

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL EN LA MUJER CONTEMPORÁNEA

MARÍA VICTORIA BERTOLINO

RESUMEN

Introducción: La disfunción sexual femenina (DSF) es una entidad multidimensional y multifactorial, tanto en su génesis como en su mantenimiento. Todo individuo tiene derecho a una sexualidad sana. A pesar de diferentes limitaciones, hay avances en el área de la farmacoterapia de la disfunción sexual femenina. **Objetivo:** Realizar una mini revisión del tema. **Material y método:** Revisión bibliográfica con opinión personal. **Resultado:** Existen diferentes enfoques terapéuticos, pocos aprobados, la mayoría en investigación. Se incluyen comentarios sobre hormonoterapia, terapia vasoactiva, terapia del dolor, psicotrópicos y terapias en desarrollo. **Comentarios finales:** La terapia farmacológica para la DSF es relativamente nueva. Existen pocas drogas aprobadas y varias líneas de investigación. Cabe recordar que los factores biológicos no excluyen la importancia de la historia de vida y los aspectos emocionales del individuo, sin embargo la terapia farmacológica podría posibilitar un abordaje más completo. Conocer y favorecer las investigaciones científicas en sexualidad femenina, de ma-

nera interdisciplinaria, es una forma de contribuir a la calidad de la atención en este ámbito.

Palabras clave: disfunción sexual femenina; tratamiento farmacológico; hormonoterapia; terapia vasoactiva; nuevas drogas.

INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual femenina (DSF) es una entidad multidimensional y multifactorial (factores biopsicosociales), tanto en su génesis como en su mantenimiento. El impacto que genera en la calidad de vida del individuo y su pareja es innegable, como lo es la existencia de la disfunción (Bertolino y Bechara, 2006).

Tres conceptos son importantes antes de cualquier terapia:

- primero, no dañar;
- segundo, corregir alteraciones asociadas a la DSF;
- tercero, tratar siguiendo los preceptos de la efectividad clínica y la seguridad farmacológica, uniendo la mejor evidencia científica, la experiencia profesional y las expectativas de la paciente.

Las terapias para la DSF pueden ser farmacológicas o psicosexuales (incluyendo terapia sexual, psicoterapia, terapia de pareja, educación y fisioterapia). En la práctica clínica abordamos la disfunción integralmente, incluyendo a la pareja, cuando corresponda. En este artículo haré referencia a la terapia farmacológica, un área relativamente nueva en la que todavía se están investigando varios aspectos. Existe un vasto arsenal de drogas no aprobadas en la mayoría de los países y pocas terapias aprobadas (Fooladi y Davis, 2012). Hay limitaciones de diseños de estudios y financieras. Dada la complejidad de la sexualidad femenina y su disfunción, no es fácil encontrar un *endpoint* claro para extraer conclusiones válidas y clínicamente relevantes. Además, la mayor parte de las veces, es difícil llegar a un diagnóstico etiológico preciso, sobre todo de causalidad exclusivamente orgánica o psicológica.

Estas son algunas de las restricciones de la FDA (Food and Drugs Administration) en cuanto a la aprobación de drogas para el tratamiento de la DSF (FDA, 2013):

- eficacia y seguridad para cada fase alterada;
- diagnóstico de DSF confiable;
- exclusión de factores confundentes;
- nuevos instrumentos de medición;
- evaluación del número de actividades exitosas y satisfactorias, no el distress;
- los hallazgos objetivos serán válidos si son clínicamente significativos.

A modo didáctico, abordaré sucintamente alguna de las siguientes terapias: hormonoterapia, drogas vasoactivas, terapia psicotrópica, terapia específica para el dolor y drogas en investigación.

HORMONAS

La evidencia del rol de las hormonas en la DSF es controvertida. Diferentes estudios en animales y humanos avalarían un rol en las fases de deseo y excitación (Guay, 2001; Park *et al.*, 2001; Guay y Jacobson, 2002; Traish *et al.*, 2002; Bolour y Braunstein, 2005) aunque la relación no es lineal (Basson *et al.*, 2005; Burger y Papalia, 2006). Cuando corresponda, la terapia hormonal debe ser adecuadamente indicada y mo-

nitorizada. Son pocas las drogas aprobadas para la DSF: estrógenos locales aprobados para atrofia vulvovaginal y dispareunia y parches de testosterona para el deseo sexual hipoactivo (DSH) en mujeres postmenopausia quirúrgica. Toda terapéutica con drogas no aprobadas debe realizarse dentro de protocolos de investigación con estricto control de los criterios de inclusión/exclusión y reporte de eventos adversos (EAs).

ESTROGENO-TERAPIA

Existen formulaciones sistémicas (oral, inyectable, parches, geles) y locales (crema, óvulos). Si necesitaran tratarse síntomas climatéricos asociados a la DSF, podría administrarse el esteroide sistémico (la menor dosis en el menor tiempo) teniendo precaución con la mama y el endometrio. Recordar que a toda terapia estrogénica en la mujer no hysterectomizada debe oponérsele un progestágeno. La terapia estrogénica podría estimular la síntesis de la hormona transportadora de esteroides sexuales y disminuir la testosterona libre. En pacientes hysterectomizadas, no es necesario adicionar progesterona ya que no hay riesgo de cáncer endometrial. La terapia local para la disfunción de la excitación y dispareunia es la única aprobada.

ANDROGENOTERAPIA

En comprimidos, inyecciones, parches, cremas o geles. La metil-testosterona (oral) no está aprobada y su aplica-

ción en investigación debería estar limitada por la posibilidad de toxicidad hepática. Los preparados locales con testosterona, tampoco aprobados, se utilizan para estimular el crecimiento de vello pubiano y aumentar el tamaño clitorídeo. Las inyecciones intramusculares (de depósito), comercializadas para el varón, aunque no se debe, se han utilizado en mujeres al igual que los geles de testosterona. LibiGel ha presentado los requerimientos para conseguir su aprobación por parte de la FDA (NDA – New Drug Application). Se trata de un gel de aplicación tópica, de baja dosis (300 µg), indicado para la mujer postmenopáusica con DSH (BioSante, 2012). Hace pocos años, se aprobaron en Europa (EMA – European Medicines Agency) los parches de testosterona 300mcg/día. Los estudios que avalaron el rol de la testosterona transdérmica en la función sexual mostraron mejoría de la satisfacción con la actividad sexual y disminución del distress con testosterona. Los eventos adversos fueron leves y relacionados con la irritación local por el parche (Davis *et al.*, 2006; Kingsberg, 2007). Otros EAs son acné, hirsutismo, clitoromegalia, retención hídrica y cambio lipídico hacia un perfil aterogénico. Pero la FDA observa que faltan estudios de seguridad a largo plazo (eventos cardiovasculares y mamarios).

TIBOLONA

La tibolona es un fármaco cuyos metabolitos tienen actividad estrogénica, progestagénica y androgénica. Ha sido utilizada por años para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia. Hay que tomar algunas precauciones en el caso de pacientes con riesgo de ACV (accidente cerebrovascular), tromboembolismo, tumores estrógeno dependientes, hipertensión, hepatopatía, diabetes, colestiasis, migraña, lupus eritematoso sistémico e ictericia. Los EAs más frecuentes incluyen metrorragia, aumento de peso (18%), hipertensión (10%), hipersensibilidad mamaria (4,6%), trombosis (4,6%) y cefalea (5%). Uygur *et al.* (2005) observaron que tibolona 2,5 mg comparada con estrógenos/acetato de medroxiprogesterona mejoró el deseo, la frecuencia coital y la sequedad vaginal. El estudio LISA (Livial International Study in Sexual Arousal Disorders) comparó tibolona vs E2/NETA (estradiol (E2)/noretisterona) y observó mayor puntaje en la escala de función sexual femenina (FSFI – Female Sexual Function Index) en pacientes postmenopáusicas con DSF que recibieron tibolona, posiblemente por las acciones estrogénicas y androgénicas (Davis, 2002; Nijland *et al.*, 2008).



DEHIDROEPIANDROSTERONA

La dehidroepiandrosterona (DHEA), señalada como la “hormona de la juventud”, se vende sin receta, como suplemento dietario, a gran escala en diferentes países. Es conocida su acción supletoria en pacientes con insuficiencia adrenal, pero en mujeres euadrenales, su acción es controvertida. Se la relaciona con la mejoría de las funciones cognitivas, sexuales y el bienestar en general. La explicación teórica surgiría de la conversión de DHEA a esteroides sexuales, aunque recientemente se sugirió una probable acción sobre la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial). Varios estudios epidemiológicos avalan el uso en población añosa (Mortola y Yen, 1990; Berr *et al.*, 1996, Morales *et al.*, 1998; Gleit *et al.*, 2004). Spark (2002) demostró que la administración oral de 50mg/día de DHEA aumenta, en la mujer no en el varón, la producción de andrógenos. Esta diferencia de género fue estudiada por Bloch *et al.* (2013), quienes compararon 100mg/día de DHEA en 27 mujeres postmenopáusicas vs varones, ambos con DSH, y observaron que el efecto beneficioso sólo se manifestaba en mujeres. En insuficientes adrenales, la administración de DHEA aumentó las fantasías sexuales y la sensación de bienestar general y en aquellas mayores de 70 años, la satisfacción sexual y la libido (Spark, 2002). En el año 2007, la Cochrane publicó una revisión sobre la seguridad (no eficacia sobre sexualidad), y concluyó que se toleraba bien, sin EAs significativos, aunque debía

evaluarse su seguridad a largo plazo (Huppert y van Niekerk, 2007). Estudios fase 3 evalúan el uso de óvulos intravaginales de DHEA (Labrie *et al.*, 2009).

DROGAS VASOACTIVAS SILDENAFILO, TADALAFILO, VARDENAFILO

El sildenafil es un fármaco facilitador de la respuesta vascular del músculo eréctil. El estímulo sexual induce la liberación de óxido nítrico (ON), éste estimula la enzima guanilatociclasa que convierte el GTP en GMPc, mediador final de la respuesta de relajación muscular cavernosa. El GMPc se degrada por la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE5). Sildenafil, vardenafil y tadalafil bloquean esta enzima, provocando la acumulación de GMPc a fin de facilitar una relajación muscular sostenida (Park *et al.*, 1998). En el clítoris, glándulas de Skene y vagina existe PDE5 (D'Amati *et al.*, 2002). En un estudio randomizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, Bechara *et al.* (2002) estudiaron a ocho pacientes con disfunción de la excitación y el orgasmo. Observaron una mejoría subjetiva en las sensaciones clitorídeas y mayor índice de satisfacción global luego de la administración de 100mg de sildenafil. Otros estudios demostraron similar eficacia en la DSF asociada a histerectomía (Berman *et al.*, 2000), o disfunción de la excitación (Berman *et al.*, 2001, 2003). Los estudios con vardenafil y tadalafil

en mujeres son anecdóticos. Una revisión reciente llegó a la conclusión de que la falta de eficacia de estas drogas sería atribuible a diferencias de género (Chivers y Rosen, 2010). Un estudio más reciente, realizado con animales, demostró que el sistema AMPc/PDE4 tiene un rol funcional tan importante como el ON/GMPc/PDE5 en la respuesta neurovascular de la hembra, ya que la inhibición de PDE4 con rolipram indujo mayor respuesta vascular que con sildenafil (Castiglione *et al.*, 2013).

DISPOSITIVO DE VACÍO

EROS CTD®, único aprobado por la FDA, demostró su eficacia al mejorar la satisfacción de mujeres con DSF (Billups *et al.*, 2001; Billups, 2002) y tiene un lugar particular para pacientes irradiadas por cáncer cervical. Munarriz *et al.* (2003) observaron un aumento significativo del diámetro clitorídeo y los parámetros vasculares.

GEL DE PROSTAGLANDINA PGE1 (ALPROSTADIL)

La PGE1 es una droga vasoactiva que actuaría mejorando la tumescencia genital y sensibilidad aferente (Bechara *et al.*, 2001). La evaluación de la respuesta vascular clitorídea con Doppler (VPS - velocidad pico sistólico y VFD - velocidad de fin de diástole) en 18 mujeres pre y post aplicación de alprostadil mostró diferencias



significativas. Todas refirieron tumescencia labial y (Becher *et al.*, 2001). Bechara *et al.* (2003) evaluaron pacientes con falta de lubricación o anorgasmia (menor VPS y VFD basal). Estos índices mejoraron luego de la aplicación tópica de alprostadil. En el estudio de Goldstein *et al.* (2012), la aplicación tópica del gel de alprostadil al 0,4% mejoró el FSFI.

PSICOTRÓPICO BUPROPION

Es un antidepresivo, inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, sin los efectos desfavorables sobre la respuesta sexual que poseen antidepresivos del tipo tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS). Safarinejad (2011) evalúa agregar bupropion 150mg/bid/12 semanas a pacientes con DSF asociada al IRSS y concluye que esta com-

binación mejoró el deseo y la lubricación. A pesar de haber sido demostrada su eficacia en pacientes no depresivas con DSH, el bupropion no está aprobado para esta entidad (Segraves *et*

TERAPIAS ESPECÍFICAS DEL DOLOR

al., 2001). Esta es un área muy interesante y en la que encontramos factores orgánicos por tratar: candidiasis recurrente, trichomoniasis, herpes, endometriosis, retracciones cicatrizales, atrapamiento pudiendo, liquen escleroatrófico, etcétera. El dolor debe interpretarse dentro del concepto de "dolor total" (emocional, espiritual, físico y social). El foco del tratamiento incluye piso pelviano, mucosa y sistema nervioso. Los tratamientos van desde medidas higiénico dietéticas a antiepilépticos para dolores neuropáticos (gabapentina, pregabalina, carbamacepina), antidepresivos (amitrip-

tilina), antibióticos, hormonas, lubricantes, inmunomoduladores, fisioterapia, *biofeedback*, entre otras. Terapias todas que

EN INVESTIGACIÓN

Drogas duales

ameritan un artículo aparte. La patogénesis del DSH podría deberse a un mecanismo dual, un sistema cerebral poco sensible a estímulos sexuales o un aumento de la actividad inhibitoria. Hace algunos años, investigadores del mismo equipo que luego desarrolló la combinación de drogas Lybrido/s habían publicado que la testosterona sublingual aumentó la sensibilización del sistema nervioso central a estímulos sexuales, aunque este efecto podía depender del estado motivacional de la mujer. Si era propensa a la inhibición sexual, podía fortalecer el mecanismo inhibitorio (Tuiten *et al.*, 2002; van Honk *et al.*, 2004; van Rooij *et al.*, 2012). En un segundo estudio desarrollaron una segunda hipótesis por la cual la acción de un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (5 HT1) podría reducir la mencionada inhibición mediada por la corteza prefrontal. Ya vimos que la acción de los inhibidores de PDE5 requiere la estimulación sexual previa en el cerebro. Así, la combinación andrógeno + inhibidor de PDE5 podría favorecer la respuesta sexual. De esta forma surgen Lybrido (testosterona+inhibidor de PDE5) (Poels *et al.*, 2013) y Lybridos (testosterona + agonista 5 HT1r - bupirona) (Bloemers *et al.*, 2013). El primero se utilizaría en mujeres con DSH posiblemente secundario

a hiposensibilidad central a estímulos sexuales, y el segundo estaría indicado en mujeres con aumento de la inhibición sexual

Flibanserina

(van Rooij *et al.*, 2013). Flibanserina, un agonista 5-HT1A, antagonista 5-HT2A, con alguna acción sobre receptores DA4, fue primariamente investigado como antidepressivo. La hipótesis de un rol sobre el área del deseo sexual se fundamenta en la modulación en áreas selectivas del cerebro, del sistema estimulador (norepinefrina, dopamina) y del inhibitorio (serotonina) de la respuesta sexual femenina (Marazziti *et al.*, 2002). Flibanserina modularía el tono serotoninérgico-dopaminérgico favoreciendo el balance hacia una respuesta sexual positiva (Allers *et al.*, 2010). Los estudios BOUQUET incluyeron más de 5.000 mujeres premenopáusicas con DSH y, en la rama europea, flibanserina 100mg/día mejoró el número de eventos sexuales satisfactorios; la FDA no la aprobó (FDA, 2010). Boehringer discontinuó los estudios, pero en 2013, Sprout Pharmaceutical solicitó la aprobación luego del estudio de Katz *et al.* (2013) en el que se demuestra que flibanserina mejora el deseo sexual y disminuye el distress relacionado con la disfunción.



Apomorfina

La apomorfina, agonista dopaminérgico investigado para la disfunción de la excitación, se comercializaba vía oral/sublingual, pero, en algunos países se discontinuó. Nunca estuvo aprobada para DSF. Los resultados no son concluyentes. Un estudio randomizado cruzado en 24 mujeres premenopáusicas con anorgasmia, evaluó la respuesta objetiva (doppler clitorídeo) y subjetiva pre y post apomorfina vs placebo. Observóse mejoría en la VPS (velocidad pico sistólica) y la lubricación con apomorfina (Bechara *et al.*, 2004).

Otros

Bremelanotide (agonista MSH,PT-141), ocitocina, agonistas VIP (péptido intestinal vasoactivo),

COMENTARIOS FINALES

dadores de óxido nítrico. El tratamiento farmacológico de la DSF es relativamente “joven” y la mayor parte se encuentra en fase de investigación. Avances en los determinantes de la sexualidad femenina y su disfunción abrirán puertas hacia la investigación de fármacos más orientados a la etiología. Sin embargo, hay varias consideraciones que deben hacerse:

- la DSF es compleja y multifactorial;
- en algunas DSF la etiología orgánica es más clara que en otras.

Sin embargo, los aspectos emocionales deben ser evaluados antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico;

- tener precaución al extrapolar datos de estudios preclínicos (animales, *in vitro*) o asumir teorías de modelos en el varón;
- registrar nuestras observaciones para orientar estudios de investigación;
- abordar la pareja, cuando corresponda, brinda un valor substancial.

Recordar que la DSF tiene alta prevalencia y genera aflicción en un individuo que tiene derecho a gozar de salud sexual.

Dice el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable del Ministerio de Salud de la República Argentina:

“... Derecho a la Salud comprende la Salud Sexual, que incluye la posibilidad de desarrollar una vida sexual gratificante y sin coerción... Se basa en la autonomía de todas las personas para elegir individual y libremente...”

Se promueve “Consejería” en Salud Sexual y Reproductiva en los servicios de salud pública de todo el país... acceso gratuito a un asesoramiento de calidad que contribuya a la autonomía y a la toma de decisiones en materia de salud sexual y reproductiva.”

Conocer y favorecer las investigaciones científicas en sexualidad femenina, de manera interdisciplinaria, es una forma de contribuir a la calidad de la atención en este ámbito.



REFERENCIAS

- Allers KA, Dremencov E, Ceci A, Flik G, Ferger B, Cremers TI, Ittrich C, Sommer B. Acute and repeated flibanserin administration in female rats modulates monoamines differentially across brain areas: a microdialysis study. *J Sex Med.* 2010;7(5):1757-67.
- Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med.* 2005;2(3):291-300.
- Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovich N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med.* 2004;1(2):209-14.
- Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Munarriz R, Goldstein I, Morin A, Secin F, Literat B, Pesaresi M, Fredotovich N. Duplex Doppler ultrasound assessment of clitoral hemodynamics after topical administration of alprostadil in women with arousal and orgasmic disorders. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(Suppl 1):1-10.
- Bechara A, Casabé A, Becher E, Chéliz G, Fredotovich N. Cambios hemodinámicos clitorídeos luego de la aplicación tópica de alprostadil. *Rev Arg Urol.* 2001;66:102.
- Bechara A, Casabé A, Bertolino M, Literat B, Secín F, Pesaresi M, Fredotovich N. Eficacia y seguridad del sildenafil en mujeres con disfunción sexual. *Rev Arg Urol.* 2002;67(2):86.
- Becher EF, Bechara A, Casabe A. Clitoral hemodynamic changes after a topical application of alprostadil. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):405-10.
- Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, Cantey-Kiserb J. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):411-20.
- Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S, The Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2003;170(6, Part 1):2333-8.
- Berman LA, Berman JR, Padwa R, Goldstein I. Hysterectomy and sexual dysfunction: effects of sildenafil in a clinical setting. *J Urol.* 2000;Meeting AUA A853:192.
- Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of DHEAs in the elderly with functional, psychological and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13410-5.
- Bertolino V, Bechara AJ. Female sexual dysfunction: a tale of two sides. *J Sex Med.* 2006;3(2):375.
- Billups K. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. *World J Urol.* 2002;20:137-41.
- Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):435-41.
- BioSante Pharmaceuticals. BioSante Pharmaceuticals announces positive LibiGel phase III safety data review and decision to conclude the safety study. Lincolnshire, IL: BioSante Pharmaceuticals. [press release], fev 9, 2012.
- Bloch M, Meiboom H, Zaig I, Schreiber S, Abramov L. The use of dehydroepiandrosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder: A report of gender differences. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(8):910-8.
- Bloemers J, van Rooij K, Poels S, Goldstein I, Everaerd W, Koppeschaar H, Chivers M, Gerritsen J, van Ham D, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 1): integrating the "dual control model" into differential drug treatments for hypoactive sexual desire disorder and female sexual arousal disorder. *J Sex Med.* 2013;10(3):791-809.
- Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Imp Res.* 2005;17(5):399-408.
- Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health.* 2006;3(2):73-8.
- Castiglione F, Bergamini A, Russo A, La Croce G, Castagna G, Colciago G, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F, Hedlund P. Inhibition of phosphodiesterase 4 enhances clitoral and vaginal blood flow responses to dorsal clitoral nerve stimulation or PGE1 in anesthetized female rats. *J Sex Med.* 2013;10(4):939-50.
- Chivers ML, Rosen RC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J Sex Med.* 2010;7(2 Pt 2):858-72.

D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, Jannini EA. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology*. 2002;60(1):191-5.

Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, New York. 2002;9(3):162-70.

Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Ribot J, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*, New York. 2006;13(3):387-96.

FDA. Flibanserin. NDA 22-526. Division of Reproductive and Urologic Products. Office of New Drugs. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. 20 mayo 2010. Accedido en 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM215437.pdf>.

FDA. Guidance for Industry. Female Sexual Dysfunction: Clinical development of drug products for treatment. Draft guidance. United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD 2000. Accedido en 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3312dft.htm>.

Fooladi E, Davis SR. An update on the pharmacological management of female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(15):2131-42.

Glei DA, Goldman N, Weinstein M, Liu IW. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Exp Gerontol*. 2004;39(3):321-31.

Goldstein I, Bassam D, Frank D, Hachicha M, Fernando Y, Schupp J. Results of a phase 3 clinical trial for female sexual arousal disorder (FSAD) with Femprox, a topical alprostadil 0.4% cream with a novel transdermal delivery technology. *J Sex Med*. 2012;9(suppl 1):22.

Guay AT, Jacobson J. Decreased free testosterone and Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAs) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther*. 2002;28(Suppl 1):129-42.

Guay AT. Advances in the management of androgen deficiency in women. *Medical Aspects of Human Sexuality*. 2001;1(4):32-38.

Huppert FA, van Niekerk JK. WITHDRAWN: DHEA supplementation for cognitive function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (2): CD000304.

Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M Jr, Sand M. BEGONIA trial investigators. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med*. 2013;10(7):1807-15.

Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2007;4(Suppl 3):227-34.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16(5):923-31.

Marazziti D, Palego L, Giromella A, Mazzoni MR, Borsini F, Mayer N, Naccarato AG, Lucacchini A, Cassano GB. Region-dependent effects of flibanserin and buspirone on adenylyl cyclase activity in the human brain. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):131-40.

Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol*, Oxford. 1998;49(84):421-32.

Mortola JF, Yen SS. The effects of DHEA on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *JCEM*. 1990;71(3):696-704.

Munarriz R, Maitland S, Garcia SP, Talakoub L, Goldstein I. A prospective duplex Doppler ultrasonographic study in women with sexual arousal disorder to objectively assess genital engorgement induced by EROS therapy. *J Sex Marital Ther*. 2003;29(Suppl 1):85-94.

Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR. LISA study investigators Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008;5(3):646-56.

Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249(3):612-7.

Park K, Ahn K, Lee S, Ryu S, Park Y, Azadzoi KM. Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Imp Res*. 2001;13:116-24.

Poels S, Bloemers J, van Rooij K, Goldstein I, Gerritsen J, van Ham D, van Mameren F, Chivers M, Everaerd W, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 2): testosterone combined with a PDE5 inhibitor increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and a low sensitive system for sexual cues. *J Sex Med.* 2013;10(3):810-23.

Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(3):370-8.

Segraves RT, Kavoussi R, Ascher JÁ, Batey SR, Croft H, Bolden-Watson C, Metz A. Bupropion Sustained Release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Mar Ther.* 2001;27:303-16.

Spark RF. DHEA: a spingboard hormona for female sexuality. *Fert Steril.* 2002;77(4): S19-25.

Traish AM, Kim N, Min K, Munárriz R, Goldstein I. Androgens in female genital sexual arousal function: a biochemical perspective. *J Sex Marital Therapy.* 2002;28(Suppl 1): 233-44.

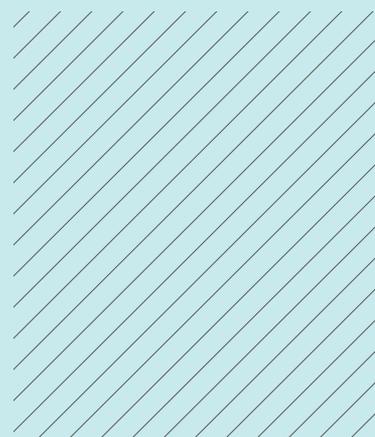
Tuiten A, van Honk J, Verbaten R, Laan E, Everaerd W, Stam H. Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal? *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):465-6.

Uygur D, Yesildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(4):209-12.

van Honk J, Schutter DJ, Hermans EJ, Putman P, Tuiten A, Koppeschaar H. Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(7):937-43.

van Rooij K, Bloemers J, de Leede L, Goldstein I, Lentjes E, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Pharmacokinetics of three doses of sublingual testosterone in healthy premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(6):773-81.

van Rooij K, Poels S, Bloemers J, Goldstein I, Gerritsen J, van Ham D, van Mameren F, Chivers M, Everaerd W, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 3): testosterone combined with a Serotonin1A receptor agonist increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and dysfunctional activation of sexual inhibitory mechanisms. *J Sex Med.* 2013;10(3):824-37.



María Victoria Bertolino: Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia; Magister en Salud Reproductiva de la Universidad de Edimburgo; Coordinadora del Area de Salud Sexual y Reproductiva del Centro de Investigaciones en Salud Poblacional (CISAP), Area de Salud Sexual y Calidad de Vida Durand, Unidad Docente Hospitalaria de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: mbertolino@intramed.net

