

# Tratamiento de la disfunción sexual femenina

R. Munárriz<sup>a</sup>, R. Rodríguez-Villalba<sup>b</sup>, A. Puigvert<sup>b</sup> y J.M. Pomerol<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Urología. Escuela de Medicina. Boston University. Boston. Estados Unidos.

<sup>b</sup>Departamento de Andrología. Fundació Puigvert. Barcelona. España.

## RESUMEN

La disfunción sexual femenina (DSF) es una condición muy prevalente en mujeres estadounidenses, y en los últimos años ha sido un motivo importante de consulta a los médicos de cabecera y los ginecólogos generales.

A pesar de esta alta prevalencia de la DSF, los estudios acerca de la anatomía, la fisiología y la fisiopatología de la función y la disfunción sexual femeninas son limitados. Esta revisión constituye un esfuerzo por resumir de manera ordenada los logros de la investigación básica en la fisiología y fisiopatología de la función sexual femenina y un posible abordaje terapéutico, lo que actualmente constituye una línea de investigación activa en la que trabajan varios grupos.

**Palabras clave:** Andrógenos. Estrógenos. Excitación. Menopausia.

## ABSTRACT

### Management of female sexual dysfunction

Female sexual dysfunction (FSD) is highly prevalent in North American women, motivating a large number of consultations with family physicians and general gynecologists in the USA in the last few years.

Despite the high prevalence of FSD, there are few studies on the anatomy, physiology and physiopathology of female sexual function and dysfunction. The present article attempts to summarize advances in basic research in the physiology and physiopathology of female sexual function and to provide a possible therapeutic approach to FSD, which is currently an active line of investigation in several research groups.

**Key words:** Androgens. Estrogens. Arousal. Menopause.

## INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual femenina (DSF) está definida como alteraciones del deseo sexual y la excitación, o dolor en la excitación o el orgasmo, lo que da como resultado un malestar personal significativo que puede tener impacto en la calidad de vida. Aunque cada condición específica puede estar definida separadamente en términos médicos, clínicamente hay un solapamiento significativo en las pacientes afectadas. El informe del International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction clasificó la DSF en:

*I. Alteraciones del deseo sexual.* IA) Deseo sexual hipoaditivo: es la deficiencia o la ausencia persistente o

recurrente de pensamientos o fantasías sexuales, y/o del deseo de realizar la actividad sexual, o receptividad para ella, lo que causa malestar personal. IB) Aversión sexual: es la aversión fóbica persistente o recurrente al contacto sexual, que incluye su evitación, lo que causa malestar personal.

*II. Alteración de la excitación sexual.* Es la incapacidad persistente o recurrente para llevar a cabo o mantener una excitación sexual suficiente, causante de malestar personal. Puede expresarse como falta de excitación subjetiva o falta de lubricación vaginal, o bien con otras respuestas somáticas.

*III. Alteraciones del orgasmo.* Es la dificultad persistente o permanente para obtener un orgasmo, así como su retraso o ausencia tras una suficiente estimulación sexual y excitación, lo que causa malestar personal.

*IV. Alteraciones relacionadas con el dolor durante el acto sexual.* IVA) La dispareunia es el dolor genital persistente o recurrente asociado con el acto sexual.

**Correspondencia:** Dra. R. Rodríguez-Villalba.  
Departamento de Andrología. Fundación Puigvert.  
Cartagena, 340. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: rrodvillalba@mixmail.com

**IVB)** El vaginismo es el espasmo involuntario, persistente o recurrente, de la musculatura del tercio externo de la vagina que interfiere con la penetración vaginal, lo que causa malestar personal. **IVC)** El dolor no relacionado con el coito es el dolor genital persistente o recurrente inducido por la estimulación sexual no coital. Cada uno de los diagnósticos puede ser subtipificado como sigue: *a)* primario, frente a adquirido; *b)* generalizado, frente a situacional, y *c)* por su etiología (orgánica, psicógena, mixta, desconocida)<sup>4</sup>.

En algunos casos, para los médicos puede ser necesario llevar a cabo una anamnesis cuidadosa acerca de la función sexual, con especial énfasis en la sensibilidad de la paciente hacia el tema y prestando atención a su grado de comodidad durante el interrogatorio. Los cuestionarios validados, como el Índice de Función Sexual Femenina y la Escala de Distrés Sexual pueden ser herramientas útiles en la evaluación de la función sexual. El elemento básico de la evaluación de la paciente es una historia clínica completa y detallada, que incluya una historia médica y psicosocial, un examen físico y exámenes complementarios orientados a la disfunción. Las pruebas diagnósticas especializadas, como la biotensiometría o los estudios vasculares genitales (ecografía Doppler dúplex), aunque no siempre están indicados, pueden corroborar las impresiones de la evaluación inicial. Hay que recalcar que no debe ignorarse la reacción psicológica secundaria a estos factores orgánicos.

## ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA EXCITACIÓN SEXUAL

Existen múltiples datos acerca de la anatomía, la fisiología y la fisiopatología de la función sexual en mujeres. Los genitales externos femeninos están formados por varias estructuras. La vagina es un órgano cilíndrico ubicado en la línea media que conecta el útero con los genitales externos. La pared vaginal consiste en 3 capas: *a)* una interna, *mucosa*, de epitelio de células escamosas estratificadas, a la que presta apoyo una *lamina propria* gruesa, que pasa por cambios cíclicos regulados hormonalmente; *b)* la *capa muscular*, compuesta por fibras musculares lisas externas longitudinales e internas circulares, y *c)* una *capa fibrosa* externa, rica en colágeno y elastina, que provee soporte estructural a la vagina. La vulva, limitada por la sínfisis del pubis, el esfínter anal y las tuberosidades isquiáticas, consiste en formaciones labiales, el espacio interlabial y tejido eréctil. Las formaciones labiales son 2 estructuras cutáneas apareadas: *a)* los *labia majora*, que están formados por pliegues de tejido graso cubiertos por piel con vello que se funde anteriormente con el *mons veneris*, o prominencia anterior de la sínfi-

sis del pubis, y posteriormente con la comisura posterior o cuerpo del periné, y *b)* los *labia minora*, que están formados por pliegues más pequeños cubiertos lateralmente por piel sin vello y medialmente por mucosa vaginal, que se funde anteriormente para formar el prepucio del clítoris, y posteriormente la *fossa navicularis*. El *espacio interlabial* está compuesto por el vestíbulo, el meato urinario y el introito vaginal, y está limitado por el espacio medial al *labio minor*, la *fossa navicularis* y el clítoris. El clítoris es un órgano en forma de "Y" de 7 a 13 cm de longitud, compuesto de glándula, cuerpo y crura<sup>5</sup>. El cuerpo del clítoris está rodeado por la túnica albugínea y consiste en 2 cuerpos cavernosos compuestos por músculo liso trabecular y sinusoides lacunares. Finalmente, el bulbo vestibular consiste en estructuras apareadas localizadas por debajo de la piel de los labios menores y es homólogo al cuerpo esponjoso en el varón.

Existe un conocimiento limitado de la localización precisa de las estructuras autonómicas neurovasculares relacionadas con el útero, el cérvix y la vagina. Los nervios uterinos salen del plexo hipogástrico inferior formado por la unión de nervios hipogástricos (simpático T<sub>10</sub>-L<sub>1</sub>) y las fibras esplácnicas (parasimpático S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>). Este plexo tiene 3 porciones: vesical, rectal y uterovaginal (ganglión de Frankenhauser), que se encuentra en la base del ligamento ancho, dorsal a los vasos uterinos, y lateral al ligamento cardenal y al uterosacro. Este plexo provee de inervación vía ligamento cardenal y ligamentos uterosacros al cérvix, la vagina superior, la uretra, los bulbos vestibulares y el clítoris. En el cérvix, los nervios simpáticos y parasimpáticos forman los ganglios paracervicales. El más grande de ellos se denomina ganglión uterino cervical. Es en esta zona donde pueden lesionarse las fibras autónomas de la vagina, los labios y el cérvix durante la histerectomía. El nervio pudendo (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) llega al periné a través del canal de Alcock y provee de inervación sensitiva y motora a los genitales externos.

Existen grandes brechas en nuestro conocimiento de cómo el sistema nervioso central controla la función sexual femenina. Hay datos limitados que sugieren que la modulación descendente supraespinal de los reflejos genitales femeninos emana de: *a)* estructuras del tronco encefálico, como el núcleo *paragigantocellularis* (inhibitorio por vía serotoninérgica), el *locus coeruleus* (con la noradrenalina como mediador, produce tumescencia nocturna durante el sueño REM) y la sustancia gris periacueductal en mesencéfalo; *b)* estructuras hipotalámicas, como el área preóptica medial, y los núcleos ventromedial y paraventricular, y *c)* estructuras prosencefálicas, como la amígdala. Múltiples factores interactúan en las zonas supraespinales para influir en la excitabilidad de los reflejos se-

xuales espinales, como: *a)* la influencia hormonal gonadal; *b)* la información sensitiva genital mediante las vías espinotalámica (mielinizada) y espinoreticular (no mielinizada), y *c)* la información desde los centros corticales superiores cognitivos.

Las respuestas sexuales de excitación de las múltiples estructuras periféricas anatómicas genitales y no genitales son el producto de mecanismos reflejos de la médula espinal. Los segmentos espinales están bajo control descendente excitatorio e inhibitorio de múltiples sitios supraespinales. El brazo aferente reflejo va principalmente por vía del nervio pudendo. El brazo eferente reflejo consiste en la actividad coordinada somática y autónoma. Un reflejo sexual espinal es el reflejo bulbocavernoso, que involucra a los segmentos S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub> y en que la estimulación del nervio pudendo da como resultado la contracción muscular del suelo pelviano. Otro reflejo espinal incluye la estimulación nerviosa autonómica vaginal y cavernosa clitoridiana, que resulta en la congestión del clitoris, labial y vaginal.

En estado basal, los músculos lisos vaginal y clitoridiano están en tono contráctil. Tras la estimulación sexual, la liberación neurógena y endotelial de óxido nítrico (NO) desempeña un papel importante en la relajación del músculo liso de las arteriolas helicinas y de la arteria cavernosa clitoridiana<sup>5</sup>, lo que lleva a un aumento en el flujo de la arteria cavernosa clitoridiana, a un aumento en la presión intracavernosa del clitoris y a una congestión de éste. El resultado es la extrusión del glande del clitoris y un aumento de la sensibilidad.

En estado basal, el epitelio vaginal reabsorbe sodio del trasudado plasmático capilar submucoso. Tras la estimulación sexual, un número de neurotransmisores, incluyendo el NO y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), se liberan y modulan la relajación del músculo liso vaginal vascular y no vascular. El aumento espectacular del flujo capilar en la submucosa optimiza la reabsorción de sodio, y se obtienen hasta de 3 a 5 ml de trasudado vaginal, con lo que se mejora la lubricación vaginal, esencial para un coito placentero. La relajación del músculo liso vaginal produce un aumento del tamaño vaginal y del diámetro luminal, especialmente en sus 2 tercios distales. El VIP es un neurotransmisor no adrenérgico, no colinérgico, que desempeña un papel importante, al aumentar el flujo sanguíneo vaginal, la lubricación y las secreciones<sup>6</sup>.

### Estudios en animales *in vivo*

Los datos obtenidos de modelos animales *in vivo* indican que son los estrógenos y no los andrógenos los responsables de modular el flujo sanguíneo genital, de la lubricación vaginal y de la integridad estructural del tejido vaginal. Debería apuntarse, sin embargo, que

los valores de estradiol usados en estos estudios eran suprafisiológicos, con efectos potenciales farmacológicos diferentes de los obtenidos fisiológicamente<sup>7-12</sup>. Aunque el tratamiento de sustitución estrogénico aumenta la lubricación vaginal y restaura la integridad epitelial vaginal, puede no estar indicado en todas las pacientes, debido al riesgo asociado de cáncer endometrial y de mama. Existen datos limitados acerca de los efectos de las sustancias vasoactivas en la hemodinámica genital. Park et al<sup>10</sup> demostraron que la inyección de clorhidrato de papaverina y de mesilato de fentolamina en la capa muscular vaginal aumentaba la presión intramural vaginal y el flujo sanguíneo vaginal. Nuestro grupo ha demostrado que la administración de sildenafil causó un aumento significativo en el flujo sanguíneo genital y de lubricación vaginal en animales normales y ooforectomizados<sup>13</sup>. Sin embargo, esta respuesta fue más pronunciada en animales tratados con estradiol. Estos datos sugieren que la vía del NO-guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) está involucrada, al menos en parte, en el mecanismo fisiológico de la excitación femenina y que el sildenafil facilita esta respuesta en un modelo animal *in vivo*<sup>14</sup>. Los efectos de apomorfina, un agonista dopaminérgico no selectivo, en el flujo sanguíneo genital fueron investigados por Tarcan et al, que sugirieron que la administración sistémica de apomorfina mejoraba la congestión vaginal y clitoridiana mediante el aumento del flujo arterial intracavernoso clitoridiano y de la pared arterial<sup>15</sup>. En resumen, los datos derivados de los modelos animales *in vivo* indican que los agentes vasoactivos desempeñan un papel importante en la fase de excitación. Aunque el sildenafil y la apomorfina aumentaron el flujo sanguíneo genital en el modelo animal, el uso clínico de agentes vasoactivos continúa en controversia.

### Estudios en "baño" de órgano

Los datos reportados por algunos laboratorios sugieren que el NO actúa como mediador en la relajación del músculo liso clitoridiano<sup>16,17</sup>. Sin embargo, en la vagina, el NO parece tener sólo un papel parcial en la relajación del músculo liso<sup>18</sup>. El VIP también induce la relajación del músculo liso vaginal, aunque su papel exacto queda aún por determinar<sup>19-23</sup>. Los receptores funcionales alfaadrenérgicos están expresados en la vagina y participan en la contracción inducida por noreadrenalina<sup>24-26</sup>. Hemos observado que los andrógenos, mas no los estrógenos, en dosis farmacológicas mejoraban la relajación del músculo liso<sup>27</sup>. Se precisa de estudios adicionales con manipulaciones hormonales en dosis fisiológicas para establecer el papel de las hormonas en la relajación del músculo liso vaginal.

## Estudios en cultivo celular

Los grupos de Park et al<sup>28</sup> y Traish et al<sup>29</sup> recientemente subcultivaron e identificaron células de músculo liso clitoridiano y vaginales humanas y de conejos, e investigaron la síntesis de nucleótidos cíclicos de segundos mensajeros en respuesta a vasodilatadores y determinaron la actividad y la cinética de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Estos estudios sugieren que las células de músculo liso vaginal humano y de conejo cultivadas conservaron su actividad metabólica funcional, y este sistema experimental podría ser útil en la investigación de vías que modulen el tono del músculo liso vaginal. La investigación de la distribución de NO sintetasa (NOS) en la vagina de la rata, en respuesta a la ooforectomía y el tratamiento hormonal sustitutivo, se realizó recientemente usando análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos frente a nNOS y eNOS<sup>30</sup>. El tratamiento sustitutivo con estrógenos resultó en un aumento significativo en la expresión de eNOS y nNOS, cuando se comparó con NOS en animales intactos. Se sugirió que los estrógenos desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión de la NOS vaginal en la rata y que el NO puede modular tanto el aporte sanguíneo vaginal como la musculatura lisa vaginal. Otros estudios han demostrado lo contrario: observaron que la actividad NOS en la vagina de conejo era considerablemente reducida por el tratamiento con estradiol, o estradiol y progesterona<sup>31,32</sup>. Esta discrepancia en la regulación de la NOS por los estrógenos en estos estudios puede deberse a diferencias entre especies o a los métodos utilizados para evaluar la expresión y la actividad de la NOS. Nosotros hemos utilizado técnicas de inmunohistoquímica (Western blot) y de actividad enzimática para determinar la regulación de la NOS vaginal en el modelo de conejo.

En ese estudio demostramos que la NOS era predominantemente expresada en la porción proximal de la vagina<sup>33</sup>. El motivo de esta distribución tisular todavía no se ha determinado. También observamos que la ooforectomía mejoró la actividad de la NOS en la vagina proximal, lo que sugiere una regulación específica de NOS por hormonas sexuales esteroideas. El tratamiento sustitutivo con estrógenos en animales ooforectomizados resultó en una expresión disminuida de la NOS en el tejido vaginal, lo que coincide con la investigación de Al-Hijji et al. En contraste, el tratamiento de los animales ooforectomizados con andrógenos resultó en un aumento de la actividad y la expresión de la NOS. Estas observaciones sugieren que la NOS en el tejido vaginal está regulada por los andrógenos y los estrógenos de manera opuesta.

## HISTORIA MÉDICA, SEXUAL Y PSICOSOCIAL

Una historia médica sexual detallada debe incluir una evaluación presente y pasada del deseo sexual (libido), y de las capacidades orgásmicas y de excitación. Además de las respuestas sexuales fisiológicas, también debería evaluarse la satisfacción sexual global.

La historia médica debe incluir preguntas enfocadas hacia antecedentes médicos de importancia (enfermedades crónicas como diabetes mellitus, anemia, insuficiencia renal); enfermedades neurológicas (p. ej., lesión medular, esclerosis múltiple o hernia discal lumbar); alteraciones metabólicas, como hipogonadismo, hiperprolactinemia; alteraciones tiroideas; factores de riesgo vascular (p. ej., hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o historia familiar); uso de medicamentos o drogas (antihipertensivos, antidepresivos, alcohol o cocaína); traumatismo pelviano, perineal o genital (traumatismo durante actividades deportivas: montar en bicicleta); dolor genital (tabla 1), y antecedentes quirúrgicos (histerectomía, laminectomía, cirugía de *bypass* vascular) y psiquiátricos (depresión y ansiedad).

Debido a las implicaciones sociales, ocupacionales y personales de los problemas sexuales, una historia psicosocial breve es obligatoria en todas las pacientes. Además, deberían evaluarse el estado psicológico, la autoestima, la presencia de antecedentes de abuso sexual, así como las relaciones presentes o pasadas y el desenvolvimiento social y ocupacional, en general.

**TABLA 1. Etiología del dolor genital**

<i>Superficial o externo</i>
Infeccioso/inflamatorio:
Herpes genital
Enfermedades de transmisión sexual
Infecciones vaginales recurrentes
Adenitis vestibular
Tumores
Neuroma
Pólipo fibroepitelial
Quistes de inclusión
Papilomas
Melanoma
Carcinoma de células escamosas
Síndrome de dolor genital miofascial
Vaginismo
<i>Profundo o interno</i>
Endometriosis
Fibromas uterinos
Quistes ováricos y tumores
Adherencias
Enfermedad inflamatoria pelviana

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de un examen físico vascular y neurológico detallados y una exploración sistemática de los genitales externos, utilizando lupas de magnificación y un hisopo, pueden confirmar aspectos de la historia médica (p. ej., adenitis vestibular y neuropatías) y ocasionalmente pueden revelar hallazgos físicos insospechados, como neuromas paraclitoridianos.

## EXÁMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio son recomendables. Los perfiles estándares de bioquímica, hematología y lípidos pueden elucidar los factores de riesgo vascular, como hipercolesterolemia, diabetes e insuficiencia renal. La determinación de la tirotropina (TSH) sérica puede estar indicada en casos selectos.

La integridad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal debería evaluarse en todas las pacientes con disfunción sexual. También está indicada la determinación de andrógenos ováricos y adrenales, estrógenos, así como de folitropina (FSH) y lutropina (LH). No está claro si la determinación de testosterona (total, libre o biodisponible) es la mejor; sin embargo, hay consenso en que debería realizarse al menos una de estas determinaciones. La producción total de andrógenos se ve reflejada en la determinación de testosterona total, pero la testosterona disponible se determina con mayor fiabilidad con el valor de testosterona libre, obtenida por diálisis de equilibrio. Cualquiera que sea el valor de testosterona medido (total o libre), el valor de la proteína transportadora de esteroides sexuales (*sex hormone binding globulin*; SHBG) circulante tiene que tenerse en cuenta. Para evaluar el estado del andrógeno adrenal, se recomienda solicitar los valores de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). Los valores de andrógenos idealmente deberían determinarse por la mañana y en el tercio medio del ciclo menstrual, pero esta recomendación hace la práctica clínica extremadamente difícil.

Aunque los adenomas hipofisarios son una causa rara de disfunción sexual, se debería tenerlos presentes, debido a que son una causa reversible de disfunción sexual y pueden poner en peligro la vida de la paciente.

## EDUCACIÓN DE LA PACIENTE Y SU PAREJA

La educación de la paciente y su pareja es un componente crítico en el diagnóstico de la disfunción sexual femenina. Los resultados de la historia clínica, la ex-

ploración física, los exámenes complementarios y la necesidad de realizar estudios diagnósticos adicionales deberían revisarse con detalle, con la paciente y su pareja y, en caso de estar indicado, se debería referirlos al especialista que se considerase necesario. La educación de la paciente y su pareja no sólo facilita la comunicación médico-paciente, sino que también mejora la capacidad de la paciente de aceptar y llevar el tratamiento.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECIALIZADAS

Las modalidades diagnósticas, como la ecografía dúplex Doppler, la temperatura vaginal y clitoridiana, la prueba de sensibilidad vibratoria y la arteriografía selectiva pudenda, mejoran el conocimiento del médico y la paciente acerca de los mecanismos fisiopatológicos que pueden causar el trastorno, pero sus desventajas como el elevado coste, la invasividad, los riesgos asociados y las complicaciones y la falta de conducta diagnóstica protocolizada limitan el uso de pruebas especializadas. Los umbrales de sensibilidad térmica (frío/calor) y la sensibilidad vibratoria en vagina y clitoris pueden medirse con el Thermal Sensory Analyzer/Vibratory Sensory Analyzer System (TSA-3000 y VSA-3000; Medoc, Israel) y compararse con pruebas disponibles normalmente, lo que permite una evaluación cuantitativa neurológica de los genitales femeninos<sup>34</sup>. Esta herramienta diagnóstica no invasiva ha demostrado ser útil en el tratamiento de mujeres con DSF.

Las pruebas vasculares no invasivas de mujeres con disfunción sexual se han descrito por algunos investigadores. Éstas incluyen: fotopletismografía vaginal y ecografía genital dúplex Doppler. La fotopletismografía vaginal, que es la técnica de prueba vascular más utilizada, mide la congestión de la mucosa y los volúmenes de sangre vaginal, lo que aporta datos cuantitativos de la extensión de la congestión vaginal<sup>31-34</sup>. Las mayores ventajas de esta herramienta diagnóstica son que aporta unidades de medida arbitrarias, más que absolutas, y además puede identificar artefactos de movimiento.

El papel de la ecografía dúplex Doppler en el tratamiento de mujeres con disfunción sexual aún debe determinarse. Aunque algunos investigadores han reportado pequeñas series de pacientes con ecografía dúplex Doppler antes y después de estimulación (visual y vibratoria) como una herramienta diagnóstica en pacientes con DSF, no existe una técnica ultrasonográfica estandarizada para optimizar la información diagnóstica. Nosotros obtuvimos sistemáticamente datos hemodinámicos y volumétricos antes y después de estimulación sexual audiovisual, colocan-

do un transductor de pequeñas partes de 11 MHz al lado del clítoris. El diámetro de la túnica clitoridiana es medido desde la túnica albugínea medial del cuerpo a través del *septum* a la túnica albugínea lateral del cuerpo contralateral. El ángulo de la túnica albugínea formado por el ligamento suspensorio es el punto de referencia ecográfico utilizado para las medidas volumétricas. Manteniendo este punto de referencia ecográfico, el transductor es "barrido" lateralmente para evaluar una estructura hipoecoica, poco definida, de forma cónica, que es el cuerpo esponjoso, que posee una túnica delgada, ocasionalmente visualizada, cuyo diámetro debe ser medido. Los datos hemodinámicos (pico sistólico, fin de la diástole e índice de resistencia) del cuerpo esponjoso y las arterias cavernosas deben ser medidos. Hemos observado que el aumento de diámetro en clítoris y cuerpo esponjoso antes y después de la excitación están directamente relacionados con un aumento de la velocidad del fin de la diástole pre y postexcitación de esas mismas estructuras, lo que nos sugiere que los valores de la velocidad del fin de la diástole tienen una implicación fisiológica importante como un indicador directo de la congestión genital. Una de las limitaciones del uso sistemático de la ecografía es la ausencia del uso estandarizado de agentes tópicos vasoactivos para optimizar la relajación del músculo liso genital. Algunos investigadores están realizando ecografías dúplex Doppler genitales antes y después de estimulación sexual audiovisual, en combinación con aplicación tópica de alprostadil al 2%, con datos hemodinámicos y volumétricos más consistentes<sup>35,36</sup>.

## INDICACIONES PARA REFERENCIA

Los médicos con un entrenamiento apropiado en medicina sexual deberían tratar a la mayoría de las pacientes con DSF. Sin embargo, existen varias indicaciones para derivar a estas pacientes a otros especialistas:

1. Pacientes jóvenes con historia de traumatismo pelviano o perineal.
2. Pacientes con anorgasmia debida a neuropatía traumática pudenda o histerectomía.
3. Pacientes con dolor genital debido a neuromas, adenitis vestibular, síndrome de dolor miofascial, etc.
4. Pacientes con aneurisma aórtico o enfermedad discal lumbar que requieran de cirugía vascular o neurocirugía.
5. Pacientes con endocrinopatías complicadas.
6. Pacientes con enfermedades psiquiátricas o alteraciones psicosexuales complicadas (p. ej., depresión pertinaz, transexualidad).

7. Solicitud de evaluación especializada por parte de la paciente o del médico.

8. Motivos medicolegales (enfermedades ocupacionales o iatrogenia).

## CAUSAS REVERSIBLES

Los profesionales de la salud debemos modificar las causas reversibles de DSF, como la de etiología psicógena, los trastornos hormonales, la hiperprolactinemia, la relacionada con medicamentos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), disfunción sexual neurógena o vascular secundaria a traumatismo perineal y anorgasmia debida a neuropatía pudenda.

## Esteroides sexuales

El papel de los esteroides sexuales en la función reproductora se ha investigado extensamente, y el uso de hormonas sexuales y sus análogos ha contribuido significativamente al tratamiento clínico de mujeres con infertilidad. Sin embargo, el papel de los esteroides sexuales en la regulación de la respuesta vaginal durante la excitación sexual ha sido poco investigado. En el presente, no existe una norma para el tratamiento farmacológico con hormonas sexuales o sus análogos de las mujeres con disfunción sexual. Bachmann et al<sup>37</sup> describieron que la deficiencia de estrógenos asociada con la menopausia provoca una pérdida de colágeno y de tejido adiposo en la vulva, una maduración atenuada de las células epiteliales vaginales, un adelgazamiento y una pérdida de elasticidad de la pared vaginal con pérdida de pliegues, sangrado y ulceración del epitelio vaginal después de traumatismos menores, un inicio tardío de la lubricación vaginal con la estimulación sexual, y un aumento del pH vaginal, lo que lleva a una vulnerabilidad aumentada a los patógenos urogenitales y a la flora bacteriana habitual<sup>37</sup>. Sarrel<sup>38-40</sup> reportó que las mujeres con valores de estradiol plasmático menores que 50 pg/ml se quejaban significativamente con más frecuencia de sequedad vaginal, aumento de la frecuencia y la intensidad de dispareunia y ardor, en comparación con las mujeres que tenían valores de estradiol de más de 50 pg/ml<sup>38-40</sup>. Algunos investigadores han demostrado que el tratamiento con estradiol aumenta el flujo sanguíneo vaginal y la lubricación, mejora los índices de maduración epitelial, normaliza el pH vaginal y previene la atrofia vaginal<sup>38,41,42</sup>.

La insuficiencia de andrógenos en mujeres adecuadamente estrogenizadas también está asociada a DSF<sup>39,43-45</sup>. La terapia sustitutiva con andrógenos en mujeres con disfunción sexual está asociada con cambios en los genitales externos, como el aumento de la sensibilidad, la

congestión y la hipertrofia del clítoris y la hiperemia vulvar<sup>46-48</sup>. El grupo de Schreiner-Engel et al ha descrito que las mujeres con valores más elevados de testosterona tuvieron cifras significativamente mayores de flujo sanguíneo vaginal tras la estimulación erótica, comparadas con aquellas con valores de testosterona más bajos<sup>49,50</sup>. La administración exógena de andrógenos ha resultado en un aumento significativo en recuentos subjetivos de excitación sexual en mujeres posmenopáusicas<sup>51</sup>. En mujeres ooforectomizadas tratadas con testosterona, las que tuvieron un ratio más elevado de testosterona unida a SHBG consiguieron una excitación sexual más marcada<sup>43</sup>. Shifren et al<sup>52</sup> demostraron que la testosterona transdérmica mejoró la función sexual y la sensación de bienestar psicológico en mujeres que habían sido sometidas a histerectomía y ooforectomía. Arlt et al<sup>53</sup> pusieron de manifiesto que el tratamiento de mujeres con diagnóstico de insuficiencia adrenal con DHEA mejoró el bienestar global y la función sexual. Munárriz et al<sup>54</sup> demostraron que la terapia sustitutiva androgénica con DHEA en mujeres con disfunción sexual e insuficiencia androgénica disminuyó significativamente el malestar sexual, mejoró significativamente la función sexual valorada en los apartados de deseo, excitación, lubricación, satisfacción y orgasmo, y normalizó los valores plasmáticos de andrógenos a cifras dentro del rango fisiológico<sup>54</sup>.

### Hiperprolactinemia

El tratamiento de la hiperprolactinemia en mujeres con disfunción sexual consiste en: *a*) la omisión de la medicación causante de hiperprolactinemia (p. ej., estrógenos, alfa-metildopa); *b*) la administración de bromocriptina, y *c*) la exéresis quirúrgica o el tratamiento médico de tumores hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas).

### Iatrogénicas

Los agentes psicotrópicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los neurolépticos y los antipsicóticos, están asociados con DSF. Además, los agonistas, la luliberina (LH-RH) y los antiandrógenos, usados con frecuencia en el tratamiento de la endometriosis, la infertilidad y los leiomiomas uterinos, están también asociados con DSF.

### Psicógenas

Las pacientes con comportamientos destructivos, alcoholismo, tabaquismo y uso de drogas recreativas deberían ser aconsejadas, debido al papel etiológico potencial de estos factores en la DSF.

### Dolor genital

Es una condición muy prevalente (14%). Se trata de una situación incapacitante asociada con niveles elevados de ansiedad y calidad de vida deteriorada para la paciente. Los neuromas genitales y las adenitis vestibulares pueden tratarse con éxito con la exéresis del área afectada.

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Los tratamientos de primera línea, caracterizados por la facilidad de administración, la reversibilidad, la no invasividad y el bajo coste, incluyen agentes erectogénicos (p. ej., sildenafil, apomorfina, fentolamina oral), mecanismos de erección por vacío y terapia psicosexual o de pareja.

### Agentes vasoactivos por vía oral

La introducción del sildenafil en 1998 revolucionó el tratamiento de los varones con disfunción eréctil<sup>38</sup> y estimuló a las mujeres con disfunción sexual a solicitar atención médica. Este inhibidor de la PDE5 bloquea la hidrólisis del GMPc, mejorando su acumulación y potenciando el efecto relajante del NO en el clítoris, a pesar de lo que su uso en mujeres no ha sido aún aprobado. El sildenafil se ha utilizado en el tratamiento de las mujeres con alteraciones de la excitación sexual con resultados variados<sup>55,56</sup>. Los estudios clínicos que evalúan la eficacia y la seguridad del medicamento en mujeres están en curso.

La fentolamina es un antagonista adrenérgico alfa 1 y 2 que disminuye el tono adrenérgico, facilita la vasocongestión y retarda la detumescencia. Un estudio piloto (dosis única de 40 mg de fentolamina por vía oral y placebo en un estudio a simple ciego, y con aumento de dosis), de 6 mujeres posmenopáusicas con falta de lubricación y alteraciones de la excitación sexual, describió un efecto leve positivo de todas las mediciones de excitación, con cambios significativos en lubricación (según la descripción de las mismas pacientes) y sensaciones placenteras en la vagina<sup>57</sup>. Rubio-Aurioles et al demostraron que los parámetros fisiológicos y las descripciones subjetivas eran significativamente diferentes de los del grupo placebo en mujeres en tratamiento sustitutivo hormonal, con 40 mg de fentolamina en solución vaginal<sup>58</sup>. Son necesarios otros estudios para evaluar el valor potencial de la fentolamina y otros agentes vasoactivos en el tratamiento de la DSF.

La apomorfina es un agonista dopaminérgico de acción central que induce erección peneana leve a moderada en varones. Su uso en mujeres es aún experimental.

En cuanto a la prostaglandina E<sub>1</sub>, la simplicidad, la no invasividad y la seguridad de la administración tópica de agentes vasoactivos son ideales para el tratamiento en mujeres con disfunción sexual. Los estudios preliminares acerca del uso de alprostadil tópico refieren buenos resultados, pero es necesaria una mayor investigación antes de que este agente pueda establecerse como medicamento de primera línea<sup>59</sup>.

### Mecanismos de vacío

En la actualidad, la terapia con EROS es el único tratamiento para mujeres con disfunción sexual aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). La terapia con EROS está diseñada para aumentar el flujo sanguíneo al clítoris, ya que facilita su congestión y mejora la estimulación sexual genital periférica. Está generalmente aceptado que la estimulación del clítoris y su congestión son aspectos importantes dentro de la respuesta de excitación sexual femenina. Se cree que la dificultad o la incapacidad para alcanzar la máxima tumescencia del clítoris pueden estar relacionadas con otros síntomas de alteraciones en la excitación sexual femenina<sup>10</sup>.

Durante su uso, el mecanismo de vacío EROS se coloca sobre el clítoris, implementando 3 grados de succión (bajo, moderado y alto). El aumento en el flujo sanguíneo del clítoris que se obtiene tras la maniobra se asocia con una mejoría de la excitación sexual, incluyendo la lubricación vaginal aumentada y la congestión labial. En mujeres con alteraciones de la excitación, el uso de EROS ha demostrado mejorar la satisfacción y la función sexual<sup>60,61</sup>.

### Terapia sexual: individual o de pareja

La terapia sexual, que trata problemas en la relación de pareja, preocupaciones acerca del desarrollo de la pareja desde el punto de vista sexual y patrones disfuncionales de comunicación, mejora, por lo general, el funcionamiento sexual. Se recomienda involucrar tanto a la paciente como a la pareja en la terapia sexual, que también está indicada y es beneficiosa en pacientes o parejas que desean reanudar su actividad sexual tras un período prolongado de abstinencia. Finalmente, la terapia sexual es efectiva en el tratamiento de las reacciones psicológicas al tratamiento médico o quirúrgico.

### TERAPIAS DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA

Por desgracia, no existen tratamientos de segunda o tercera línea disponibles para el tratamiento de mujeres con disfunción sexual.

### CONCLUSIONES

A pesar de la alta prevalencia de la DSF, los estudios acerca de la anatomía, la fisiología y la fisiopatología de la función y la disfunción sexual femenina son limitados. Una evaluación multidisciplinaria psicológica y médica, además de la educación continua de la paciente y su pareja, con una modificación de las causas reversibles y la farmacoterapia individualizada, está ampliamente recomendada.

### Bibliografía

1. Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in normal couples. *N Engl J Med* 1978;299:111-5.
2. Spector I, Carey M. Incidence and prevalence of the sexual dysfunction: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990;19:389-408.
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
4. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163:888-93.
5. O'Connell H, Hutson J, Anderson C, Plenter R. Anatomic relationship between urethra and clitoris. *J Urol* 1998;159:1892-7.
6. Palle C, Bredkjaer HE, Ottesen B, Fahrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide and human vaginal blood flow: comparison between transvaginal and intravenous administration. *J Clin Exp Pharm Physiol* 1990;17:61-8.
7. Giuliano F, Allard J, Compaigne S, Alexandre L, Droupy S, Bernabe J. Vaginal physiological changes in a model of arousal in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R140-9.
8. Min K, O'Connell L, Munarriz R, Huang YH, Choi S, Kim NN, et al. Sex Steroid Hormone Modulation of vaginal hemodynamics in the female rabbit model. *Female Sexual Function Forum*, 2001.
9. Min K, Munarriz R, Kim NN, Choi S, O'Connell L, Goldstein I, et al. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model. *J Sex Marital Ther* 2003;29(Suppl 1):77-84.
10. Park K, Goldstein I, Andry C, Siroky M, Krane RJ, Azadzoi K. Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res* 1997;9:27-30.
11. 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 Impot Res* 2001;13:116-24.
12. Vachon P, Simmerman N, Zahran AR, Carrier S. Increases in clitoral and vaginal blood flow following clitoral and pelvic plexus nerve stimulations in the female rat. *Int J Impot Res* 2000;12:53-7.
13. Min K, Munarriz R, Berman J, Kim N, Goldstein I, Traish AM, et al. Hemodynamic evaluation of the female sexual arousal response in an animal model. *J Sex Marital Ther* 2001;27:557-65.
14. Min K, Kim NN, McAuley I, Stankowicz M, Goldstein I, Traish AM. Sildenafil augments pelvic nerve-mediated female genital arousal in the anesthetized rabbit. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 3):S32-9.
15. Tarcan T, Siroky MB, Park K, Goldstein I, Azadzoi KM. Systemic administration of apomorphine improves the hemodynamic mechanism of clitoral and vaginal engorgement in the rabbit. *Int J Impot Res* 2000;12:235-40.
16. Celtek S, Moncada S. Nitrogenic neurotransmission mediates the non-adrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1998;125:1627-9.

17. Vemulapalli S, Kurowski S. Sildenafil relaxes rabbit clitoral corpus cavernosum. *Life Sci* 2000;67:23-9.
18. Ziessen T, Moncada S, Celtek S. Characterization of the non-nitric oxide relaxation responses in the rabbit vaginal wall. *Br J Pharmacol* 2002;135:546-54.
19. Levin RJ. VIP, vagina, clitoral and periurethral glands-an update on human female genital arousal. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98:61-9.
20. Ottesen B, Ulrichsen H, Fahrenkrug J, Larsen JJ, Wagner G, Schierup L, et al. Vasoactive intestinal polypeptide and the female genital tract: relationship to reproductive phase and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982;43:414-20.
21. Ottesen B. Vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter in the female genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:208-24.
22. Ottesen B, Pedersen B, Nielsen J, Dalgaard D, Wagner G, Fahrenkrug J. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) provokes vaginal lubrication in normal women. *Peptides* 1987;8:797-800.
23. Palle C, Bredkjaer HE, Ottesen B, Fahrenkrug J. Vasoactive Intestinal Polypeptide and human vaginal blood flow: comparison between transvaginal and intravenous administration. *J Clin Exp Pharm Physiol* 1990;17:61-8.
24. Meston CM, Heiman JR. Ephedrine-activated physiological sexual arousal in women. *Arch Gen Psych* 1998;55:652-6.
25. Meston CM, Gorzalka BB, Wright JM. Inhibition of subjective and physiological sexual arousal in women by clonidine. *Psychosom Med* 1997;59:399-407.
26. Riley AJ, Riley EJ. The effect of labetalol and propranolol on pressure response to sexual arousal in women. *Br J Pharmacol* 1981;12:341-4.
27. Min K, Munárriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on vaginal nitric oxide synthase activity and smooth muscle contractility. *Female Sexual Function Forum*, 2001.
28. Park K, Moreland RB, Atala A, et al. Characterization of phosphodiesterase activity in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:612-7.
29. Traish AM, Moreland RB, Huang YH, Kim NN, Berman J, Goldstein I. Development of human and rabbit vaginal smooth muscle cultures: effects of vasoactive agents on intracellular levels of cyclic nucleotides. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999;2:131-7.
30. Berman JR, McCarthy MM, Kyprianou N. Effects of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina. *Urology* 1998;51:650-6.
31. Al-Hijji J, Larsson B, Batra S. Nitric oxide synthase in the rabbit uterus and vagina: hormonal regulation and functional significance. *Biol Reprod* 2000;62:1387-92.
32. Batra S, Al-Hijji J. Characterization of NOS activity in the rabbit uterus and vagina: down regulation by estrogen. *Life Sci* 1998;62:2093-100.
33. Traish AM, Kim NN, Min K, Munárriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital arousal: receptor expression, structure and function. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl 4):11-8.
34. Vardi Y, Gruenwald I, Sprecher E, Gertman I, Yarnitsky D. Normative values for female genital sensation. *Urology* 2000;56:1035-40.
35. Becher E, Bechara A, Casabe A. Clitoral haemodynamic changes after a topical application of alprostadil. *J Sex Marital Ther* 2001;27:405-10.
36. Bechara A, Bertolino M, Casabe A, Munárriz R, Goldstein I, Morin A, et al. 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.
37. Bachmann GA, Ebert GA, Burd ID. Vulvovaginal complaints. En: De Lobo RA, editor. *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 195-201.
38. Sarrel PM. Sexuality in the middle years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:49-62.
39. Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res* 1998;10(Suppl 2):S91-3.
40. Sarrel PM. Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9(Suppl 1):S25-32.
41. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445-8.
42. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-79.
43. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985;47:339-51.
44. Davis SR, Burger HG. The rationale for physiological testosterone replacement in women. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:391-405.
45. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-5.
46. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, Lesnick TG, Webb MJ, Podratz KC, et al. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1325-30.
47. Carter AC, Cohen EJ, Shorr E. The use of androgens in women. *Vitamins & Hormones* 1947;5:317-91.
48. Salmon U. Rationale for androgen therapy in gynecology. *J Clin Endocrinol* 1941;1:162-79.
49. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H, White D. Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1981;43:199-214.
50. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, White D, Ghizzani A. Low sexual desire in women: the role of reproductive hormones. *Horm Behav* 1989;23:221-34.
51. Hackbert L, Heiman JR. Acute dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on sexual arousal in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:155-62.
52. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-8.
53. Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency-pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. *Endocr Res* 2000;26:505-11.
54. Munárriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, et al. Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results. *J Sex Marital Ther* 2002;28(Suppl 1):165-73.
55. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual disorder treated with sildenafil: a double blind, cross over, placebo controlled study. *BJOG* 2001;108:623-8.
56. Kaplan SA, Reis RB, Kohn JJ, Ikeguchi EF, Laor E, Te AE, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999;53:481-3.
57. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999;25:137-44.
58. Rubio-Aurioles E, López M, Lipezker M, Lara C, Ramírez A, Rampazzo C, et al. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002;28(Suppl 1):205-15.
59. Islam A, Mitchel J, Rosen R, Phillips N, Ayers C, Ferguson D, et al. Topical alprostadil in the treatment of female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 2001;27:531-40.
60. 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;27:435-41.
61. Wilson SK, Delk JR 2nd, Billups KL. Treating symptoms of female sexual arousal disorder with the eros-clitoral therapy device. *J Gend Specif Med* 2001;4:54-8.