentan alto riesgo cardiometabólico, son usualmente excluidas de las poblaciones objeto de estudio.

T oral no debería prescribirse, porque provoca efecto adverso sobre el perfil lipídico (aumento del LDLc y disminución del HDLc). La administración parenteral o transdérmica, no tendría el mismo efecto. No se habrían demostrado efectos adversos sobre la presión arterial, reactividad vascular, sensibilidad a la insulina, concentración de hemoglobina glicosilada o factores de coagulación en las mujeres postmenopáusicas.

Siempre tener presentes y considerar los efectos adversos masculinizantes que la paciente podría presentar especialmente ante sobredosis tales como: hirsutismo, alopecia fronto parietal y clitoromegalia. Aquellos somáticos: retención hídrica, edema, piel grasa, mastalgia, más allá de los potencialmente serios: daño hepatocelular, CV y tumores hormonodependientes, sobre los que se carece de evidencia de seguridad.

Razón por la cual, se debe ser muy juiciosos con la dosificación y sobre todo en pacientes con niveles bajos de SHBG: obesas, hipertiroides, cirrosis o aquellas en tratamiento con insulina, corticoides o estrógenos exógenos.

De todos modos, es necesaria una mayor y más profunda investigación con trabajos a largo plazo que correlacionen mucho mejor el uso de T y el riesgo cardiovascular (RCV) en las mujeres<sup>(9)</sup>.

Con foco en despejar dudas sobre “la eficacia y seguridad” de T en mujeres diagnosticadas con HSDD “aún en etapa reproductiva”, en una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos (CINAHL, DynaMed, EMBASE, Lilacs, Medline, Scopus, etc), realizada de enero de 1990 a mayo de 2021, finalmente se seleccionaron 72 artículos metodológicamente inobjetables según los criterios prefijados. Se observó un incremento del deseo sexual, número total de actividad sexual satisfactoria, número de orgasmos y disminución del nivel de angustia. Se concluyó que la forma off-label, tendría un perfil de seguridad aparentemente más favorable, con reacciones adversas informadas más frecuentes leves tales como hirsutismo y acné.

Sin embargo, cabe aclarar, que debido a que actualmente aún no se dispone de estudios que aporten evidencias sólidas que avalen su uso “en mujeres premenopáusicas”, *no solo este se desaconseja*, sino que se recuerda que *no está aprobado*<sup>(10)</sup>.

Durante los últimos años se ha difundido el uso de “hormonas bio idénticas” como una *novedad terapéutica* en múltiples situaciones como por ejem-

plo la terapia hormonal de la menopausia (THM).

Esta forma de referirse, daría la idea de algo “similar a lo endógeno” y ha sido utilizado con fines mayoritariamente de comercialización y de marketing, apostando a supuestas ventajas teóricas en eficacia y seguridad, por su similitud a las hormonas fisiológicas.

El uso de hormonas similares a las fisiológicas no es nuevo ni en hombres ni en mujeres.

Existen presentaciones de estradiol (E2) y progesterona micronizada (PM), con estudios clínicos y aprobación por las grandes agencias reguladoras.

Pero hay que tener bien claro que, cuando se habla de “hormonas bio idénticas” a nivel comercial, frecuentemente se hace referencia a “otros tipos de presentaciones farmacológicas”, que podrían llamarse “*compuestos de hormonas bio idénticas*”. Son productos sin grandes estudios clínicos controlados y sin aprobación por las grandes agencias regulatorias, que se realizan en algunos países, como fórmulas magistrales en farmacias capacitadas para su elaboración. Estos compuestos estarían formulados en diferentes presentaciones (cápsulas, crema, geles, inyectables e implantes subdérmicos) y en diferentes dosis.

Entonces, es importante resaltar que la definición de Hormonas o mejor dicho, de “Compuestos bio idénticos” no aborda “los métodos de fabricación, origen o entrega de los productos” y, por lo tanto, puede ser engañoso ya que puede abarcar tanto formulaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como “productos compuestos personalizados no aprobados por la FDA preparados para un paciente individual por un farmacéutico en respuesta a la prescripción de un médico”.

Como sabemos, en los últimos años han tenido auge los compuestos de hormonas bio idénticas que se comercializan en forma de “pellets”, implantes subdérmicos, para uso en pacientes con síndrome climatérico, con diferentes hormonas y moduladores hormonales (T, anastrozol, etc). Los mismos se formularían con “posologías individuales al caso clínico”, siendo esto descripto por quienes los prescriben, como una ventaja teórica al momento de personalizar los tratamientos.

Sin embargo, es muy importante saber que estas opciones, están “por fuera de la reglamentación de registro convencional de los medicamentos en los diferentes países”, lo que determina ausencia de estandarización en su elaboración, carencia del rigor científico y la evidencia exigida para que un medicamento aprobado como tal.

Las prestigiosas grandes sociedades científicas del mundo, sobre temas afines al uso de estos compuestos “*no recomiendan su uso*” por ausencia

de evidencia científica de calidad, que apruebe su eficacia así como su seguridad, sumado a la falta de regulación en su elaboración<sup>(11)</sup>.

El último *Posicionamiento de la Federación Internacional de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FIGO*, del 4 de Enero de 2024, titulado “Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper” (<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.15278>), publicado por A.Genazzani, y colaboradores, refrendan lo anteriormente expuesto, en relación a que hay poca o ninguna evidencia científica que respalde o apoye el mito del marketing de que estos compuestos sean seguros, volviendo a poner foco sobre los estudios farmacocinéticos que han informado que su biodisponibilidad, bioactividad y potencia difieren de un lote a otro, y que “...aunque existen algunas excepciones en las que las preparaciones compuestas de hormonas bio idénticas pueden ser aceptables, como en casos de alergia a ingredientes o dosis no disponibles en productos aprobados por la FDA, *FIGO recomienda el uso de medicamentos aprobados, regulados y terapias hormonales bio idénticas sistémicas y vaginales monitoreadas*.”

También hay consenso en la literatura médica, sobre que podría ser engañoso, dado que en realidad “existen terapias con hormonas bio idénticas compuestas” aprobadas por entidades reguladoras en algunos países. Las hormonas bio idénticas aprobadas (Ej. por la FDA en los Estados Unidos) incluyen E2, estrona (E1) y MP, cuya pureza y eficacia están reguladas y monitoreadas. Pero, estos preparados, se entregan con prospectos que contienen información extensa y advertencias sobre el producto basada en Estudios aleatorizados controlados y contra placebo (RCT), que aportan evidencia científica.

Por el contrario, las terapias compuestas llamadas de hormonas bio idénticas, cuando las prepara un farmacéutico utilizando la receta de un médico, en países sin regulación (Ej. Argentina), podrían combinar múltiples hormonas (E2, E1, estriol E3, DHEA, T, progesterona, etc) y utilizar combinaciones o formulaciones “no probadas”, o administrarse “por vías no estándar o no probadas”, como implantes subdérmicos (pellets), gránulos o pastillas.

Otro de los grandes problemas al prescribir este tipo de formulaciones, es que “al no ser medicamentos aprobados como tal”, tampoco existe una política de farmacovigilancia para los mismos<sup>(12)</sup>.

Es evidente que estas formulaciones, sin duda alguna, llenan un *vacío terapéutico* al que los médicos tenemos que enfrentarnos muchas veces ante requerimientos de nuestras pacientes de un mayor bienestar y de una medicina más personalizada e

individualizada, o en otras circunstancias, en caso de discontinuaciones de ciertas formulas comerciales.

Además, se cree importante recordar, que en general, las “formulaciones magistrales” eran la única forma de prescripción y consumo de medicamentos en la “*era pre industrialización*”, antes del advenimiento de la producción a gran escala de los medicamentos.

Si bien, existen algunos estudios observacionales sobre el uso de estos compuestos, “*aún no cumplen con el nivel de evidencia suficiente*” para lograr la aprobación regulatoria, ni con las exigencias de las prácticas de elaboración. Esto surge del resultado de que han sido analizados por comités en las grandes agencias regulatorias que remarcan la ausencia de evidencia de eficacia y seguridad así como de aspectos farmacocinéticos<sup>(13)</sup>.

Agregándose además, “*limitaciones metodológicas*” observadas en los pocos estudios analizados, tales como: ausencia de medidas estandarizadas, de randomización, de grupos control, gran variabilidad de pacientes incluidas con diferentes regímenes posológicos y formulaciones. Lo que dificulta a la luz de la evidencia actual, la capacidad de generar recomendaciones concluyentes.

Del análisis de la bibliografía realizado con el uso de implantes de T, podríamos mencionar 2 artículos: uno, cuyo objetivo fue cuantificar la concentración de T sanguínea alcanzada, (anteriormente se ha mencionado las dificultades en las mediciones exactas y fidedignas de T) además de que la prescripción se hizo en base a dosis y o controles hormonales en suero, saliva, o urinarios, que no son efectivos. Tampoco se consideraron las variaciones en la farmacocinética, las variaciones diurnas, y las intra e interindividuales<sup>(14)</sup>. Y el otro: que se refiere a una cohorte de seguimiento para analizar la incidencia de cáncer mamario con este tipo de formulaciones.

El análisis inicial de este último, mostró una “posible reducción en la incidencia del cáncer mamario”<sup>(15)</sup>.

El resto de la evidencia revisada en esta búsqueda bibliográfica corresponde a publicaciones de series de casos, que como es sabido no acreditan evidencia científica.

Siguiendo con nuestro análisis, corresponde ahora “desmitificar” ciertos argumentos que se escuchan en algunos ámbitos médicos como ser: que “si estos compuestos llamados bio idénticos no fueran seguros ya lo deberíamos saber”.

El hecho es que, al no existir suficiente evidencia de seguridad, es prudente al menos recordar que: “*la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia de riesgos*”. Y que, especialmente al no estar estos productos reglamentados, no es posible instaurar la farmacovigilancia que nos permita registrar efectos

adversos, que “en el caso de cualquier tratamiento hormonal” precisan años para la documentación de algunos tales como los cánceres o el daño CV.

Tampoco se dispone de estudios comparativos metodológicamente serios, entre hormonas convencionales y este tipo de compuestos.

También es necesario desmitificar el argumento de que, “en pos de la individualización terapéutica”, utilizar múltiples principios activos o la forma de la combinación de esos principios activos, sería mejor que administrar un único agente. Es claro que tampoco existe evidencia sobre esto.

En el caso de estos compuestos de hormonas, se suma que no se conocen los aspectos farmacocinéticos como para relacionar un ajuste posológico con el nivel plasmático<sup>(16)</sup>.

Estos compuestos no son “medicamentos aprobados”, pero los principios activos con los que se elaboran a veces sí están regulados.

FDA en Estados Unidos: clasificó las diferentes farmacias que preparan los compuestos de formulaciones magistrales autorizadas a realizarlos<sup>(17-18)</sup>.

Esto último, al analizarlo, también es complejo para el control en la práctica médica. En primer lugar porque las normas de las formulaciones magistrales difieren entre países. En algunos países, el uso de estos compuestos se realizan a través de compras de los mismos en el exterior. Y respecto a esto, también se abriría otro abanico de posibilidades a tener en cuenta. No por el mero hecho de que el compuesto se comprara en el exterior, aseguraría un control eficiente y de seguridad para la paciente.

Como resumen cabe destacar que, cuando se habla de hormonas bioidénticas, es imprescindible diferenciar si se trata de medicamentos compuestos por hormonas idénticas a las fisiológicas aprobadas con todos los requisitos reglamentarios y la suficiente evidencia para considerarse medicamentos, o si se trata de compuestos elaborados con este tipo de hormonas pero no aprobados como medicamentos.

Su elaboración como “formulaciones magistrales” puede variar entre países e implicar procedimientos heterogéneos de producción y monitorización o incluso que sean formulados con compuestos que no cumplen con la reglamentación de las formulaciones magistrales de cada país.

Es menester tener en cuenta que estos compuestos, además de las dudas sobre su seguridad y falta de eficacia y rigor científico, presentan mínimas regulaciones gubernamentales (incluso aún en los países que las tienen), falta de monitoreo, posibilidades de “sobredosis o infradosis”, presencia de impurezas y falta de esterilización.

La sola preferencia de la paciente no debería justificar su uso y los médicos prescriptores deberían documentar la razón de las indicaciones medicas

de estos compuestos, en caso de indicarlos sobre las terapias aprobadas por las agencias reguladoras, además de incluir sus conflictos de intereses.

Se cree además, que los profesionales farmacéuticos deberían proveer la información de los contenidos estandarizados, incluyendo advertencias sobre sus potenciales riesgos, y una guía para el reporte de sus efectos indeseados.

Independientemente de su rol en el tratamiento de los síntomas menopáusicos se debe tener presente que los estudios, no han hallado un efecto muy significativo de la Terapia Estrogenica (TE) sobre el interés sexual, las fantasías y la respuesta orgásmica.

Finalmente si se indicara THM sistémica, en una mujer con libido disminuida, se debe preferir TE en formulación “transdérmica antes que oral”, dado el aumento de la SHBG y la reducción de la biodisponibilidad de la T, que produce la TE oral.

Mejorar la dispareunia debida a la sequedad vaginal obviamente mejora también algunos aspectos sexuales<sup>(19-20)</sup>.

Existe una gran variedad de formulaciones, la población target que utilizaría estos compuestos es muy heterogénea y la posibilidad de contar con evidencia suficiente para guiar su uso según criterios de eficacia y seguridad demostrada, aun es muy limitada.

Si aún considerando todo lo anterior, se decidiera prescribir este tipo de compuestos, creemos que, es parte de nuestra honestidad científica, también brindarles a las pacientes la información completa necesaria para que puedan tomar una decisión consciente sobre su uso.

Siempre evaluar con la paciente los factores que facilitan la respuesta sexual: intimidad y compromiso, la atracción por el compañero sexual, descanso, seguridad y confianza mutua, espíritu lúdico, cuidado personal, capacidad de ponerse en el lugar del otro, sentido del humor, etc.

Actualmente, el cuidado de la salud ha entrado en lo que ha dado en llamarse “medicina de precisión”, donde la atención médica debe ser individualizada y nuestras pacientes desean cada vez más: “codirigir su atención”, siendo válido que pretendan sentirse lo mejor posible, importándoles mucho una longevidad con vitalidad. Pero, los médicos debemos continuar manteniendo ese delicado equilibrio entre el conocimiento científico, imprescindible en la medicina, el arte de la observación, nuestra intuición y la experiencia personal, unido al respeto por la evidencia, sobre todo cuando debemos decidir en temas de controversias.

Y sobre todo debemos guiándonos por el antiguo principio básico de la medicina: “primun non nocere” (“primero no dañar”).

## Referencias

1. Butenandt A. The chemical investigation of the sex hormone. *Z Angew Chem.* 1931;44(46):905-908.
2. David K, Dingemans E, Freud J, et al. Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe Seylers *Z Physiol Chem.* 1935;233(5-6):281-283
3. Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl.* 2014;16(2):161-168.
4. Junkmann K. Long-acting steroids in reproduction. *Recent Prog Horm Res.* 1957;13:389-419. discussion -28.
5. Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in gynecic disorders. *JAMA.* 1943;121(1):17-24.
6. Casals, Gregori, Ferrer Costa, Roser, Urgell Rull, Eulàlia, Escobar-Morreale, Héctor F., Argente, Jesús, Sesmilo, Gemma and Biagetti, Betina. "Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. Documento de posicionamiento SEQC/SEEN/SEEP" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 4, no. 1, 2023, pp. 61-69. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0121>
7. Davis, S. R., Baber, R., Panay, N., et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22: 429-34
8. Viganò, L, Benfenati, E, van Cauwenberge, A, Eidem, JK, Erratico, C, Goksøyr, A, et al.. Estrogenicity profile and estrogenic compounds determined in river sediments by chemical analysis, ELISA and yeast assays. *Chemosphere* 2008;73:1078-89
9. Weiss, R. V., Hohl, A., & Athayde, A. Testosterone therapy for women with low sexual desire: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 18;63(3):190-198.
10. Espitia De La Hoz, F. J. *Rev. int. androl.(Internet)*, 1-13.. Volume 21, Issue1 January-March 2023,100328. Efficacy and safety of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire in women: what does the evidence say?
11. S. Donovitz. Society Position Statements on Bio-Identical Hormones-Misinformation Leads to a Dilemma in Women's Health *Gary . Healthcare* 2021, 9, 782.
12. Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintelas. Volumen 14. Nro 1. Marzo 2023.
13. Mattison DR, Parker RM, Jackson LM, 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.* Washington, <https://www.nap.edu/catalog/25791>. Accessed August 30, 2020
14. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas.* 2013 Feb;74(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.11.004. Epub 2012
15. Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):342-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002. Epub 2013
16. Santoro N, Liss J. Compounded Bioidentical Hormones: Myths and Realities. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):793-802. doi: 10.1097/GRF.0000000000000650. PMID: 34482337.
17. Reglamentación complementaria del reglamento aprobado por el decreto 801/986 para farmacias comunitarias . Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-reglamento/65-2013/2>
18. Reglamentación para farmacias de segunda categoría. Disponible en : <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/28-2003>
19. Davis, S. R., Baber, R., Panay, N., et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019. 22: 429-34
20. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society .Vol. 29, No. 7, pp. 767-794 DOI: 10.1097/GME.0000000000002028. © 2022 by The North American Menopause Society .NAMS POSITION STATEMENT .The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

