

Papel del sildenafil en disfunción sexual femenina

S. Palacios Gil-Antuñano y S. Martínez Gómez
 Instituto Palacios. Salud y Medicina de la Mujer. Madrid.

Introducción

Debido al desarrollo de tratamientos efectivos para la disfunción eréctil masculina, los trastornos sexuales femeninos están recibiendo mayor atención. Sin embargo, el abordaje terapéutico y el planteamiento de la problemática femenina no puede ser, ni es de ninguna manera, igual a la del varón, de ahí que el manejo no sea el mismo y se requiera de una mayor profundidad en este tema. Además de los ya conocidos factores psicológicos asociados a la disfunción sexual femenina hay que tener en cuenta los biológicos, que constituyen una amplia gama de factores entre los cuales se destacan los anatómicos, hormonales, vasculares y neurológicos. Es por esto que las disfunciones sexuales femeninas se pueden definir como una condición multifactorial que comprende factores anatómicos, fisiológicos, médicos, psicológicos y sociales¹. A pesar de la alta prevalencia de problemas sexuales en la mujer, relativamente pocos estudios clínicos se han hecho con medicaciones para manejar estos trastornos. Dentro de las alternativas terapéuticas se destacan medicaciones vasoactivas, como el sildenafil, o apomorfina, o terapia hormonal sustitutiva o una combinación de ambos².

El uso racional del sildenafil como una opción de tratamiento en mujeres con trastorno de la excitación sexual implica conocer integralmente las disfunciones sexuales femeninas, su fisiopatología, sus causas psicológicas y sociales y ampliar el campo de manejo al ámbito y la problemática de pareja.

Trastorno de la excitación sexual femenina: una opción terapéutica

Fisiología de la excitación

En la mujer la estimulación sexual provoca la liberación de neurotransmisores vasoactivos, como el óxido nítrico (ON) en los genitales femeninos. Además de la liberación local de ON se postula que el sistema nervioso central y los reflejos espinales que controlan la respuesta sexual también pueden estar implicados en la neurotransmisión nitrérgica. EL ON activa la guanilato ciclasa soluble que estimula la formación del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Los efectos fisiológicos del aumento de las concentraciones de GMPc subyacen

en la respuesta de excitación local observada durante la estimulación sexual. Se cree que tanto los estrógenos como la testosterona promueven la expresión de la óxido nítrico sintetasa (ONS)³. Por tanto, debido a que la producción de GMPc es, en gran medida, producto de la expresión de ONS, las mujeres deberán tener unos niveles mínimos de testosterona y estradiol para maximizar su respuesta a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (fig. 1).

Niveles de estrógenos inferiores a 50 pg/ml se relacionan con alteraciones en las sensaciones genitales y baja lubricación vaginal, por lo cual para que exista una respuesta objetiva al sildenafil es necesario asegurar que los niveles mínimos de estradiol se encuentren por encima de este rango⁴.

Potenciando la vía ON-GMPc en el tejido genital femenino se prevé que sildenafil aumente la vasocongestión pelviana, el tamaño del clitoris y erección durante la estimulación sexual, mejorando así la respuesta de excitación sexual femenina^{5,6}. Dado que la vasocongestión pélvica es el primer signo fisiológico mensurable de la excitación sexual en la mujer⁷, facilita la lubricación vaginal y permite la penetración indolora del pene y los movimientos del coito. Aunque se espera que el principal beneficio surja de estos cambios fisiológicos asociados con la respuesta sexual, también podrían evidenciarse efectos beneficiosos secundarios en otros aspectos de la estimulación sexual (por ejemplo, interés, orgasmo, dolor) debido a la naturaleza interrelacionada de la respuesta sexual femenina. Sildenafil parece bloquear de forma competitiva la hidrólisis del GMPc en las células del músculo liso del cuerpo cavernoso del clitoris humano⁸.

Adaikan y su equipo comunicaron que ON-GMPc mediatiza un aumento del tamaño del clitoris en los mandriles⁵. Y Burnett notificó la presencia de isoformas de la ONS en el clitoris humano. La presencia de isoformas de la ONS en los tejidos vaginales y clitorianos humanos sugiere que este órgano produce ON⁶ y que se expresan en una forma que se equipara al cuerpo cavernoso del pene. Por tanto, sí es posible que el tejido eréctil y la respuesta de flujo sanguíneo asociados con la excitación sexual en la mujer estén mediados por la vía ON-GMPc al igual que en el hombre. De forma parecida ONS también está presente en la vasculatura de la pared de la vagina humana, lo que nuevamente sugiere que el ON desempeña un papel en el control del flujo sanguíneo (dilatación) y en la permeabilidad capilar (producción de lubricante) en la vagina humana⁹.

Se estudió la distribución de la PDE5 en la pared anterosuperior de la vagina humana, encontrando por análisis histológico del tejido vaginal cadavérico que la inmunorreactividad de la PDE5 estaba localizada prin-

Correspondencia: S. Palacios.
 Instituto Palacios. Salud y Medicina de la Mujer
 C./ Antonio Acuña, 9
 28009 Madrid.
 Correo electrónico: ipalacios@institutopalacios.com
 Aceptado para su publicación el 7 de mayo de 2004

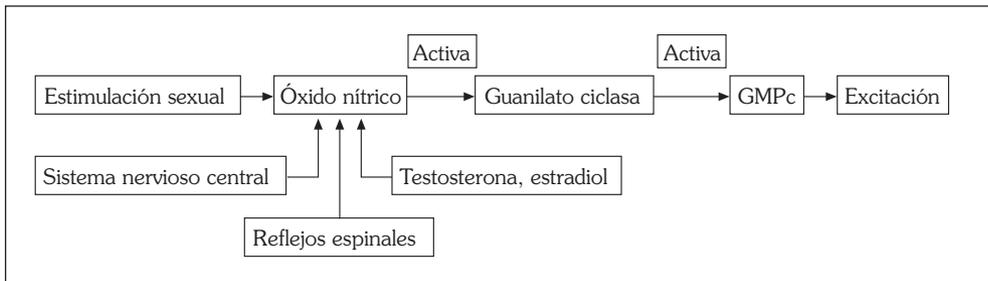


Fig. 1. Fisiología de la excitación.

principalmente en los vasos del músculo liso, formando un tejido pseudocavernoso en la pared vaginal y el endotelio. La presencia y distribución en los tejidos de la PDE5 en la vagina humana sugieren que la integración de los sistemas PDE5 y ON pueden desempeñar un papel fisiológico no solamente en la respuesta sexual masculina, sino también en la excitación sexual femenina¹⁰.

Sildenafil: utilidad clínica

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del sildenafil en el manejo del trastorno de la excitación sexual femenina en mujeres pre y postmenopáusicas con un factor biológico claro en su etiología, así como para el manejo de disfunción sexual femenina secundaria a inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)¹¹⁻¹³. Se concluyó que el sildenafil mejoró significativamente parámetros subjetivos y fisiológicos de la respuesta sexual femenina.

También se ha estudiado la efectividad del sildenafil en mujeres jóvenes, entre 22 y 28 años, con diagnóstico de trastorno de la excitación sexual femenina. La dosis utilizada fue de 25 a 50 mg. Se ha sugerido que el sildenafil puede mejorar el funcionamiento sexual de mujeres afectadas por trastorno de la excitación, e indirectamente puede mejorar otros aspectos de la vida sexual. Sin embargo, se especifica la necesidad de estudios adicionales para definir el uso de inhibidores de la PDE tipo 5 en esta patofisiología¹⁴.

También se ha descrito que el sildenafil mejora la respuesta sexual en mujeres con disfunción sexual, experimentada como anorgasmia o retardo en el logro del orgasmo con o sin trastornos asociados, inducida por antidepresivos (principalmente ISRS)^{15,16}.

Dos estudios placebo controlados, uno con dosis fija de sildenafil y otro con dosis flexible, evaluaron la eficacia y seguridad de sildenafil en mujeres con trastorno de la excitación sexual femenina. El sildenafil fue evaluado en 577 mujeres con adecuados niveles de estrógenos y en 204 mujeres con déficit de estrógenos. Las mujeres fueron randomizadas de tal manera que recibieran 10, 50 o 100 mg de sildenafil o placebo. Para evaluar eficacia, las pacientes completaron dos cuestionarios de eficacia global (*Global Efficacy Questions* [GEQ]), un cuestionario de satisfacción vital (*Life Satisfaction Checklist* [LSC]), un diario de actividad sexual y 31 ítem del cuestionario de funcionamiento sexual (*Sexual Function Ques-*

tionnaire [SFQ]). Para evaluar seguridad se recogieron datos de eventos adversos. Todas las mujeres tuvieron diagnóstico de trastorno de la excitación sexual femenina, pero fue el síntoma primario en tan sólo el 46% y 50% de las mujeres, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en eficacia entre el sildenafil y el placebo en ninguna paciente. Los principales eventos adversos reportados fueron cefalea, rubor, rinitis, náuseas, trastornos de la visión y dispepsia, los cuales fueron en general de leves a moderados. Este estudio mostró que la administración de sildenafil a mujeres con trastornos sexuales femeninos de amplio espectro fue generalmente bien tolerado, pero no mejoró los parámetros de eficacia al compararlo con el placebo¹⁷.

Sin embargo, Pfizer a finales de febrero del 2004 tras analizar cerca de 3.000 mujeres incluidas en diferentes estudios controlados con placebo ha concluido que los resultados del uso del sildenafil en mujeres con alteraciones del deseo sexual eran poco concluyentes y que no podían servir como base para la aprobación de este medicamento en esta indicación¹⁸.

Discusión

El uso de medicaciones como el sildenafil para el manejo de las disfunciones sexuales femeninas puede ser beneficioso en una pequeña proporción de casos. Sin embargo, hay obstáculos que impiden entender y predecir qué mujeres se van a beneficiar, por lo que se requiere de cuidado y de mayores aproximaciones a la clínica. Es muy importante profundizar en algunos temas como son las diferencias entre la sexualidad del varón y de la mujer. La sexualidad de la mujer se ve influenciada por hormonas sexuales; sus necesidades de placer y de orgasmo no siempre se obtienen con la penetración vaginal; además las mujeres son más susceptibles a los efectos represivos de la sociedad en cuanto a lo sexual. La terapia sexual debe dirigirse a las necesidades particulares de hombres y mujeres.

Como la interfase entre procesos psicológicos y la respuesta fisiológica aún no está clara, es difícil predecir cuándo los efectos farmacológicos van a ser beneficiosos para la respuesta sexual. Otra pregunta que cabe hacerse es: ¿cuándo un problema sexual es una disfunción sexual? Parece ser que en muchos casos de respuesta/interés sexual alterados, las mujeres se encuentran psicológicamente inestables y por tanto con reacciones adaptativas que se evidencian

en las relaciones sexuales, sin que constituyan una disfunción sexual. Hasta que podamos distinguir entre tales inhibiciones adaptativas de respuesta y aquellas que son disfunciones maladaptativas, tendremos dificultades en predecir cuándo el tratamiento farmacológico será útil¹⁹.

Estudios doble ciego, placebo controlados, no han podido determinar la eficacia de estas medicaciones para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en diferentes poblaciones de mujeres. Sin embargo, nadie duda del beneficio en un pequeño subgrupo de ellos. Las investigaciones están encaminadas a identificar nuevos inhibidores la PDE5 e investigar su uso y actividad en otras áreas²⁰.

Es fundamental profundizar en el conocimiento de las redes de relación entre los componentes del sistema nervioso central y periférico y la respuesta sexual femenina; los mediadores químicos, incluyendo factores endocrinos que determinan la respuesta sexual femenina, y otros mecanismos celulares y subcelulares que nos conducirán hacia mayores avances en el manejo farmacológico de los trastornos de la excitación sexual femenina.

BIBLIOGRAFÍA

- Berman JR, Bassuk J. Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction. Female Sexual Medicine Center, UCLA Medical Center, 924 Westwood Blvd, Suite 515, Los Angeles, CA 90024, USA. *World J Urol* 2002;20(2):111-8.
- Rosen RC. Sexual function assessment and the role of vasoactive drugs in female sexual dysfunction. Department of Psychiatry, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School. Piscataway, New Jersey 08854 USA. *Arch Sex Behav* 2002;31(5):439-43.
- Wyckoff MH, Chambliss KL, Mineo C, Yuhanna IS, Mendelsohn ME, Mumby SM, et al. Plasmamembrane estrogen receptors are coupled to endothelial nitric-oxide synthase through Galpha (i). *J Biol Chem* 2001;276(29):27071-6.
- Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. Vancouver Hospital and Health Sciences Center. British Columbia. Canadá. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11(4):367-77.
- Adaikan PG, Lau LC, Ratnam SS. Identical adrenergic and nitrergic neurotransmissions in the primate clitoris and human cavernosum of the penis. *Int J Impotence Res* 1992;4(Suppl 2):A6.
- Burnett AL, Calvin DC, Silver RI, Peppas DS, Docimo SG. Immunohistochemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris. *J Urology* 1997;158:75-8.
- Levin RJ. VIP, vagina, clitoral and periurethral glands - an update on human female genital arousal. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98:61-9.
- Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1998;249(3):612-7.
- Hoyle CHV, Stones RW, Robson T, Whiteley K, Burnstock G. Innervation of vasculature and microvasculature of the human vagina by NOS and neuropeptide containing nerves. *J Anat* 1996;188:633-44.
- D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, et al. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. Department of Experimental Medicine and Pathology, University of Rome. La Sapienza, Rome, Italy. *Urology* 2002;60(1):191-5.
- Park K, Goldstein I, Andry C, Siroyk MB, Krane RJ, Azadzoi KM, et al. Vasculogenic female sexual dysfunction: they hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impotence Res* 1997;9(1):27-37.
- Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, Parker LM, Keith SJ. Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psych* 1999;60(1):33.
- Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, et al. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. Department of Urology and Biostatistics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts, USA. *J Sex Marital Ther* 2001;27(5):411-20.
- Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. Department of Microbiological Science and Gynaecological Science. University of Catania. Italy: *BJOG* 2001;108(6):623-8.
- Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, Parker LM, Keith SJ. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. Department of Psychiatry. School of Medicine and University of New Mexico Health Sciences Center. Albuquerque 87131-5456, USA. *Psychiatr Serv* 1999;50(8):1076-8.
- Shen WW, Urosevich Z, Clayton DO. Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. Saint Louis University School of Medicine, Missouri, USA: *J Reprod Med* 1999;44(6):535-42.
- Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. Vancouver Hospital and Health Sciences Center, British Columbia, Canada. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11(4):367-77.
- Mayor S. Pfizer will not apply for a licence for sildenafil for women. *BMJ* 2004;328:542.
- Deeks A. Sexual desire. Menopause and its psychological impact. Jean Hales Foundation, Melbourne, Victoria. *Aust Fam Physician* 2002;31(5):433-9.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.