

REVISIONES

Abordaje clínico de las disfunciones sexuales femeninas: perspectiva orgánica

Manuel Mas^{a,c} y Delia Báez^{b,c}

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife.

^bDepartamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife.

^cCÉSEX. Tenerife. España.

RESUMEN

La definición exacta de disfunción sexual femenina (DSF) es objeto de polémica, aunque se admite que es relativamente frecuente. El carácter multidimensional y contextual de la expresión de la sexualidad femenina se reconoce ahora universalmente, así como que debe tenerse en cuenta en el abordaje clínico de sus problemas. Igualmente, se acepta que depende de un soporte biológico susceptible de ser alterado por varias clases de problemas médicos (como enfermedades, tratamientos o secuelas) que pueden afectar gravemente al funcionamiento sexual. Su corrección con intervenciones adecuadas puede restaurar la función sexual. Los únicos fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de las DSF son los preparados hormonales usados esencialmente para la menopausia. Los estrógenos se muestran muy eficaces en la corrección de la atrofia urogenital típica de la menopausia y la sintomatología sexual asociada (dificultad de lubricación, dispareunia), su influencia principal en el deseo sexual es probablemente indirecta. Se dispone de varios preparados estrogénicos para su administración sistémica o vaginal. A los andrógenos se les reconoce un papel promotor del deseo/apetito sexual en varones y mujeres. Un preparado de testosterona transdérmica ha sido recientemente aprobado por la EMEA para uso en mujeres ovariectomizadas y tratadas con estrógenos que presenten déficit de deseo. La tibolona, un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, gestagénicas y androgénicas tejido-selectivas, se usa desde hace tiempo para el tratamiento de síntomas menopáusicos; se ha mostrado efectiva para paliar la atrofia urogenital y restaurar diversos índices de función y satisfacción sexual. Varios agentes no hormonales, usados inicialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil del varón, se han probado también con resultados prometedores en estudios controlados en mujeres con disfunción sexual. Entre ellos se encuentran un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, el sildenafilo, la apomorfina SL, un análogo de melanocortina, y la prostaglandina E1 (alprostadil), de aplicación tópica.

Palabras clave: Disfunción sexual femenina. Estrógenos. Andrógenos. Fármacos vasoactivos.

ABSTRACT

Clinical management of female sexual dysfunctions. The organic perspective

What should be really categorized as female sexual dysfunction (FSD) is under debate, although there is agreement in its relatively high prevalence. The multidimensional and contextual nature of female sexual expression is also acknowledged, and that must be kept in mind when addressing FSD. It is also recognized that it relies on a biological support which can deteriorate by several medical problems (as diseases, treatments, or scars), thus resulting in an impaired sexual function. The only drugs currently approved for the specific treatment of FSD are the hormonal preparations prescribed for menopausal symptoms. Estrogens have proved highly effective in reversing urogenital atrophy and its sexual symptoms (vaginal dryness, dyspareunia) whereas their main influence on sexual desire is likely indirect. Several estrogenic preparations to be given by either systemic or vaginal routes are available. Androgens are now regarded as having an important role for fostering sexual appetite/desire in men and women. A transdermal testosterone preparation has been recently approved by the EMEA for the treatment of oophorectomized, estrogenized women complaining of lack of sexual desire. Tibolone, a synthetic steroid with tissue selective estrogenic, progestogenic, and androgenic effects, has long been used in Europe for the treatment of menopausal symptoms. It has proved effective for relieving urogenital atrophy and improving various indices of sexual function and satisfaction. Several non-hormonal preparations, primarily used for treating male erectile dysfunction, are showing promising results in controlled studies in women with sexual difficulties, especially in arousal problems. They include the 5 phosphodiesterase inhibitor sildenafil, apomorphin SL, a melanocortin analogue, and topical prostaglandin E1 (alprostadil).

Key words: Female sexual dysfunction. Estrogens. Androgens. Vasoactive drugs.

Correspondencia: Dr. M. Mas.

Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología.

Campus Ciencias de la Salud. 38071 La Laguna. Tenerife. España.

Correo electrónico: mmas@ull.es

INTRODUCCIÓN

La expresión de la sexualidad femenina es multidimensional y altamente contextual, y se ve influida por una amplia gama de factores socioculturales, cognitivos, afectivos, de relación, intrapsíquicos, etc. Todos ellos deben tenerse en cuenta para la comprensión de sus problemas, desde una perspectiva integral (tabla 1), lo que ahora se considera fundamental para poder proporcionar una ayuda efectiva. También tiene un evidente soporte biológico, un sistema fisiológico para la producción de una respuesta sexual (RS) satisfactoria¹ que puede verse alterado por diversas causas y mecanismos. Su deterioro puede contribuir de modo importante al desarrollo o al mantenimiento de los trastornos de la función sexual de la mujer. La identificación de estos componentes biológicos es importante, pues su corrección mediante intervenciones terapéuticas adecuadas puede contribuir eficazmente al alivio de aquéllas. En este estudio se discuten las principales causas físicas de las alteraciones del funcionamiento sexual de las mujeres y los medios disponibles para corregirlas.

La importancia del sustrato biológico de la expresión sexual femenina queda bien ilustrada por los siguientes hechos: *a)* la existencia de un componente genético en la propensión a experimentar dificultades sexuales, como la anorgasmia (tabla 2), como lo demuestran los estudios que comparan sus tasas de prevalencia entre gemelas mono y digígoticas, que indican unas tasas de heredabilidad superiores al 30% para la dificultad para llegar al orgasmo durante el coito y de un 40-50% mediante la masturbación^{2,3}, y *b)* la frecuente asociación de trastornos diversos de la función sexual con enfermedades y lesiones corporales y sus secuelas, que se discuten más adelante.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS

Lo que se entiende por disfunción sexual femenina (DSF) y la estimación que de ello se deriva de su prevalencia en los diversos estudios epidemiológicos⁴⁻⁷ ha sido, y continúa siendo, objeto de debate desde diversas perspectivas^{8,9}. Una crítica importante se refiere a la calificación como “disfunción”, como se hace en el informe de una encuesta muy citada⁴, a toda dificultad en cualquier aspecto de la manifestación de la RS ocurrida en un determinado intervalo de tiempo precedente. El hecho es que los (lamentablemente pocos) estudios que han indagado acerca de si las dificultades sexuales manifestadas por la mujer encuestada le suponían una aflicción (*distress* en la ter-

TABLA 1. Algunos problemas que pueden contribuir a la etiología o el mantenimiento de la disfunción sexual femenina

Socioculturales

Desconocimiento de la propia anatomía y fisiología sexual, prejuicios, expectativas irreales, etc.

De la relación con la pareja

Distanciamiento afectivo, resentimiento, aburrimiento, decepción, mala comunicación, terceras partes, etc.

Experiencias negativas

Abusos sexuales, relaciones insatisfactorias, etc.

Dificultades sexuales de la pareja

Incompetencia técnica, eyaculación rápida, disfunción eréctil, etc.

Intrapsíquicos

Depresión, ansiedad, estrés, fatiga, etc.

Trastornos físicos

Hormonales, metabólicos, neurológicos, cardiovasculares, etc.

minología anglosajona) han encontrado que esto sólo le ocurría a una proporción (aproximadamente la mitad) de ellas^{5,7}. Esto probablemente refleja el hecho de que en muchos casos la escasa respuesta sexual puede representar un mecanismo “adaptativo” de la mujer a una pobre relación de pareja o a otras circunstancias, más que una verdadera disfunción⁸. El criterio que de esto se deriva, y suscribimos, es que para poder hablar con propiedad de disfunción sexual, y por tanto ser de relevancia clínica, la alteración funcional debe producir aflicción o malestar a la mujer.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, la clasificación de las DSF más aceptada en la actualidad (aunque objeto de un continuo proceso de revisión y debate) por los clínicos e investigadores en este campo se resume en la tabla 3¹⁰⁻¹². Se debe insistir en que los problemas listados en ella raramente se presentan de modo discreto; por el contrario, es frecuente un alto grado de solapamiento (p. ej., dispareunia asociada a falta de excitación y/o deseo). Un aspecto destacable de las últimas revisiones de esta clasificación es el desglose pormenorizado de los trastornos de la excitación sexual, reflejo del reconocimiento del papel central de esta fase, con sus componentes fisiológico y subjetivo sintonizados adecuadamente, como encrucijada entre los distintos componentes del ciclo de la RS (véase la figura 1 del artículo de Mas¹). Se distingue, así, entre los problemas en la producción de la reacción fisiológica propia de esta fase (trastorno de excitación genital) y los del fenómeno de la excitación subjetiva, muy interconectado con el deseo sexual (de hecho, sus problemas suelen coexistir en las mismas mujeres). Esta distinción se deriva de la constatación de que, a diferencia de los varones, en las mujeres suele darse una pobre correlación entre la magnitud de sensación subjetiva de excitación sexual y las respuestas de vasocongestión genital características de esta fase¹³. Esto explica la observación de que

TABLA 2. Estudios sobre concordancia de la dificultad para alcanzar el orgasmo en gemelas

País	Pares de gemelas		Heredabilidad calculada (%)		Referencia
	Monocigóticas	Dicigóticas	En coito	En masturbación	
Reino Unido	683	714	34	45	2
Australia	667	377	31	51	3

TABLA 3. Definición y clasificación de las disfunciones sexuales femeninas¹⁰⁻¹²*Trastornos del deseo*

Trastorno del deseo/interés sexual: ausencia o disminución de sentimientos de interés sexual, fantasías sexuales y/o ganas de responder a estímulos sexuales

Trastornos de la excitación sexual

Trastorno de la excitación sexual subjetiva: ausencia o marcada disminución de los sentimientos de excitación y placer sexual ante cualquier tipo de estimulación, aunque hay respuesta de lubricación vaginal e ingurgitación vulvar

Trastorno de la excitación sexual genital: ausencia o marcada disminución de la respuesta de lubricación vaginal e ingurgitación vulvar a cualquier tipo de estimulación, y disminución de las sensaciones genitales, aunque hay sentimientos de excitación sexual subjetiva

Trastorno combinado de la excitación sexual: asociación de déficit de excitación subjetiva y de la reacción de excitación genital

Trastorno de excitación sexual persistente: excitación genital (cosquilleo, pulsaciones, etc.) no deseada y usualmente molesta, en ausencia de interés sexual. No se resuelve mediante orgasmos y puede durar días

Trastornos del orgasmo

Trastorno orgásmico: dificultad, retraso o ausencia de la obtención del orgasmo, aun con una excitación sexual marcada, en respuesta a cualquier tipo de estimulación

Trastornos dolorosos

Dispareunia: dolor genital asociado a la penetración vaginal

Vaginismo: dificultad de la mujer para permitir la penetración en la vagina de un pene, dedo o cualquier otro objeto, aun cuando pueda desear hacerlo. Suele acompañarse de evitación fóbica y miedo a sentir dolor durante la experiencia y espasmo involuntario de la musculatura pélvica. Se deben excluir, y tratar, causas estructurales y otras anomalías físicas

Otros

Trastorno de aversión sexual: gran ansiedad o repugnancia ante la anticipación de intentar o tener cualquier tipo de actividad sexual

Estos trastornos son persistentes o recurrentes y causan malestar o aflicción a la mujer afectada. Se debe resaltar el hecho de que no suelen presentarse de modo aislado, y es corriente un alto grado de solapamiento entre ellos.

agentes vasoactivos que aumentan eficientemente el flujo sanguíneo vaginal y clitoridiano en muchos casos no influyan sustancialmente en la satisfacción proporcionada por la experiencia sexual realizada bajo sus efectos (véase más adelante).

PROBLEMAS MÉDICOS QUE PUEDEN AFECTAR A LA FUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Son muchas las enfermedades y las secuelas que pueden generar, contribuir a mantener o agravar los trastornos de la función sexual femenina (véanse Mas¹⁴, Berman et al¹⁵, Salonia et al¹⁶, Davis et al¹⁷ y Nappi et al¹⁸ para una revisión del tema). En la tabla 4 se resumen algunos de las más frecuentes. Su posible concurrencia debe tenerse en cuenta en la evaluación clínica de la paciente que consulta por dificultades sexuales, junto con la indispensable valoración de factores psicológicos y de relación. De hecho, al igual que ocurre con la del varón, la DSF puede representar un “síntoma centinela” de enfermedades orgánicas subyacentes. Estos trastornos pueden afectar directamente al sistema de respuesta sexual, como muchas afecciones

de los órganos genitales, de su inervación o de otras señales reguladoras de éste, como las hormonas sexuales. Otras veces operan de modo más inespecífico, al producir problemas, como fatiga (cardiopatía), dolor y limitación de movimientos (artritis), deterioro de la imagen corporal o vergüenza (hiperandrogenismo, mastectomía, ostomías, incontinencia).

La corrección de estos trastornos lleva con frecuencia al alivio de las dificultades sexuales asociadas. Véan algunos ejemplos documentados: las mujeres que habían recibido un transplante renal refirieron menos problemas sexuales que las que aún se encontraban en hemodiálisis o en diálisis peritoneal¹⁹; el tratamiento efectivo de la vestibulitis vulvar con capsaicina tópica mejoró la dispareunia acompañante²⁰; la corrección de la incontinencia urinaria mediante estimulación eléctrica transvaginal²¹ o por tratamiento con oxibutinina, un antagonista colinérgico²² (en el síndrome de vejiga hiperactiva) mejoró también la función sexual; el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico con metformina, que corrigió diversos parámetros metabólicos y hormonales incluido el hiperandrogenismo, mejoró la frecuencia de relaciones y la satisfacción sexuales²³.

TABLA 4. Problemas médicos que pueden producir o agravar las disfunciones sexuales femeninas¹⁴⁻¹⁷

<i>Trastornos médicos</i>	
Psiquiátricos	Depresión y antidepresivos Ansiedad y tranquilizantes Antipsicóticos Trastornos alimentarios (anorexia, bulimia) Alcoholismo, sustancias de abuso
Neurológicos	Accidentes cerebrovasculares Medicación anticonvulsiva Esclerosis múltiple
Cardiovasculares	Cardiopatías Vasculopatía periférica
Reumatólogicos	Artritis Fibromialgia
Nefrológicos	Insuficiencia renal terminal (diálisis)
Urológicos	Uretritis, cistitis Incontinencia urinaria
Ginecológicos	Menopausia Anticonceptivos orales (+/-) Insuficiencia androgénica Hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico) Hiperprolactinemia Vestibulitis vulvar Vaginitis Patología uterina (miomas, endometriosis, prolapsos)
Otros trastornos endocrinos	Diabetes Síndrome metabólico Trastornos tiroideos
<i>Secuelas traumáticas y quirúrgicas</i>	
Ginecológicas	Ovariectomía Histerectomía (+/-) Vulvectomía Episiotomía
Cirugía desfigurante	Mastectomía Ostomías
Traumatismos neurales	Lesiones meduloespiniales Traumatismos pélvicos
Mutilación genital	

La incidencia de dificultades sexuales asociadas a estos trastornos es muy variable.

La notación (+/-), junto con intervenciones como la píldora anticonceptiva o la histerectomía simple (sin ovariectomía), indica que en muchos casos (frecuentemente en la mayoría) este tratamiento mejora la experiencia sexual, aunque en algunos puede empeorarla.

A veces, los problemas sexuales pueden atribuirse fundamentalmente a efectos adversos de la medicación, lo que puede llevar al abandono del tratamiento por parte de la paciente. Un buen ejemplo lo proporcionan muchos fármacos antipsicóticos²⁴ y antidepresivos^{25,26}.

En este caso, caben varias posibilidades de acción: reducción de dosis o suspensión temporal del tratamiento (*drug holidays*). También se puede probar el cambio de fármaco a otro tipo al que se atribuya menor incidencia de efectos sexuales adversos (p. ej., olanzapina²⁷ o quetiapina²⁸, antipsicóticos “atípicos” de nueva generación), en sustitución de antipsicóticos clásicos, o bupropión (antidepresivo que parece actuar aumentando la transmisión dopamínérgica y noradrenérgica) en sustitución de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)²⁶. Otra alternativa es la adición de otros fármacos (“antídotos”) al tratamiento de base, que restaren la función sexual. Así, se han comunicado efectos positivos en mujeres con disfunción sexual asociada a la toma de ISRS con la adición de bupropión²⁹, aunque otros estudios no encontraron diferencias frente a placebo a la toma adicional con los ISRS de bupropión³⁰ ni de buspirona o amantadina³¹. Más adelante se discute el potencial a este respecto que ofrecen los fármacos vasoactivos. En todo caso, éste es un tema delicado, particularmente cuando se trata de trastornos tan potencialmente graves como psicosis o depresión, ya que las modificaciones del tratamiento pueden llevar a la presentación de síntomas de retirada, a la reaparición o exacerbación de los cuadros clínicos que lo indicaron inicialmente o a interacciones farmacológicas problemáticas. Siempre se debería hacer de acuerdo con el clínico que esté tratando a la paciente por su trastorno primario.

Otro ejemplo muy relevante de efectos sexuales adversos de una medicación, en este caso con la paradoja de que pretende precisamente facilitar la expresión sexual, lo proporcionan los anticonceptivos hormonales. La introducción de la píldora anticonceptiva en 1960 supuso un hito histórico para la expresión de la sexualidad femenina, al liberarla del miedo al embarazo no deseado. Sin embargo, una proporción importante de mujeres que toman píldoras anticonceptivas combinadas (que contienen estrógenos y gestágenos) comunican la presentación de problemas en su funcionamiento sexual, con la disminución de deseo y la sequedad vaginal como las más frecuentes³²⁻³⁴. Estas dificultades sexuales contribuyen de modo significativo a las altas tasas de abandono de este tratamiento (del 30-40% en el primer año)³³⁻³⁵, por lo demás altamente efectivo y seguro. Entre las alternativas se encuentran cambiar a una píldora que contenga sólo gestágenos, para las que se han encontrado menos efectos sexuales adversos que con las combinadas³², aunque a su vez no carece de problemas, como el sangrado intermenstrual relativamente frecuente. Otra nueva e interesante posibilidad es la sustitución de los anticonceptivos orales por la formulación hormonal

en anillo vaginal, que parece mostrar mejores efectos en la respuesta sexual^{36,37}.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LAS DISFUNCIONES SEXUALES FEMENINAS

Hasta el momento, los únicos tratamientos farmacológicos aprobados para las DSF son los de reemplazo con hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) en situaciones de déficit probado de ellas (esencialmente en la menopausia). Su empleo clínico en la DSF se discute a continuación. Para una revisión de los efectos de estas hormonas en la función sexual femenina y sus mecanismos de acción véase el artículo de Mas³⁸. Se comentarán también otras modalidades de tratamiento aún en fase de estudio.

Tratamientos hormonales

Estrógenos

Se han utilizado desde hace décadas como pilar del tratamiento de los diversos trastornos que con frecuencia acompañan a la menopausia. El reciente pánico (bastante infundado; véanse por ejemplo los artículos de Neves-e-Castro et al³⁹, Clark⁴⁰ y Klaiber et al⁴¹) desatado por los estudios HERS y WHI ha llevado en la actualidad a una importante disminución de su empleo. El tratamiento tradicional con estrógenos para los síntomas menopáusicos consiste en su administración por vía sistémica (oral, implantes o transdérmica). En mujeres hysterectomizadas se administran solos; si hay útero es preceptivo añadir un progestágeno para prevenir la hiperplasia endometrial. Estos tratamientos producen un eficaz alivio de la mayoría de los síntomas menopáusicos. Son especialmente eficaces en suprimir las alteraciones vasomotoras (sofocos, crisis de sudoración, insomnio) y psíquicas (irritabilidad), y en mejorar los patrones de sueño. Se considera probable que su efecto facilitador del apetito sexual comunicado por varios estudios se ejerza, de modo indirecto, al mejorar los citados aspectos de la calidad de vida⁴²⁻⁴⁴. Como se discute en el artículo de Mas³⁸, parece poco probable que los estrógenos circulantes tengan un efecto directo importante en el deseo sexual; esta función se atribuye ahora en mayor medida a los andrógenos.

El tratamiento con estrógenos sí tiene un claro efecto directo de corrección o prevención de la atrofia urogenital, que se estima afecta clínicamente a un 15% de las mujeres premenopáusicas y a un 10-40% de las posmenopáusicas⁴³, y de la sintomatología sexual y del tracto urinario asociadas. Las manifestaciones clínicas más comunes de la atrofia urogenital in-

cluyen disminución de la lubricación vaginal, dispareunia, prurito vaginal y diversos problemas del tracto urinario inferior, como disuria, urgencia e infecciones recurrentes. Se producen al faltar el importante efecto trófico de los estrógenos en los epitelios vaginal y uretral³⁸. Para corregir estos problemas, los estrógenos se pueden administrar por diversas vías: sistémica, local (en la vagina, en forma de cremas, tabletas o anillo de liberación lenta) o combinando ambas. Todas ellas han mostrado tener una alta eficacia⁴⁴. Una propiedad de los preparados vaginales con dosis bajas de estrógenos usados para la atrofia urogenital es que, al actuar localmente y absorberse relativamente poco a la circulación, no requieren la protección con gestágenos si hay útero; además, carecerían de los riesgos (mama, cardiovascular) imputados a la administración sistémica de estrógenos. El inconveniente es que, por la misma razón, tampoco alivian los síntomas vasomotores, cuando se administran de esta manera.

Otras medidas complementarias al tratamiento estrogénico, o alternativas a éste, cuando está contraindicado o no se desea recibir, que se han mostrado eficaces para prevenir o tratar los problemas sexuales de la atrofia urogenital son el empleo de geles lubricantes de base acuosa en el coito y la práctica frecuente de éste⁴⁴.

Andrógenos

Como ya se ha señalado, a los andrógenos se les considera ahora la principal señal hormonal facilitadora de la motivación y el apetito sexual, en varones y mujeres^{38,42}, mientras que el tratamiento convencional de sustitución hormonal en la menopausia con estrógenos (y gestágenos, si hay útero) resulta muy eficaz en la prevención o tratamiento de la atrofia urogenital y sus síntomas; sus efectos en el deseo sexual son más conflictivos. Muchas mujeres, particularmente con menopausia quirúrgica, que reciben terapia de sustitución con estrógenos refieren que, aunque mejoran sus síntomas vasomotores y urogenitales, siguen teniendo un bajo nivel de deseo sexual. También se observa en bastantes mujeres con menopausia quirúrgica o natural que el tratamiento con estrógenos, y en su caso gestágenos, aumenta inicialmente el interés sexual, pero éste se reduce al cabo de unos meses. Probablemente, la mejoría inicial represente una consecuencia indirecta del alivio de los molestos síntomas vasomotores⁴².

Esto ha llevado a estudiar, a lo largo de varias décadas, diversas formas de tratamiento con andrógenos a mujeres, particularmente en la menopausia quirúrgica, con resultados positivos en el deseo sexual, aunque por lo general con problemas de dosificación y farmacocinética (véase Mas³⁸ para una discusión de

estos estudios). Esto ha llevado a buscar la optimización de las formas de administración. Como resultado, ya existe un preparado de testosterona, en forma de parche transdérmico que libera 300 µg/día (una cifra en el límite superior de la producción diaria estimada en una mujer joven³⁸), aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, para su comercialización (<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/intrinsa/intrinsa.htm>), para usarse en el “tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres ovariectomizadas e hysterectomizadas, que reciben terapia estrogénica concomitante”. Su comercialización en España parece inminente. Su eficacia frente a placebo en estimular el deseo y el placer sexual quedó demostrada en estudios en que se administraron dichos preparados durante un año a más de 1.000 mujeres^{45,46}, resultados concordantes con otros estudios controlados que utilizaron una forma de administración similar⁴⁷⁻⁴⁹. Los efectos adversos indicativos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, etc.) parecen ser escasos y no superiores a los observados con placebo. No obstante, se carece, por ahora, de datos acerca de una posible toxicidad a largo plazo (más de 1 año).

El mismo tipo de preparación se ha ensayado con éxito en mujeres con menopausia natural⁵⁰, lo que sugiere una nueva posibilidad terapéutica de gran interés potencial. Sin embargo, el tratamiento con andrógenos a mujeres que conservan los ovarios es más polémico. Ciertamente, se conocen varias posibles causas de insuficiencia androgénica en la mujer (tabla 5), además de la ovariectomía, que se podrían beneficiar del tratamiento con testosterona. Cuando el déficit androgénico sea atribuible al fallo de la corteza adrenal, parece más lógico tratarlo con dehidroepiandrosterona (DHEA), su principal secreción androgénica (en realidad, se trata de un precursor de la formación periférica de andrógenos³⁸), lo que en algunos estudios controlados ha mostrado efectos positivos en la función sexual de mujeres con insuficiencia adrenal⁵¹. Lamentablemente, esta sustancia no se encuentra disponible como medicamento, sino solamente como “suplemento nutricional” (en algunos países y en internet), con justificada incertidumbre en cuanto a la fiabilidad de su dosificación⁵².

Por otra parte, se ha propuesto un “síndrome de insuficiencia androgénica femenina”, susceptible de tratamiento con andrógenos. Se caracterizaría por: *a) síntomas*: disminución de la libido, receptividad y placer sexual, fatiga persistente y disminución de la sensación de bienestar o ánimo disfórico; *b) signos*: pérdida de vello púbico, disminución de la masa muscular, osteopenia/osteoporosis, y *c) hallazgos de laboratorio*: valores plasmáticos de estrógenos normales (endóge-

TABLA 5. Causas de insuficiencia androgénica

Ovárica: ovariectomía, quimioterapia, radioterapia pélvica, fallo ovárico prematuro, síndrome de Turner
Adrenal: insuficiencia adrenal, adrenalectomía
Hipotálamo-hipofisaria: hipopituitarismo
Inducida por fármacos: corticoides, antiandrógenos, anticonceptivos orales, reemplazo con estrógenos orales
Idiopática

nos o mantenidos con terapia de reemplazo) y valores de testosterona libre en el cuartil inferior de la población normal^{53,54}. Sin embargo, tal concepto, y los criterios en que se basa, ha sido criticado por varios motivos, desde la inespecificidad de los síntomas que se le atribuyen, compatibles por ejemplo con un cuadro de depresión, o la dificultad técnica que representa la medición fiable de descensos de testosterona libre plasmática en las mujeres, pues sus valores considerados normales se encuentran en los límites de detección de la técnicas analíticas comúnmente disponibles^{51,55}. El debate continúa abierto.

Tibolona

Es un esteroide sintético de administración oral que viene usándose desde hace unos 20 años en Europa, Australia y Asia, para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en mujeres con más de 1 año de amenorrea (para evitar el eventual sangrado uterino). Actúa mediante diversos metabolitos, de modo selectivo en diferentes tejidos, uniéndose a receptores estrogénicos (en la vagina, el hueso y probablemente el cerebro), de progesterona (en el útero, por lo que evita la hiperplasia endometrial) y androgénicos (probablemente el cerebro). Además, a diferencia de los estrógenos orales, disminuye los valores circulantes de SHBG, con lo que aumenta los de testosterona libre⁵⁶. Ha demostrado tener una efectividad similar que la terapia convencional con estrógenos y gestágenos en el alivio de síntomas menopáusicos y preservación del hueso^{57,58}.

En lo que respecta a la función sexual, el tratamiento con tibolona ha mostrado efectos consistentemente positivos en varios aspectos de la función sexual, como el deseo o la satisfacción y la lubricación vaginal, en varios estudios en mujeres con menopausia natural⁵⁹⁻⁶² y quirúrgica⁶³. Los efectos sexuales descritos para el tratamiento con tibolona incluyen mejoras respecto a valores de partida⁵⁹, en comparación con el tratamiento convencional con estrógenos y gestágenos^{60,61} o frente a placebo⁶². Además, produce un alivio eficaz de la atrofia urogenital⁵⁸. Su perfil de efectos adversos y riesgos (patrón lipídico, coagulación, densidad mamográfica, etc.) parece bajo, en compara-

ción con el de la terapia de reemplazo hormonal convencional^{57,58}.

Otros fármacos

Si bien aún no está aprobado por autoridades sanitarias su empleo en mujeres para tratar problemas de la función sexual, varios de los fármacos desarrollados para el tratamiento de las disfunciones sexuales masculinas (esencialmente, la disfunción eréctil) se están estudiando para su posible aplicación en mujeres. Se han propuesto muchos remedios, químicos y físicos, para mejorar la función sexual femenina; aquí sólo se comentan los que están sustanciados por estudios controlados.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

El espectacular éxito de esta clase de fármacos en el tratamiento de la disfunción eréctil del varón llevó a que pronto se planteara su potencial uso para tratar la DSF. Los resultados han sido variados. En general, en todos los estudios en mujeres se encuentra que el tratamiento con sildenafil (el más antiguo y estudiado) aumenta invariablemente la vasocongestión genital (objetivada mediante registros fisiológicos) en respuesta a la estimulación sexual en todo tipo de pacientes⁶⁴⁻⁶⁸, lo que no es sorprendente, dado que implican mecanismos bioquímicos esencialmente análogos a los de la erección del pene¹.

Sin embargo, sus efectos en parámetros clínicamente más relevantes, como la excitación subjetiva y el placer sexual, son más variados. Así, en los estudios en mujeres menopáusicas, el sildenafil se ha mostrado generalmente ineficaz en este aspecto^{67,69,70}. En el último de los citados estudios, realizado en mujeres con valores normalizados de estrógenos y testosterona, el tratamiento aumentó la satisfacción en las que no tenían deseo sexual hipoactivo, pero fue inefectivo cuando este problema estaba presente (aproximadamente en la mitad de las pacientes)⁷⁰.

En las mujeres premenopáusicas, se han descrito más efectos positivos del tratamiento con sildenafil en la experiencia sexual femenina. En mujeres sin problemas sexuales, la valoración subjetiva del funcionamiento sexual tras la toma a demanda de sildenafil se encontró aumentada en el primer mes de uso, aunque al cabo de un año no hubo diferencias con el placebo⁷¹. En otro estudio de laboratorio en mujeres asintomáticas, el sildenafil no afectó significativamente la percepción subjetiva de la excitación sexual inducida por estímulos eróticos, a pesar de que mostraban una respuesta objetiva de aumento del flujo sanguíneo vaginal⁶⁶. Esto refleja probablemente la ya comentada disociación que se suele dar en las mujeres, a diferencia de los varones,

entre la respuesta genital fisiológica y su percepción cognitiva¹³. En 2 estudios en mujeres premenopáusicas con trastornos de la excitación, el tratamiento con sildenafil mejoró varios índices subjetivos de la respuesta, incluida su satisfacción sexual^{65,72}.

El sildenafil se ha estudiado también, generalmente con resultados positivos, como posible tratamiento de la DSF asociada a diversas enfermedades, como diabetes⁶⁸, lesión medular⁶⁴ o esclerosis múltiple⁷³. Asimismo, suele mostrarse eficaz con "antídoto" de los efectos sexuales adversos de fármacos psicotrópicos, como los ISRS^{74,75} y benzodiacepinas⁷⁶. Todo lo anterior sugiere que los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 pueden representar una buena opción terapéutica en algunos trastornos de la función sexual femenina, aunque se requiere una mejor definición de sus indicaciones. Así, la mayor parte de los estudios en este tema se han hecho con series de sujetos generalmente pequeñas (los que alcanzan el centenar son la excepción⁷⁰) y sólo algunos de ellos^{64,66-68,70-72} han sido controlados con placebo.

Apomorfina SL

El empleo de apomorfina SL (agonista de receptores dopaminérgicos D1/D2) se ha usado en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Los resultados clínicos fueron generalmente decepcionantes, lo que no es sorprendente. La investigación en animales demuestra que el principal efecto sexual de la apomorfina es estimular la motivación sexual, al menos en el macho^{77,78}. Si, como es probable, tiene también este efecto en el humano, parece una cruel paradoja que se trate a un varón que quiere tener relaciones sexuales pero le falla la respuesta eréctil en su pene con un fármaco que, sin resolver este problema, le aumente aún más el deseo sexual.

En relación con la DSF, parece que el estudio de los posibles efectos beneficiosos de este fármaco está siguiendo un planteamiento más lógico. Así, se ha tratado con apomorfina SL (2 o 3 mg) en 2 modalidades consecutivas, primero a demanda y, en los casos que no respondieron, a diario durante 3 semanas, o placebo con cruce de tratamientos, a mujeres premenopáusicas afectadas de deseo sexual hipoactivo y trastorno de la excitación (n = 62). El tratamiento con apomorfina SL aumentó significativamente la frecuencia de orgasmo y satisfacción frente a placebo⁷⁹.

En otra serie de mujeres premenopáusicas con anorgasmia (n = 24) se estudió en el laboratorio su apreciación subjetiva de la excitación sexual y el cambio de flujo sanguíneo en el clítoris, mediante ultrasonografía Doppler, en respuesta a su estimulación vibratoria. Los sujetos recibieron de modo cruzado apomorfina SL y placebo. El tratamiento con el fár-

maco produjo mayores aumentos de vasodilatación del clítoris y de sensación de excitación y lubricación⁸⁰. Estos estudios sugieren que los agonistas dopamínergicos (probablemente sean mejores otros más modernos y selectivos que la apomorfina) pueden proporcionar una ayuda en los trastornos del deseo y la excitación sexual femeninas.

Análogo de melanocortina

A la hormona peptídica y probable neurotransmisor melanocortina (o α-MSH) y a alguno de sus análogos se le conocen efectos estimulantes de la actividad sexual en animales de laboratorio⁸¹ (de hecho, recuerdan a los de la apomorfina). En humanos, se está estudiando su posible empleo en la disfunción eréctil. También se han comunicado estudios preliminares en mujeres premenopáusicas con trastorno de la excitación sexual ($n = 18$) tratadas por vía intranasal con bremelanotide (o PT-141, un análogo de la melanocortina) o placebo, en dosis única, antes de la exposición a vídeos eróticos o neutros. El tratamiento con PT-141 resultó en una mayor respuesta de aumento de deseo y de vasocongestión vaginal (evaluada por fotopletismografía) que con el placebo⁸².

Prostaglandina E1

La prostaglandina E1 (alprostadil) tiene una larga tradición de empleo con éxito, mediante inyección intra cavernosa o aplicación intrauretral, en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Dada su alta eficacia en inducir relajación del músculo liso cavernoso del pene y la gran analogía con el mismo del existente en la vulva y vagina¹, no es sorprendente que se hayan estudiado también sus posibles efectos en mujeres con problemas de excitación sexual. Así, estudios de laboratorio en pacientes asintomáticas⁸³ o con trastornos del deseo y/o de la excitación sexual⁸⁴⁻⁸⁶ demostraron que la aplicación tópica de alprostadil en forma de gel o crema vaginal aumentaba el flujo sanguíneo en el clítoris^{83,84} y la excitación subjetiva en respuesta la estimulación visual erótica^{85,86}. En un estudio multicéntrico controlado en 94 mujeres con trastorno de la excitación sexual, se encontró que la aplicación en la vulva antes del coito de distintas dosis de una crema de alprostadil aumentaba varios índices de la respuesta sexual con respecto al valor basal, aunque por lo general no significativamente más que el placebo⁸⁷.

En definitiva, parece que aun cuando se detecta un fuerte efecto del placebo, lo que es por otra parte habitual en todos los campos de la medicina sexual⁸⁸, las diversas modalidades de tratamiento comentadas anteriormente ofrecen nuevas e interesantes posibilidades para un más eficaz abordaje terapéutico de las disfunciones sexuales femeninas.

Bibliografía

- Mas M. Fisiología de la respuesta sexual femenina: Actualización. *Rev Int Androl.* 2007;5:11-21
- Dunn KM, Cherkas LF, Spector TD. Genetic influences on variation in female orgasmic function: a twin study. *Biol Lett.* 2005;1:260-3.
- Dawood K, Kirk KM, Bailey JM, Andrews PW, Martin NG. Genetic and environmental influences on the frequency of orgasm in women. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8:27-33.
- Laumann EL, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in United States: Prevalence and predictors. *JAMA.* 1999;310: 537-45.
- Bancroft J, Loftus J, Long JC. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav.* 2003;32:193-208.
- Laumann EO, Niclousi A, Glasser R, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *International J Imp Res.* 2005;17:39-57.
- Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, Dennerstein L. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med.* 2006;3:589-95
- Bancroft J. The medicalization of female sexual dysfunction: The need for caution. *Arch Sex Behav.* 2002;31:451-3.
- Tiefer L. Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance. *PLoS Med.* 2006;3:436-40.
- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report on the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urology.* 2000;163:888-93.
- Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1:40-8.
- Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Sexual dysfunctions: classifications and definitions. *J Sex Med.* 2007;4:241-50.
- Laan E, Everaerd W, Van der Velde J, Geer JH. Determinants of subjective experience of sexual arousal in women: feedback from genital arousal and erotic stimulus content. *Psychophysiology.* 1995;32:444-51.
- Mas M. Sexualidad y salud. En: Palacios S, editor. Salud y medicina de la mujer. Madrid: Harcourt; 2001. p. 123-31.
- Berman JR, Berman LA, Kanaly KA. Female sexual dysfunction: new perspectives on anatomy, physiology, evaluation and treatment. *EAU Update Series.* 2003;1:166-77.
- Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, Nappi RE, Briganti A, Chionica R, et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. *BJU Int.* 2004;93:1156-64.
- Davis SR, Guay AT, Shiffren JL, Mazer NA. Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1:82-6.
- Nappi R, Salonia A, Traish AM, Van Lunsen RH, Vardi Y, Koidiglu A, et al. Clinical biologic pathophysologies of women's sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:4-25.
- Toorians AW, Janssen E, Laan E, Gooren LJ, Giltay EJ, Oe PL, et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2654-63.
- Steinberg AC, Oyama IA, Rejba AE, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Capsaicin for the treatment of vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1549-53.
- Paradiso GG, Pace G, Vicentini C. Sexual function in women with urinary incontinence treated by pelvic floor transvaginal electrical stimulation. *J Sex Med.* 2006. d.o.i. 10.1111/j.1743-6109.2006.00318.x
- Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR, McIlwain M, Dahl NV. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1730-5.
- Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, Pleger K, Tan S, Mann K, et al. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod.* 2006;21:1925-34.
- Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36:143-64.
- Kanaly KA, Berman JR. Sexual side effects of SSRI medications: potential treatment strategies for SSRI induced female sexual dysfunction. *Curr Womens Health Rep.* 2002;2:409-16.

26. Brill M. Antidepressants and sexual dysfunction. *Fertil Steril*. 2004;81 Suppl 2:35-40.
27. Kinon AJ, Liu-Seifert H. Sexual dysfunction associated with neuroleptic-induced hyperprolactinemia improves with reduction in prolactin levels. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:289-90.
28. Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, Hernández G, García-García M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. 2003;29:125-47.
29. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarbaye EL. A placebo controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psych* 2004;65:62-7.
30. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:805-7.
31. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry*. 2000;157:239-43.
32. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TMM. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*. 1995;52:363-9.
33. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception*. 2001;64:51-8.
34. Cáruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 µg ethinylestradiol/60 µg gestodene. *Contraception*. 2004;69:237-40.
35. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:577-82.
36. Guida M, Sardo ADS, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tomasselli GA, et al. Effects of two types of hormonal contraception -oral versus intravaginal- on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod*. 2005;20:1100-6.
37. Sabatini R, Casiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006;74:220-3.
38. Mas M. Sustratos hormonales de la respuesta sexual femenina. *Rev Int Androl* 2007;5:38-49.
39. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M, O Skouby S; European Menopause & Andropause Society. Results from WHI and HERS II-implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas*. 2002;42:255-8.
40. Clark JH. A critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006). *Nucl Recept Signal*. 2006;4:e023.
41. Klaiber EL, Vogel W, Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fertil Steril*. 2005;84:1589-601.
42. Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause*. 2004;11:120-30.
43. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001;21:464-80.
44. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52 Suppl 1:S46-52.
45. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5226-33.
46. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Transdermal testosterone improved sexual function in surgically menopausal women with low sexual desire. *Obstet Gynecol*. 2005;105:944-52.
47. 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.
48. Braunstein GD, Sundwal DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. 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;165:1582-9.
49. Davis SR, Van der Mooren MJ, Van Lunsen RHW, Lopes P, Ribot J, Rees M, et al. 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;13:387-96.
50. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, Derogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006;13:770-9.
51. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:1-11.
52. Parasrampuria J, Schwartz K, Petesch R. Quality control of dehydroepiandrosterone dietary supplement products. *JAMA*. 1998;280:1565.
53. 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;7:660-5.
54. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women. *Growth Hormone IGF Research*. 2006;16:109-17.
55. Bhasin S. Female androgen deficiency syndrome—An unproven hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4970-2.
56. Doren M, Ruebig A, 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;75:554-8.
57. Liu JH. Therapeutic effects of progestins, androgens, and tibolone for menopausal symptoms. *Am J Med*. 2005;118:S88-92.
58. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*. 2002;9:162-70.
59. Palacios S, Menéndez C, Jurado R, Castaño JC, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas*. 1995;22:155-61.
60. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life—A comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*. 1997;26:15-20.
61. Hammar M, Christau J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:904-11.
62. Laan E, Van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric*. 2001;4:28-41.
63. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34:161-8.
64. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, Hamer RM. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology*. 2000;55:812-5.
65. 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. *J Sex Marital Ther*. 2001;27:411-20.
66. Laan E, Van Lunsen RHW, Everaerd W, Riley A, Scott L, Boolell M. The enhancement of vaginal vasocongestion by sildenafil in healthy premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11:357-66.
67. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2003;110:1014-24.
68. Cáruso S, Rugolo S, Agnello C, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril*. 2006;85:1496-501.
69. Kaplan SA, Rodolfo RB, Kohn IJ, Ikeguchi IF, Laor E, Te AE, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology*. 1999;53:481-6.
70. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughe S, and the Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*. 2003;170:2333-8.

71. Caruso S, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Agnello C. The function of sildenafil on female sexual pathways: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:201-6.
72. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *BJOG.* 2001;108:623-8.
73. Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, Fowler CJ, Mikol DD. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol.* 2004;171:1189-93.
74. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, Parker LM, Keith SJ. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv.* 1999;50:1076-8.
75. Sheng WW, Urosevich Z, Clayton DO. Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. *J Reprod Med.* 1999;44:535-42.
76. Salerian AJ, Deibler WE, Vittone BJ, Geyer SP, Mirmirani N, Mirczak JA, et al. Sildenafil for psychotropic-induced sexual dysfunction in 31 women and 61 men. *J Sex Marital Ther.* 2000;26:133-40.
77. Mas M, Fumero B, Pérez-Rodríguez I. Induction of mating behavior by apomorphine in sexually sated rats. *Eur J Pharmacol.* 1995;280:331-4.
78. Mas M, Fumero B, Pérez-Rodríguez I, González-Mora JL. The neurochemistry of sexual satiety. An experimental model of inhibited desire. En: Bancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction.* Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 115-26.
79. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Placebo-controlled study on efficacy and safety of daily apomorphine SL intake in premenopausal women affected by hypoactive sexual desire disorder and sexual arousal disorder. *Urology.* 2004;63:955-9.
80. Bechara A, Bertolino MV, Casabe A, Fredotovitch N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med.* 2004;1:209-14.
81. Pfaus JG, Shadiack A, Van Soest T, Tse M, Molinoff P. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:10201-4.
82. Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harnning R. An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med.* 2006;3:628-38.
83. Bechara A, Bertolino MV, Casabe A, Munarriz 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.
84. Becher EF, Bechara A, Casabe A. Clitoral hemodynamic changes after a topical application of alprostadil. *J Sex Marital Ther.* 2001;27:405-10.
85. 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.
86. Heiman JR, Gittelman M, Costabile R, Guay A, Friedman A, Heard-Davison A. Topical alprostadil (PGE1) for the treatment of female sexual arousal disorder: in-clinic evaluation of safety and efficacy. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2006;27:31-41.
87. Padma-Nathan H, Brown C, Fendl J, Salem S, Yeager J, Harnning R. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD): a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther.* 2003;29:329-44.
88. Mas M. El efecto placebo en andrología. *Rev Int Androl.* 2006;4:74-85.