

# Tratamiento de las disfunciones sexuales femeninas. Abordaje terapéutico

SANTIAGO PALACIOS

*Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid.*

## INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual femenina es toda aquella alteración durante cualquiera de las fases de la respuesta sexual: deseo, excitación, orgasmo o resolución<sup>(1)</sup>. Influye significativamente en la calidad de vida y en las relaciones interpersonales<sup>(1)</sup>. En el DSM-V<sup>(2)</sup> han agrupado los desórdenes del deseo sexual hipoactivo y de la excitación sexual en uno solo, denominado “desórdenes del interés sexual femenino/excitación”, que junto los desórdenes del orgasmo femenino y los del dolor genitopélvico/penetración, agrupan a todas las alteraciones de la función sexual femenina.

Los factores que juegan un papel predominante en la función sexual femenina son psicológicos, socioculturales, interpersonales y fisiológicos/biológicos<sup>(3)</sup>.

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de las disfunciones sexuales femeninas de causa biológica incluyen, en primer lugar, educación y el abordaje de los factores modificables<sup>(4)</sup>. Siempre, antes de comenzar un tratamiento, hay que tener en cuenta el estado hormonal (premenopáusica, menopáusica), años de menopausia, enfermedades concomitantes, estilo de vida, fármacos, etc. Existen enfermedades muy relacionadas con las disfunciones sexuales, como la depresión, la diabetes o la obesidad. Estos datos son prioritarios para el manejo adecuado de estas pacientes. Queremos hacer énfasis de que la primera línea y segunda de tratamiento, son la educación sexual y los factores modificables, y solo la tercera línea es la terapéutica, y destacamos a la terapia sexual como medida terapéutica importante<sup>(4)</sup>.

Solo si la disfunción persiste y se han descartado causas no médicas es cuando debe de con-

siderarse la realización del tratamiento médico. Nosotros en esta revisión nos referiremos a estos últimos, es decir, a los tratamientos que disponemos en la actualidad para corregir las alteraciones fisiológicas/biológicas que desencadenan desórdenes de la función sexual femenina.

## TRATAMIENTOS PARA LOS DESÓRDENES DEL INTERÉS SEXUAL FEMENINO/EXCITACIÓN

En estos momentos se podrían dividir en tratamientos hormonales y prohormonales (andrógenos, DHEA), tratamientos de acción sobre el sistema nervioso central y tratamientos naturales.

### Tratamientos hormonales/prohormonales

#### *Tratamiento con testosterona*

Desde hace 70 años se han prescrito tratamientos androgénicos para la disfunción sexual femenina, aunque más recientemente la testosterona, tanto oral como transdérmica a dosis bajas, se ha estudiado en ensayos clínicos.

La terapia con testosterona se aprobó inicialmente en Europa para el tratamiento de trastornos del deseo sexual hipoactivo en mujeres con menopausia quirúrgica y actualmente está aprobada en Australia para mujeres con deficiencia de testosterona y síntomas asociados, como es el bajo deseo sexual. Sin embargo, la terapia con testosterona en mujeres sigue siendo un tratamiento sin posibilidades de prescripción en otros países. La terapia de testosterona oral no se recomienda porque existen variaciones intraindividuales e interindividuales sustanciales en la absorción, de

modo que los niveles alcanzados son a menudo suprafisiológicos y pueden provocar efectos secundarios lipídicos/cardíacos y hepatotoxicidad<sup>(4)</sup>.

**Testosterona transdérmica.** Los estudios que utilizan testosterona transdérmica han demostrado eficacia para el tratamiento del desorden del deseo sexual hipoactivo (DDSH) en mujeres con menopausia natural y quirúrgica, ya sea sola o en combinación con la terapia de estrógenos. En mujeres menopáusicas contamos con seis estudios randomizados controlados con placebo (dos estudios fase II y otros cuatro fase III). En cuatro de los estudios existía una menopausia quirúrgica en todas las pacientes y se analizó la eficacia y seguridad de un parche que libera 300 µg de testosterona diarios en pacientes con DDSH<sup>(5-8)</sup>. Todas las pacientes fueron tratadas con estrógenos. El resumen es que las mujeres que recibieron testosterona referían 1,9 (casi el doble) de relaciones sexuales satisfactorias por mes, en comparación con la basal, es decir, en comparación con antes del tratamiento y claramente superior al 0,9 que del grupo placebo. Los diferentes resultados de los cuestionarios utilizados muestran un incremento significativo del deseo sexual y de la respuesta sexual, y en tres de los cuatro estudios existe una reducción significativa en el cuestionario que refleja preocupación por el problema de la disfunción sexual<sup>(6)</sup>.

Posteriormente, se ha analizado la eficacia y la seguridad del parche de testosterona para el tratamiento del DDSH en mujeres con menopausia natural que reciben estrógenos<sup>(9)</sup>. Los resultados fueron muy parecidos a los obtenidos en menopausia quirúrgica, concluyendo que el tratamiento a corto plazo con parches que liberaban 300 µg de testosterona diarios en estas mujeres, fue bien tolerado y mejoró de forma significativa en comparación con placebo la actividad sexual y el deseo sexual, y disminuyó el estrés.

Recientemente han sido publicados resultados sobre los efectos del parche transdérmico de testosterona en mujeres con DDSH que no recibieron tratamiento con estrógenos<sup>(10)</sup>, señalando que

300 µg de testosterona por día incrementaban los episodios sexuales satisfactorios en un 2,1 episodios por 4 semanas, en comparación con 0,7 en el grupo de placebo ( $p > 0,001$ ), encontrándose un aumento del crecimiento del pelo en el grupo tratado en comparación con el placebo (30% *versus* 23,1%).

Los efectos adversos (EA) más comunes en orden descendente fueron las reacciones en el lugar de aplicación, el acné, el dolor de senos, el dolor de cabeza y el hirsutismo. Los hallazgos de laboratorio (función hepática y pruebas hematológicas, perfiles lipídicos, medidas de coagulación y metabolismo de carbohidratos) se mantuvieron prácticamente sin cambios desde el inicio y no difirieron entre los grupos de tratamiento<sup>(5-10)</sup>. Los datos de seguridad a corto plazo son tranquilizadores. Sin embargo, la seguridad a largo plazo del uso de testosterona en mujeres posmenopáusicas se limita a estudios observacionales<sup>(11)</sup>. Del mismo modo, los datos de seguridad a largo plazo (más de 2 años) con respecto al cáncer de mama y los eventos cardiovasculares se limitan a los ensayos observacionales y no son concluyentes<sup>(12)</sup>. Faltan estudios con mujeres en edad reproductiva.

Las formulaciones de testosterona para mujeres no están disponibles en muchos países, por lo que los médicos generalmente se limitan a prescribir formulaciones magistrales o formulaciones de testosterona para hombres modificando la dosis a mucho más bajas (generalmente una décima parte de la dosis masculina) debido a que las concentraciones suprafisiológicas pueden causar virilización. No cabe la menor duda de que es un área en la que se debe investigar más. La dosis apropiada y la duración son fundamentales para contestar al binomio beneficios/riesgos.

La tibolona esteroide sintética oralmente activa es débilmente androgénica y reduce la SHBG, lo que resulta en un aumento de la testosterona libre endógena<sup>(13)</sup>. Fue nuestro grupo el que en primer lugar analizó la posible mejoría de la disfunción sexual femenina<sup>(14)</sup>; posteriormente han existido más evidencias que apoyan la mejoría,

sin embargo, los resultados sobre la función sexual pueden estar al mismo nivel que una terapia hormonal con gestágenos norderivados<sup>(15)</sup>.

### DHEA

Existe un creciente interés por la acción de la deshidroepiandrosterona (DHEA) y sus beneficios. En una revisión sistemática reciente<sup>(16)</sup> se ha analizado el efecto del uso de DHEA en aspectos de la función sexual.

Los autores realizaron una búsqueda electrónica en las bases de datos de PubMed, ISI Web of Science y Virtual Health Library (VHL) combinando los términos 'tratamiento de DHEA' y 'uso de DHEA' con términos como 'disfunción sexual', 'frecuencia sexual' y 'libido'. Los estudios clínicos se consideraron elegibles donde individuos por cualquier motivo utilizaron DHEA y sí tenían algún aspecto de la función sexual evaluado. La búsqueda identificó 183 referencias y 38 fueron consideradas elegibles. La mayoría de las dosis han sido de 25-50 mg/día de DHEA. Los resultados mostraron que mejoró aspectos como el interés sexual, la lubricación, el dolor, la excitación, el orgasmo y la frecuencia sexual. Su efecto fue mejor en poblaciones con disfunción sexual, especialmente en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

En conclusión, la DHEA es eficaz para mejorar varios aspectos de la función sexual, pero este efecto no alcanzó a todas las poblaciones estudiadas. Sin embargo, faltan estudios aleatorizados, doble ciego, con suficiente número de pacientes y a largo plazo, para tener la certeza de su eficacia.

### Tratamientos de acción sobre el sistema nervioso central

#### Flibanserina

La flibanserina es un compuesto que actúa como agonista de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y como antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, con una afinidad preferente por áreas del cerebro específicas. Se cree que actúa sobre los

neurotransmisores del cerebro que supuestamente desempeñan un papel en la respuesta sexual. Al modular estos sistemas de neurotransmisores, la flibanserina puede ayudar a restablecer un equilibrio entre los factores de inhibición y excitación que conducen a una respuesta sexual saludable<sup>(4)</sup>.

Recientemente se ha realizado un análisis *post hoc* que evaluó los datos combinados de eficacia y seguridad para la flibanserina en mujeres premenopáusicas con DDSH<sup>(17)</sup>. Los datos de flibanserina 100 mg una vez al día a la hora de acostarse y placebo proceden de tres estudios pivotaes, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo, de 24 semanas de duración, de mujeres premenopáusicas con DDSH. Los criterios de valoración combinados de eficacia incluyeron el cambio desde el inicio hasta el final del estudio (es decir, 24 semanas) en el número de eventos sexuales satisfactorios (ESS) durante 28 días, la puntuación del dominio de deseo del Índice de Función Sexual Femenina (FSFI-d) y la también se analizó específicamente la preocupación, a través del ítem 13 de la escala FSDS. El análisis incluyó a 2465 mujeres (flibanserina, n = 1.227; placebo, n = 1.238) con una edad media de 36 años y una duración media de la DDSH de 56,5 meses. La mejoría en eventos sexuales satisfactorios en 28 días para flibanserina versus placebo fue de 2,1 3 0,14 *versus* 1,2 3 0,11, respectivamente (p < 0,0001). La media del dominio de deseo FSFI y la puntuación FSDS-R-13 también fueron significativamente mayores para flibanserina *versus* placebo (dominio de deseo FSFI: 0,9 3 0,04 *versus* 0,6 3 0,04, p < 0,0001; FSDS-R-13: -0,9 3 0,04 *versus* -0,6 3 0,04, p < 0,0001). Los EA que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes incluyeron mareos y somnolencia. Este análisis conjunto de tres ensayos fundamentales demostró que la flibanserina 100 mg fue bien tolerada, mejoró el deseo sexual y redujo la angustia sexual asociada con el DDSH en mujeres premenopáusicas, y estas mejoras fueron generalmente consistentes en varios subgrupos según las características demográficas y de referencia.

La mayoría de las reacciones farmacológicas adversas observadas con 100 mg de flibanserina fueron de intensidad leve a moderada, surgieron durante los primeros 14 días de tratamiento y se resolvieron con el tratamiento continuado. Los EA más frecuentes comunicados por las mujeres tratadas con flibanserina, en comparación con el placebo, fueron mareos, náuseas, fatiga, somnolencia, insomnio y boca seca. El uso concomitante de depresores del SNC como la difenhidramina, los opioides, los hipnóticos y las benzodiazepinas puede aumentar este riesgo. La flibanserina por sí sola puede causar hipotensión y síncope<sup>(18)</sup>.

### **Bremelanotida**

La bremelanotida es un agonista del receptor de melanocortina formulado como una inyección subcutánea. El 21 de junio del 2019 la FDA la ha aprobado para el uso del desorden del deseo sexual hipoactivo en mujeres premenopáusicas<sup>(19)</sup>. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de búsqueda de dosis en mujeres con DDSH y/o trastorno de excitación sexual femenina, la bremelanotida (1,25 y 1,75 mg) demostró una eficacia significativa frente a placebo en las medidas de deseo y excitación sexual y en el número de ESS<sup>(20)</sup>. Los EA más comunes (en dosis de 1,25 y 1,75 mg) incluyeron náuseas (22-24%), sofocos (14-17%) y cefalea (9-14%). En dos estudios fase 3, se observaron mejoras en las puntuaciones de deseo, excitación y orgasmo con bremelanotide 1,75 mg, administrado por vía subcutánea a través de un autoinyector antes de la actividad sexual anticipada, en comparación con el placebo<sup>(21,22)</sup>. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos informaron oscurecimiento de las encías y partes de la piel, incluida la cara y los senos, que no desaparecieron en aproximadamente la mitad de los pacientes después de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con piel oscura tenían más probabilidades de desarrollar este efecto secundario.

### **Tratamientos naturales**

Como se ha mencionado, la evidencia clínica sugiere firmemente que los andrógenos desempeñan un papel vital en la disfunción sexual, y en concreto en la mejoría del deseo sexual; por ello todo producto natural que haya demostrado un incremento endógeno de andrógenos será susceptible de mejorar la función sexual. Existen datos publicados con *Trigonella* en relación con el aumento de los niveles de testosterona en sangre y la mejoría de la función sexual<sup>(23-25)</sup>; también existen datos que señalan los posibles efectos beneficiosos sobre la función sexual con *Turnera diffusa*<sup>(26-28)</sup>, *Tribulus terrestris*<sup>(29,30)</sup> y *Ginkgo biloba*<sup>(26-28)</sup>.

Recientemente se ha evaluado la eficacia de un complemento alimenticio a base de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Tribulus terrestris* y extractos secos de *Ginkgo biloba* (Libicare®), para mejorar la función sexual en mujeres peri y posmenopáusicas.

Se incluyeron un total de 29 pacientes (edad media: 54.69 años). La puntuación media (SD) de FSFI mostró un aumento significativo al final del estudio con respecto a la basal ;  $p = 0,0011$ . La mayoría de los pacientes (86,2%) aumentaron la puntuación FSFI. Los niveles de testosterona y SHBG se evaluaron en 21 pacientes. Se observó un aumento significativo en el nivel de testosterona: paso de 0,41 (0,26) en la basal a 0,50 (0,34) pg/ml, al final del estudio;  $p = 0,038$ . Finalmente, se observó una disminución significativa en el nivel de SHBG: 85 (32,9) *versus* 73 (26,8) nmol/l, basal *versus* final;  $p = 0,0001$ . La conclusión es que este producto alimenticio es capaz de bajar la SHBG, aumentar la testosterona libre endógena y con ello mejorar la función sexual<sup>(31)</sup>.

## **TRATAMIENTOS DEL DOLOR GENITOPÉLVICO Y PENETRACIÓN**

El objetivo principal al tratar el dolor en las relaciones sexuales es aliviarlo o hacer que desaparezca para conseguir unas relaciones satisfac-

torias. Por supuesto un diagnóstico preciso de la causa dirigirá el tratamiento. Tumores, malformaciones, infecciones, enfermedades neuropáticas y psíquicas pueden dar origen al dolor o incluso a la imposibilidad de la penetración. En esta revisión nos orientaremos al dolor más frecuente relacionado con la atrofia vulvovaginal. Las opciones de tratamiento disponibles actualmente incluyen lubricantes vaginales no hormonales para usar durante el coito, hidratantes vaginales de acción prolongada, terapias hormonales sistémicas y terapias de estrógeno vaginal de dosis bajas (por ejemplo, cremas vaginales, tabletas intravaginales o anillos intravaginales)<sup>(32)</sup>. Los tratamientos emergentes incluyen la prasterona intravaginal, el ospemifeno, un SERM con función vaginal específica<sup>(33)</sup> y tratamientos basados en energía térmica, como el láser vulvovaginal, que se están estudiando en esta área<sup>(34)</sup>.

### Tratamientos locales

#### *No hormonales*

**Lubricantes.** Los lubricantes vaginales funcionan al reducir la fricción asociada con el tejido genital delgado y seco. Vienen en forma líquida o en forma de gel, y se aplican en la vagina y la vulva (y, si se desea, en el pene de la pareja) justo antes del sexo<sup>(35)</sup>. Los lubricantes no se absorben en la piel, son de acción inmediata y proporcionan un alivio temporal de la sequedad vaginal y el dolor relacionado durante el acto sexual. Son particularmente apropiados para mujeres cuya sequedad vaginal es un problema solo o principalmente durante el sexo<sup>(36)</sup>.

**Hidratantes.** Al igual que los lubricantes, los hidratantes vaginales reducen la fricción dolorosa que el sexo puede causar como resultado de la atrofia vaginal. Además, las cremas hidratantes, a diferencia de los lubricantes, se absorben en la piel y se adhieren al revestimiento vaginal de manera que imita las secreciones naturales. Otra diferencia es que las cremas hidratantes se aplican regularmente, no solo antes de tener relaciones

sexuales, y sus efectos son a más largo plazo y duran hasta 3 o 4 días. Algunas cremas hidratantes tienen un aplicador para ayudar a colocar el producto en la vagina<sup>(35)</sup>.

La mayoría de los hidratantes vaginales contienen ácido hialurónico, que es un polisacárido natural, se puede decir que es una parte importante de la matriz extracelular de la piel y el cartílago. Esta sustancia es capaz de preservar una gran cantidad de moléculas de agua y tiene un papel clave debido a propiedades como la formación y la preservación de la inflamación extracelular, la hidratación de la piel en caso de inflamación y la preservación del equilibrio del agua<sup>(35)</sup>.

Están surgiendo nuevas ideas relacionadas con la combinación de propiedades de hidratación y lubricación. Un ejemplo de ello es un gel íntimo, no hormonal y a base de ingredientes naturales como el Ginkgo biloba o el ginseng brasileño, que junto con la arginina y el ácido hialurónico en niosomas, permiten no sólo hidratación y lubricación para favorecer las relaciones sexuales, sino estimular la sensibilidad de la zona íntima, promoviendo la circulación sanguínea y ayudando a la excitación. Recientemente se ha evaluado la eficacia de este gel (Libicare®, gel íntimo) en mujeres sanas que emplearon el gel durante sus relaciones sexuales. Se incluyeron un total de 21 mujeres con una media de edad de 33,95 años y el 90% indicó una mejora de la sensibilidad de la zona íntima y alivio de la sequedad durante las relaciones sexuales. Además, el 67% y el 81% indicaron la aceleración del clímax y la satisfacción con el uso del preservativo, respectivamente. Otro ejemplo es un gel no hormonal que actúa como crema hidratante y como lubricante gracias a sus fuertes propiedades hidratantes, además de mejorar y acelerar la reparación de la mucosa cervicovaginal atrófica o lesionada. Ya aprobado en Europa como medical device, este producto se basa en niosomas que contienen ácido hialurónico,  $\beta$ -glucanos y centella asiática; completan los ingredientes alfa-oligosacáridos y aloe vera. La encapsulación en niosomas permite una capacidad más penetrante de los componentes, que han

demostrado efectos hidratantes, epitelizantes y reparadores de la mucosa, así como restauradores de la microbiota vaginal normal.<sup>(37)</sup>

En la actualidad el uso de hidratantes se considera de primera línea y seguro en las mujeres que presentan síntomas relacionados con la atrofia vulvovaginal.

**Láser vulvovaginal.** Métodos físicos como el láser en las formas no ablativas, ablativas y microablativas se han utilizado con el propósito de rejuvenecer la piel de la cara, el cuello y el cuerpo. El láser se ha utilizado en medicina durante 40 años, pero su uso vaginal y vulvar es reciente<sup>(34)</sup>.

El láser suele crear una pequeña ablación de alrededor de 30  $\mu\text{m}$  de tejido. Luego se forma una protección natural, con una coagulación de alrededor de 20  $\mu\text{m}$ . Por último, viene el calentamiento con la neocolagenogénesis, ya que todo el calor transmitido a toda la lámina estimula los fibroblastos<sup>(38)</sup>.

Existen diferentes tipos y gamas de dispositivos láser. Lo más importante es que el dispositivo seleccionado sea aprobado por la FDA y la Agencia Europea.

El uso del láser para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal se ha evaluado en diferentes estudios con resultados satisfactorios<sup>(38,39)</sup>, aunque faltan datos de eficacia y seguridad a largo plazo<sup>(34,39)</sup>. En un metaanálisis de 14 estudios con 542 participantes, el láser intravaginal mejoró significativamente los síntomas de atrofia vulvovaginal<sup>(40)</sup>.

A pesar del progreso realizado en los últimos años, necesitamos más evidencia sobre el uso del láser vulvovaginal.

## Hormonales

**Estrógenos locales.** La terapia sistémica con estrógenos es preferible si los síntomas vasomotores también están presentes, mientras que la terapia local con estrógenos (óvulos o tabletas con estrógenos vaginales, cremas o un anillo vaginal) es preferible cuando los síntomas genitourinarios son la única queja<sup>(41,47)</sup>.

Los estudios sobre la efectividad de los estrógenos vaginales han informado de clara mejoría de los síntomas vulvovaginales y síntomas del tracto urinario inferior, como disuria, urgencia urinaria, frecuencia, nicturia<sup>(42, 48)</sup>. Estos estudios también han demostrado resultados objetivos que incluyen disminución del pH vaginal, mayor número de lactobacilos vaginales, cambios favorables en la citología vaginal y uretral, mejoría de la apariencia general de la mucosa vaginal y cambios favorables en los resultados del cultivo de orina<sup>(43)</sup>.

Los estrógenos locales (estradiol, estriol y promestrieno) se consideran un tratamiento eficaz y seguro para la atrofia vulvovaginal (AVV). Son más efectivos que el placebo con respecto a los signos y síntomas de AVV<sup>(43)</sup>. No requieren administración combinada con progestágenos o controles periódicos del endometrio<sup>(44)</sup>. En una revisión publicada en 2016, se incluyeron 30 estudios clínicos con más de 6.200 mujeres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y seguridad de las diversas presentaciones evaluadas (crema, pesario, tabletas y anillo)<sup>(45)</sup>.

Aunque la terapia vaginal con estrógenos es generalmente segura para la mayoría de las mujeres sintomáticas con AVV, el tratamiento está contraindicado en algunas mujeres con sangrado vaginal o uterino no diagnosticado, y convertida en mujeres con neoplasia dependiente de estrógenos (por ejemplo, cáncer de mama o cáncer de endometrio)<sup>(41)</sup>. Por lo tanto, los estrógenos locales no son adecuados para todas las mujeres con AVV. Si existen contraindicaciones, dificultades de uso o rechazo, deben explorarse otras opciones terapéuticas.

**Dehidroepiandrosterona vaginal.** Recientemente, tenemos la DHEA intravaginal para el tratamiento de la AVV. Este nuevo tratamiento introduce el concepto de intracrinología. Las enzimas específicas del tejido vaginal transforman DHEA en pequeñas cantidades apropiadas de estrógenos y andrógenos para una acción estrictamente intracelular y local, que evita que ocurran cambios

biológicamente significativos en los esteroides sexuales del suero<sup>(46)</sup>.

La DHEA en comparación con el placebo es un tratamiento eficaz que mejora los síntomas de la atrofia vaginal: dispareunia, ardor, picazón y sequedad. Los parámetros objetivos de la atrofia vaginal, a saber, el pH y el índice de maduración vaginal, mejoraron en comparación con la basal y el placebo.

Hubo mejoras significativas en la libido y la dispareunia con el uso intravaginal de DHEA<sup>(47)</sup>. En noviembre de 2016, prasterona fue aprobado por primera vez por la administración de EE.UU. de medicamentos y alimentos (FDA) para aplicación intravaginal en el tratamiento de la AVV moderada a severa<sup>(48)</sup>. La DHEA o prasterona intravaginal no está restringida y podría usarse en mujeres que no son elegibles para la terapia local de estrógeno vaginal. Sin embargo, en Europa, que también ha sido aprobado con la misma indicación, siguen existiendo en el prospecto las mismas contraindicaciones que para los estrógenos locales.

**Terapias sistémicas. Terapia hormonal:** La función principal de la terapia hormonal para la menopausia (THM) es aliviar los síntomas vasomotores (sofocos, sudores nocturnos y trastornos del sueño), prevenir o revertir el síndrome genitourinario de la menopausia (incluida la AVV), prevenir la pérdida ósea y las fracturas, y mejorar la calidad de vida, como la fatiga debida a la privación del sueño y los cambios de humor<sup>(41)</sup>.

El tratamiento hormonal sistémico está indicado en el tratamiento de la AVV asociado con síntomas vasomotores que afectan la calidad de vida<sup>(41)</sup>. Sin embargo, no es efectivo en todos los casos de AVV, y hasta el 26% de las mujeres todavía tienen síntomas de AVV, tras el tratamiento sistémico<sup>(49)</sup>. Dado los beneficios/riesgos con la THM, en casos en los que solo existan síntomas de atrofia vulvovaginal, se prefiere cualquiera de las otras opciones terapéuticas descritas.

**Ospemifeno.** Varios estudios han investigado el uso de SERM para el tratamiento de los síntomas vulvovaginales en mujeres menopáusicas<sup>(50)</sup>.

Mientras que el raloxifeno y el tamoxifeno no tienen efecto agonista de estrógeno en la vagina, el lasofoxifeno y el ospemifeno muestran un impacto positivo en el tejido vaginal en mujeres posmenopáusicas.

Sin embargo, el ospemifeno es el único SERM aprobado por la FDA para el tratamiento de la dispareunia moderada a grave, y en Europa, la EMA (Agencia Médica Europea) lo ha aprobado para el tratamiento de la AVV en mujeres posmenopáusicas que no son elegibles para terapia local de estrógenos vaginales<sup>(51)</sup>.

El ospemifeno actúa sobre la mucosa vaginal con efectos a partir de la cuarta semana de tratamiento. En la semana 12, en comparación con el placebo, acidifica el pH hasta niveles normales, proporciona un aumento significativo en las células superficiales y reduce las células parabasales ( $p < 0,001$  para los tres parámetros)<sup>(52)</sup>, lo que causa que el epitelio vaginal ser más grueso ( $p < 0,001$ )<sup>(53)</sup>. También se ha observado un aumento en la expresión del receptor  $\alpha$  de estrógeno en el epitelio y el estroma ( $p < 0,001$  en ambas ubicaciones)<sup>(53)</sup>.

La eficacia y seguridad del ospemifeno se han evaluado en 30 estudios clínicos con casi 2,500 pacientes tratados con diferentes dosis (30, 60 y 120 mg al día) y más de 1,300 mujeres con la dosis diaria de 60 mg<sup>(33)</sup>. Después de 12 semanas de tratamiento, el ospemifeno mejora la sequedad, la dispareunia y la irritación<sup>(54)</sup>, así como los signos de sequedad, palidez, petequias, friabilidad y enrojecimiento de la mucosa<sup>(55)</sup>. También mejora los signos y síntomas vestibulovulvares, así como la sensibilidad en esta área<sup>(56)</sup>. Todos estos efectos se combinan con una función sexual mejorada<sup>(57)</sup>.

El análisis combinado de los datos de seguridad de seis estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de hasta 52 semanas demostró que el ospemifeno es bien tolerado en una dosis de 60 mg/día. La mayoría de los EA fueron leves o moderados, apareciendo entre las semanas 4 y 12 de tratamiento.

Según una comparación indirecta basada en una revisión bibliográfica, 60 mg/día de ospemifeno tiene una eficacia, seguridad y tolerabilidad igual a la de los estrógenos vaginales<sup>(58)</sup>.

Las contraindicaciones de ospemifeno son las mismas que para la terapia de estrógenos, es decir, antecedentes personales de tromboembolismo venoso, sangrado vaginal inexplicable, cáncer de mama bajo tratamiento activo (incluida la terapia adyuvante) o sospechosos, y cánceres dependientes de estrógenos como el cáncer de endometrio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Graziottin A, Serafini A, Palacios S. Aetiology, diagnostic algorithms and prognosis of female sexual dysfunction. *Maturitas*. 2009 Jun 20;63(2):128-34.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2013.
- Palacios S, Tobar AC, Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas*. 2002 Aug 30;43 (Suppl 1):S69-77.
- Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faught BM, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):467-487.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 25;165(14):1582-9.
- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):944-52.
- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5226-33.
- Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, 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*. 2006 May-Jun;13(3):387-96.
- Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearnson P, Kakos N, O'Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006 Sep-Oct;13(5):770-9.
- Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufarege A, Studd J; APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):2005-17.
- Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27:39-48.
- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5226-5233.
- Dören M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril*. 2001;75:554-559.
- Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas*. 1995 Sep;22(2):155-61.
- Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al; 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 Mar;5(3):646-56.
- Peixoto C, Carrilho CG, Barros JA, Ribeiro TT, Silva LM, Nardi AE, et al. The effects of dehydroepiandrosterone on sexual function: a systematic review. *Climacteric*. 2017 Apr;20(2):129-137.
- Simon JA, Thorp J, Millheiser L. Flibanserin for Premenopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):769-777.
- Baid R, Agarwal R. Flibanserin: A controversial drug for female hypoactive sexual desire disorder. *Ind Psychiatry J*. 2018 Jan-Jun;27(1):154-157.
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hypoactive-sexual-desire-disorder-premenopausal-women>
- Clayton AH, Althof SE, Kingsberg S. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. *Womens Health (Lond)* 2016;12:325-337. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- Clayton AH, Kingsberg SA, Jordan E. Efficacy of the investigational drug bremelanotide for hypoactive sexual desire disorder (HSDD): results from the RECONNECT study. Presented at: Annual Meeting of the American

- Society of Clinical Psychopharmacology; May 30, 2017. Miami, FL, USA. [Google Scholar].
22. DeRogatis L, Althof S, Clayton A, et al. Changes in arousal and desire in bremelanotide RECONNECT study. Presented at: Annual Meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH); February 23-26, 2017; Atlanta, GA, USA.
  23. Steels E, Steele ML, Harold M, Coulson S. Efficacy of a Proprietary *Trigonella foenum-graecum* L. Of-Husked Seed Extract in Reducing Menopausal Symptoms in Otherwise Healthy Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res.* 2017 Sep;31(9):1316-1322.
  24. Shamshad Begum S, Jayalakshmi HK, Vidyavathi HG, Gopakumar G, Abin I, Balu M, Geetha K, Suresha SV, Vasundhara M, Krishnakumar IM. A Novel Extract of Fenugreek Husk (FenuSMART™) Alleviates Postmenopausal Symptoms and Helps to Establish the Hormonal Balance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res.* 2016 Nov;30(11):1775-1784.
  25. Rao A, Steels E, Beccaria G, Inder WJ, Vitetta L. Influence of a Specialized *Trigonella foenum-graecum* Seed Extract (Libifem), on Testosterone, Estradiol and Sexual Function in Healthy Menstruating Women, a Randomised Placebo Controlled Study. *Phytother Res.* 2015 Aug;29(8):1123-30.
  26. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther.* 2006 Oct-Dec;32(5):369-78.
  27. Polan ML, Hochberg RB, Trant AS, Wuh HC. Estrogen bioassay of ginseng extract and ArginMax, a nutritional supplement for the enhancement of female sexual function. *J Womens Health (Larchmt).* 2004 May;13(4):427-30.
  28. Ito TY, Trant AS, Polan ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2001 Oct-Dec;27(5):541-9.
  29. of Souza KZ, Vale FB, Geber S. Efficacy of *Tribulus terrestris* for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016 Nov;23(11):1252-1256.
  30. Zhu W, Du AND, Meng H, Dong AND, Li L. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chem Cent J.* 2017 Jul 11;11(1):60.
  31. Palacios S, Soler E, Ramírez M, Lilue M, Khorsandi D, Losa F. Effect of a multi-ingredient based food supplement on sexual function in women with low sexual desire. *BMC Womens Health.* 2019 Apr 30;19(1):58.
  32. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al.; VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause.* 2015 Sep;22(9):950-63.
  33. Palacios S, Cancelo MJ. Clinical update on the use of ospemifene in the treatment of severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Int J Womens Health.* 2016 Oct 26;8:617-626.
  34. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas.* 2017 May;99:10-15.
  35. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016 Apr;19(2):151-61.
  36. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013 Sep;20(9):888-902.
  37. Palacios S, Losa F, Dexeus D, et al. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health.* 2017 Mar 16;17(1):21.
  38. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J.* 2017 May 2;28(5):681-5.
  39. Song S, Budden A, Short A, et al. The evidence for laser treatments to the vulvo-vagina: Making sure we do not repeat past mistakes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2017 Oct 25.
  40. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017 Sep;103:78-88.
  41. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. *Menopause.* 2017 Jul;24(7):728-753
  42. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001500.
  43. Cardozo L, Bachmann G, McGlisch D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second Report of hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1998;92:722-7.
  44. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010 Dec 30;13(6):509-22.
  45. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev.* 2016 Aug 31;8(8):CD001500.
  46. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause.* 2017 Jun;24(6):702-712.
  47. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al.; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016 Mar;23(3):243-56.
  48. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM406334.pdf>
  49. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas.* 2009 Aug 20;63(4).

50. Palacios S, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS clinical guide: selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):194-8, 315-319
51. European Medicines Agency. Senshio: European Public Assessment Report. Report No: EMEA/H/C/002780/0000. London (UK): European Medicines Agency; 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002780/WC500182777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002780/WC500182777.pdf). Accessed June 1, 2016.
52. Portman D, Palacios S, Nappi RE, et al. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. 2014 Jun;78(2):91-8.
53. Alvisi S, Baldassarre M, Martelli V, et al. Effects of ospemifene on vaginal epithelium of post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Dec 2;33(12):946-50.
54. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010 Dec;17(3):480-6.
55. Constantine G, Graham S, Koltun WD, et al. Assessment of ospemifene or lubricants on clinical signs of VVA. *J Sex Med*. 2014 Apr;11(4):1033-41.
56. Murina F, Di Francesco S, Oneda S. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jan 15.
57. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C, et al. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2016 Jan 2;19(1):60-5.
58. Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, et al. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2017 May 4;20(3):195-204.

