



ENSAYO SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SILDENAFIL EN MUJERES CON DISFUNCIÓN SEXUAL

FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION: EFFICACY AND SAFETY OF SILDENAFIL

Artículo de actualización

Update article

Dres. Bechara, A.; Bertolino, M. V.; Casabé, A.; Literat, B.; Secin, F.P.; Pesaresi, M.; Fredotovitch, N.

RESUMEN: *Objetivo:* Comparar la respuesta sexual femenina (deseo, excitación y orgasmo) y satisfacción global en un grupo de mujeres con disfunción sexual luego de la administración de 100 mg de citrato de sildenafil vs placebo.

Material y Método: Estudio randomizado, doble ciego, intrasujeto. Población evaluada: ocho mujeres mayores de 18 años de edad que consultaron por disfunción sexual del orgasmo (DSO) prestaron consentimiento informado para ser incluidas en el protocolo de estudio.

Cada mujer recibió, en forma aleatoria, 8 comprimidos rotulados numéricamente. A la mitad de la población seleccionada se administró, por randomización, un frasco inicial con 4 comprimidos de 100 mg de placebo y luego continuó con otro frasco con 4 comprimidos de 100 mg de sildenafil. La mitad restante recibió los frascos en orden inverso. Cada mujer completó un cuestionario de evaluación de la función sexual o Índice de la Función Sexual Femenina (IFSF) antes de iniciar el tratamiento y luego de la administración de frasco. Se realizó una pregunta relacionada con la eficacia global y los efectos adversos.

Resultados: Las 8 pacientes incluidas completaron el protocolo. La mediana de la edad de las pacientes que completaron el estudio fue $31,6 \pm 7,4$ años (rango 24-47 años). Todas tenían pareja estable, el 80 % eran solteras y el 50 % convivía con su pareja. Ninguna presentaba antecedentes clínicos ni quirúrgicos de importancia. El diagnóstico final fue disfunción sexual de la excitación (DSE) en 5 mujeres y anorgasmia en 3 (primaria en 2 de ellas). Con la administración de placebo la eficacia global fue del 25 % (2/8), y con sildenafil del 50 % (4/8) ($p=0,68$) OR: 2 (IC 95 % 0,32-15,67). La mejoría con el sildenafil se manifestó como aumento de la excitación en todas, mejoría en la lubricación y aumento del deseo en 4 de las 8 pacientes. El 25 % de las pacientes refirió que seguiría tomando el comprimido correspondiente al placebo y el 50 % el correspondiente al sildenafil.

La media basal del puntaje del IFSF fue 24 (IC 95 % 16,1-31,9), luego del placebo 25,4 (IC 95 % 19,2-31,6) y luego del sildenafil 28,8 (IC 95 % 23,2 – 34,3). Las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,53$). En el análisis de los dominios del IFSF se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de satisfacción general a favor del sildenafil ($p=0,02$). En el dominio que evalúa el grado de sensación placentera en el clítoris se observó una diferencia cercana a lo estadísticamente significativa con los comprimidos de sildenafil ($p=0,17$). Los efectos adversos manifestados fueron cefalea, congestión nasal y enrojecimiento facial en 2 pacientes con placebo y en 5 con sildenafil ($p=0,24$). En todos los casos los efectos adversos fueron manifestados como leves y transitorios y en ningún caso obligaron a abandonar el protocolo.

Conclusión: De acuerdo con nuestros resultados, las pacientes tratadas con sildenafil tuvieron una mejoría en la

Sector Disfunciones Sexuales. División Obstetricia y Ginecología. División Urología. Hospital Carlos G. Durand, Avenida Díaz Vélez 5044, Tel.: 4982-5555, Buenos Aires, Argentina.

respuesta sexual mayor que cuando recibieron el placebo, especialmente en el dominio de la satisfacción general. El sildenafil fue bien tolerado en todos los casos.

Un mayor número de pacientes serán necesarios para evaluar la significancia clínica del empleo del sildenafil en la disfunción sexual femenina.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 2, Pág. 86, 2002)

Palabras clave: Disfunción sexual; Anorgasmia.

SUMMARY: Objective: To compare the female sexual response (desire, arousal and orgasm) and overall satisfaction in a group of women with sexual dysfunction after the administration of 100 mg of sildenafil versus placebo.

Material and Method: Prospective double blind randomized trial. Women older than 18 years old, who volunteered to participate in the study, gave informed consent. Each woman received 8 pills. Four of these pills were placebo (no active drug) and the other four were sildenafil citrate. All the pills have the same pharmaceutical form. Patients were randomised to receive first either placebo or sildenafil and afterwards the pills left (sildenafil or placebo). Each patient completed a questionnaire of 9 items regarding sexual functioning before starting the pills and after each pill. Global efficacy and adverse events were recorded as well.

Results: Eight completed the study Median age was 31,6 +/- 7,4 years old (rank 24-47 yrs.). All of them were with-in a relationship (80 % single and 50 % engaged). None of them had previous history of diseases. Final diagnosis was female sexual arousal in 5 and female orgasmic dysfunction in 3. After placebo, efficacy was reported as 25 % (2/8) and with sildenafil as 50% (4/8) ($p=0,68$) OR: 2 (0.32-15.67). Improvement with sildenafil was reported as an enhancement in arousal in all patients and lubrication and desire in four out 8 patients. A quarter of the patients referred willingness to keep on using the pill correspondent to the placebo and 50% the one related to sildenafil. FSFI before pill administration was 24 (16,1-31,9), after placebo 25,4 (19,2-31,6) and after sildenafil 28,8 (23,2 - 34,3). Differences were not statistically significant ($p=0,53$). However, statistically differences were seen when global efficacy was assessed ($p=0,02$). There was also a tendency to a better outcome when clitoral sensation was evaluated in the sildenafil group ($p=0,17$).

Adverse events included headache, congestion and flushing in 2 of the cases with the placebo and 5 cases with sildenafil ($p=0,24$). In every case, adverse events were regarded as mild and transient.

Conclusion: Sildenafil was well tolerated, with mild adverse events reported by the patient, which in no case was cause of withdrawal from the study. At the efficacy assessment, sildenafil resulted better than placebo. A larger number of cases are needed to ascertain the clinical significance of sildenafil for clinical usage.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 2, Pág. 87, 2002)

Key words: Sexual dysfunction; Anorgasmia.

INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual femenina (DSF) constituye un trastorno que afecta entre el 30-50% de las mujeres. Sin embargo, el conocimiento de la fisiología de la respuesta sexual femenina y su disfunción es limitado.⁽¹⁻⁶⁾

La segunda fase de la respuesta sexual (fase de excitación) a nivel genital se manifiesta, en el varón, con la erección y, en la mujer, con la lubricación vaginal y tumescencia del clítoris^(7,8). Esta respuesta depende de la liberación de neurotransmisores, entre ellos el óxido nítrico (ON), y de la presencia de receptores y elementos enzimáticos que ocasionan como producto final un aumento del GMPc con la consiguiente relajación del

músculo liso del pene, de la vagina y del clítoris. El estado muscular del clítoris y de la vagina dependen de un balance entre el tono adrenérgico y el tono no adrenérgico no colinérgico como ocurre en el músculo liso cavernoso del pene⁽⁹⁾. Los mediadores óxido nítrico/GMPc (ON/GMPc) y VIP-PGE1/AMPc constituyen las principales vías de regulación del tono muscular vaginal, clitorideo y vascular genital.⁽¹⁰⁾

Recientes investigaciones en ratas y conejas muestran un importante paralelismo entre la fisiología de la relajación clitoridiana y vaginal con la de la erección en el varón en cuanto a la acción de los mediadores neuroquímicos que intervienen en la relajación del músculo liso. Estudios inmunohistoquímicos en cultivos celulares de músculo liso vaginal humano han de-

mostrado la presencia de fibras nerviosas con ON, nitroprusiato de sodio, L-arginina (proveedores de ON) y de fosfodiesterasa tipo V (enzima responsable de la degradación del GMPc) entre otros mediadores del proceso de relajación vaginal y clitorídea.⁽¹⁰⁾

El citrato de sildenafil, inhibidor de la enzima fosfodiesterasa tipo V, evita la degradación del GMPc y facilita la miorelajación cavernosa peneana. Por este motivo, se ha constituido en la terapia oral de primera línea en el abordaje terapéutico de la disfunción eréctil (DE). De igual manera, por su mecanismo de acción, el sildenafil podría facilitar la miorelajación vascular clitorídea y vaginal favoreciendo la respuesta sexual.⁽¹¹⁾

El propósito del presente trabajo fue comparar la respuesta sexual femenina (deseo, excitación y orgasmo) y satisfacción global en un grupo de mujeres con disfunción sexual luego de la administración de 100 mg de citrato de sildenafil versus placebo.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Estudio randomizado, doble-ciego con comparación de respuesta intrasujeto, realizado durante el período comprendido entre octubre de 2000 y diciembre de 2001 en mujeres que consultaron por disfunción sexual al Sector Disfunciones Sexuales de la División Urología y Ginecología del Hospital Carlos G. Durand de Buenos Aires.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad con disfunción sexual de la excitación y/o del orgasmo valoradas por interrogatorio e Índice de la Función Sexual Femenina (IFSF), sin alteraciones hormonales demostradas en los exámenes de sangre y sin patología ginecológica inflamatoria o infecciosa concurrente.

Criterios de exclusión: Pacientes con disfunción sexual del deseo, vaginismo o dispareunia, pacientes en tratamiento con nitritos y/o nitratos y aquellas que no podían asegurar el uso de un método anticonceptivo, pacientes sin pareja estable, con desórdenes psiquiátricos, hepatopatías crónicas, insuficiencia renal, enfermedades neurológicas o antecedentes de cirugía abdominopelviana.

Protocolo de estudio: Se estudiaron 8 mujeres que consultaron por disfunción sexual del orgasmo. Se realizaron las siguientes evaluaciones previas al ingreso del protocolo: interrogatorio general, sexológico, ginecológico, hormonal y vascular (ecodoppler de clitoris pre y post-aplicación de alprostadil). Las mujeres fueron instruidas acerca de adoptar una medida anticonceptiva segura durante el período de estudio.

Cada paciente recibió 8 comprimidos en total divididos en dos frascos de 4 comprimidos cada uno con píldoras de idéntico color. Un frasco contenía 4 comprimidos con 100 mg de citrato de sildenafil y los otros 4 comprimidos con placebo. Se indicó ingerir el com-

primido con un vaso de agua 1 hora antes de la relación sexual y se destacó la importancia del estímulo o juego sexual para su acción.

La mitad de la población seleccionada recibió, por randomización, en primer lugar el frasco con placebo y continuó luego con el frasco que contenía sildenafil, y la otra mitad recibió los frascos en orden inverso. La randomización se realizó con extracción al azar de sobre sellado que contenía un número correspondiente al frasco a entregar al paciente.

Cada paciente completó un índice de función sexual femenina (IFSF) consistente en 9 ítems o dominios cada uno de los cuales evaluaban las diferentes etapas de la respuesta sexual (Cuadro 1), antes de iniciar el tratamiento y luego de haber finalizado el mismo con cada frasco. También completó un diario de eventos referente a la actividad sexual luego de la ingesta de cada comprimido, y por último, al finalizar cada frasco se evaluó la eficacia global y los efectos adversos (Cuadro 2).

Los resultados comparativos de la eficacia global y eventos adversos fueron tratados estadísticamente con el *Test de Mc Nemar* para muestras apareadas 1:1.

Para el análisis comparativo de los valores promedio del puntaje total del IFSF y para cada dominio entre los grupos basal, placebo y sildenafil se aplicó la prueba de análisis de la varianza (ANOVA). Los supuestos de igualdad de varianzas entre los grupos y homocedasticidad de los residuos fueron evaluados por las pruebas de *Levene* y de *Barlett* respectivamente.

RESULTADOS

Las 8 pacientes incluidas completaron el protocolo. La mediana de la edad de las pacientes que completaron el estudio fue $31,6 \pm 7,4$ años (rango 24-47 años). Todas tenían pareja estable, el 80% eran solteras y el 50% convivía con su pareja. Ninguna presentaba antecedentes clínicos ni quirúrgicos de importancia. El diagnóstico final fue disfunción sexual de la excitación (DSE) en 5 mujeres y anorgasmia en 3 (primaria en 2 de ellas).

Con la administración de placebo la eficacia global fue del 25% (2/8), y con sildenafil del 50% (4/8) ($p=0,68$) OR: 2 (IC 95% 0,32-15,67) (Cuadro 3). La respuesta al sildenafil se manifestó como aumento de la excitación en todos los casos, mejoría en la lubricación e incremento del deseo en 4 de las 8 mujeres tratadas. El 25% de las pacientes refirió que seguiría tomando el comprimido correspondiente al placebo y el 50% el correspondiente al sildenafil.

La media basal del puntaje del IFSF fue 24 (IC 95% 16,1-31,9), luego del placebo 25,4 (IC 95% 19,2-31,6) y luego del sildenafil 28,8 (IC 95% 23,2-34,3). (Cuadro 4). Las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,53$).

ISFS Index of Female Sexual Function
IFSF Índice de Función Sexual Femenina

Función Sexual: Incluye el coito, caricias, juego sexual y masturbación.

Coito: Es definido como la penetración vaginal por su pareja.

Estimulación sexual: Incluye situaciones como el juego sexual con una pareja o ver películas eróticas.

Marque con una cruz en el casillero vacío (sólo una opción por pregunta)

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con cuánta frecuencia tuvo usted molestias durante el coito?

- 0) No intenté realizar el coito.
- 1) Casi siempre o siempre
- 2) La mayoría de las veces (mucho más que la mitad de las veces)
- 3) A veces (la mitad de las veces)
- 4) Algunas veces (mucho menos que la mitad de las veces)
- 5) Casi nunca o nunca

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuán frecuentemente se sintió seca durante el coito?

- 0) No intenté realizar el coito.
- 1) Casi siempre o siempre
- 2) La mayoría de las veces (mucho más que la mitad de las veces)
- 3) A veces (la mitad de las veces)
- 4) Algunas veces (mucho menos que la mitad de las veces)
- 5) Casi nunca o nunca

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuán frecuentemente intentó realizar el coito?

- 0) 0
- 1) 1-2
- 2) 3-4
- 3) 5-6
- 4) 7-10
- 5) 11+

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sintió deseo sexual?

- 1) Casi nunca o nunca
- 2) Algunas veces (mucho menos que la mitad de las veces)
- 3) A veces (la mitad de las veces)
- 4) La mayoría de las veces (mucho más que la mitad de las veces)
- 5) Casi siempre o siempre

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría usted su nivel de deseo sexual?

- 1) Muy bajo o nulo
- 2) Bajo
- 3) Moderado
- 4) Alto
- 5) Muy alto

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuán satisfecha ha estado con su vida sexual en general?

- 1) Muy insatisfecha
- 2) Moderadamente insatisfecha
- 3) Casi igualmente satisfecha que insatisfecha
- 4) Moderadamente satisfecha
- 5) Muy satisfecha

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuán satisfecha ha estado con la relación sexual que mantiene con su pareja?

- 1) Muy insatisfecha
- 2) Moderadamente insatisfecha
- 3) Casi igualmente satisfecha que insatisfecha
- 4) Moderadamente satisfecha
- 5) Muy satisfecha.

8. Durante las últimas 4 semanas, cuando usted tuvo estimulación sexual o coito, ¿cuán frecuentemente tuvo la sensación del orgasmo?

- 1) Casi nunca o nunca
- 2) Algunas veces (mucho menos que la mitad de las veces)
- 3) A veces (la mitad de las veces)
- 4) La mayoría de las veces (mucho más que la mitad de las veces)
- 5) Casi siempre o siempre

9. Durante las últimas 4 semanas, cuando usted tuvo estimulación sexual o coito, ¿cómo calificaría usted el grado de sensación en el clítoris?

- 1) Muy bajo o nulo
- 2) Bajo
- 3) Moderado
- 4) Alto
- 5) Muy alto

Cuadro 1.

En el análisis de los dominios, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de satisfacción general a favor del sildenafil ($p=0,02$). En el dominio que evalúa el grado de sensación placentera en el clítoris se observó una diferencia cercana

a lo estadísticamente significativa con los comprimidos de sildenafil ($p=0,17$) (Cuadro 5).

Los efectos adversos referidos fueron cefalea, congestión nasal, enrojecimiento facial en el 25 % de las pacientes luego de la administración de placebo y en el

Hoja de Eventos adversos o no deseados Frasco 1 o Frasco 2	Hoja de Evaluación Global de Eficacia
<p>¿Cuándo utilizó el frasco 1/2 tuvo efectos adversos? (dolor de cabeza, mareos, náuseas, congestión nasal, enrojecimiento facial, etc):</p> <p>Redondee la opción con un círculo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No <p>En caso de que su respuesta haya sido SI, por favor marque en la lista que sigue, el o los síntomas que haya tenido, y/o agregue aquél que no esté enumerado.</p> <p>Redondee la o las opciones con un círculo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor de cabeza 2. Congestión nasal ("se me tapó la nariz") 3. Enrojecimiento facial ("me puse colorada") 4. Mareos 5. Náuseas 6. Otros (Complete cuál) <p>Estos efectos que Ud. sintió fueron:</p> <p>Redondee la opción con un círculo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leves 2. Moderados 3. Severos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cree Ud. que la utilización del medicamento contenido en el Frasco 1/2 mejoró sus relaciones sexuales? <ol style="list-style-type: none"> 1) Sí 2) No 2. Si respondió Sí marque en qué notó la mejoría (puede marcar más de una opción): <ol style="list-style-type: none"> 1) Deseo 2) Excitación 3) Lubricación 4) Orgasmo 3. ¿Seguiría tomando este medicamento? <ol style="list-style-type: none"> 1) Sí 2) No <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cree Ud. que la utilización del medicamento contenido en el Frasco 1/2 mejoró la relación sexual? <ol style="list-style-type: none"> 1) Sí 2) No 2. Si respondió Sí marque en qué notó la mejoría (puede marcar más de una opción): <ol style="list-style-type: none"> 1) Deseo 2) Excitación 3) Lubricación 4) Orgasmo 3. ¿Seguiría tomando este medicamento? <ol style="list-style-type: none"> 1) Sí 2) No

Cuadro 2.

	Placebo	Sildenafil
Mejoría	25% (2/8)*	50% (4/8)*

* p: 0,68 OR 2 (0,32 - 15,67)

Cuadro 3. Eficacia global

63% luego de sildenafil (p=0,24) (Cuadro 6). En todos los casos los efectos adversos fueron manifestados como leves y transitorios y en ningún caso fueron motivo de abandono del protocolo.

	Basal	Placebo	Sildenafil
Lo 95% Ci	16,1	19,2	23,2
Mean	24	25,4	28,8
Up 95 % Ci	31,9	31,5	34,3
SD	9,4	7,4	6,6
Minimum	9	15	17
Median	26,5	28	30,5
Maximum	36	34	36

Cuadro 4. IFSF comparativo

Pregunta	Basal	Placebo	Sildenafil	p Valor
1	3,9 ± 1,6	4 ± 1,2	3,9 ± 1,5	0,97
2	3,4 ± 1,7	3,6 ± 1,6	3,8 ± 1,6	0,98
3	3,6 ± 1,5	3,8 ± 0,9	3,5 ± 1,3	0,92
4	3,1 ± 1,7	3 ± 1,4	3,4 ± 1,7	0,98
5	2,6 ± 1,5	2,8 ± 0,9	3,1 ± 1,4	0,76
6	1,9 ± 1,1	2,3 ± 1,3	3,5 ± 1,1	0,02
7	2,5 ± 1,4	3,1 ± 1,3	3,3 ± 1,5	0,53
8	1 ± 0	1 ± 0	1,5 ± 1,4	0,38
9	2 ± 1,1	2 ± 1,1	2,9 ± 1	0,17

Cuadro 5. *Modificaciones en los diferentes dominios*

	Placebo	Sildenafil
Eventos Adversos	25% (2/8)*	62,5% (5/8)*

* p: 0,24

Cuadro 6. *Eventos adversos*

DISCUSIÓN

En la actualidad la mayoría de los tratamientos no hormonales para la disfunción sexual femenina por vía oral o tópica están en fase de investigación. Estos tipos de fármacos están dirigidos a tratar trastornos en la fase de excitación; su eficacia ha sido ampliamente demostrada en el varón con alteraciones en dicha fase (disfunción eréctil).

Las distintas líneas de investigación actuales utilizan fármacos de administración oral, sublingual o tópica, siendo el principio fundamental de éstos aumentar el flujo sanguíneo genital favoreciendo la sensación clitorídea, la lubricación y el orgasmo. Dentro de los medicamentos de administración por vía oral, el sildenafil es un fármaco facilitador del proceso de erección, de comprobada eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil que requiere de un estímulo sexual para desencadenar su acción. El fundamento para el uso de este fármaco en mujeres está dado por la similitud etiológica y fisiopatológica de los trastornos de la fase de excitación en el varón y en la mujer.

El estímulo sexual induce la liberación de óxido nítrico (ON) por las terminales nerviosas autonómicas y por el endotelio del músculo cavernoso. El ON estimu-

la la enzima guanilatociclasa que convierte el GTP en GMPc mediador final de la respuesta de relajación muscular cavernosa, principal condición para lograr la erección. Normalmente, el GMPc es degradado a un metabolito inactivo, el 5'GMP, por la acción de una enzima de alta concentración cavernosa, la fosfodiesterasa del tipo V. El citrato de sildenafil, tiene como principal acción, bloquear esta enzima, provocando la acumulación de GMPc con el propósito de facilitar una completa y sostenida relajación del músculo liso cavernoso.⁽¹²⁻²⁵⁾

La dosis de inicio de sildenafil recomendada en el varón es 50 mg, con excepción de pacientes añosos, insuficientes renales o con hepatopatía crónica, en los cuales deberá comenzarse con 25 mg aumentando o descendiendo la dosis de acuerdo con la eficacia y/o efectos adversos (dosis flexible). Es contraindicación absoluta su asociación con vasodilatadores coronarios a base de nitratos o nitritos, ya que su sinergia posibilita la alta concentración de ON circulante con el riesgo de presentar bruscas caídas en la tensión arterial, pudiendo provocar desde un síncope hasta la muerte. Los efectos adversos más comúnmente observados en varones con disfunción eréctil son cefaleas, congestión nasal y enrojecimiento facial.

En el caso de la mujer este evento de relajación muscular inducida por el estímulo sexual y favorecida por la inhibición de la degradación del GMP cíclico produciría un aumento del diámetro y longitud de la vagina y del clitoris, que se traduciría en tumescencia clitorídea y aumento de la lubricación vaginal. Al respecto *Werkmstroom* y *colaboradores* demostraron en el músculo de vagina aislado de la rata, la capacidad del sildenafil de inhibir los efectos adrenérgicos excitatorios, permitiendo de esta forma, la relajación mediada por óxido nítrico.⁽²⁶⁾

Berman y colaboradores evaluaron el flujo sanguíneo clitorídeo, el pH vaginal, la "compliance" vaginal y la sensación clitorídea antes y después de la administración de 100 mg de sildenafil y destacaron una mejoría subjetiva y fisiológica de los parámetros de la respuesta sexual femenina en 48 mujeres con disfunción de la fase de excitación.⁽²⁷⁾ Este mismo grupo de investigadores evaluó, en otro grupo de 40 mujeres con un promedio de edad de 45 años (rango 25-71) con disfunción sexual, los efectos de 100 mg de sildenafil a través de un cuestionario -The Female Intervention Efficacy Index (FIEI). Observaron un aumento de la lubricación en un 45%, en el grado de sensación genital en un 71% y un incremento en la capacidad de lograr el orgasmo en un 67 %, siendo el índice de satisfacción del 71%.⁽²⁸⁾

Un estudio con diseño similar al nuestro (sildenafil versus placebo) demostró mejoría significativa en la experiencia sexual (54% versus 8%), en la lubricación, en la respuesta orgásmica y en la sensación pélvica. Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza y enrojecimiento facial ("flushing").⁽²⁹⁾

Varios autores han reconocido la utilidad del sildenafil en mujeres con disfunción sexual secundaria a la utilización de antidepresivos del tipo inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).⁽³⁰⁻³²⁾

La utilización del sildenafil para tratar mujeres post-menopáusicas con DSF ha demostrado un bajo índice de eficacia, aunque la lubricación y la sensibilidad clitorídea mejoraron significativamente.⁽³³⁾

Otros ensayos clínicos (estudios no controlados) demostraron una significativa mejoría en mujeres con DSF secundaria a histerectomía cuando eran tratadas con sildenafil.⁽³⁴⁾

En el presente estudio, si bien la mejoría subjetiva fue mayor con sildenafil, no observamos diferencias estadísticamente significativas tanto en la pregunta de eficacia global ($p=0,68$) como en el puntaje del IFSF ($p=0,53$). No obstante, en el análisis especial de los dominios del IFSF se observó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta de satisfacción general ($p=0,02$) y una tendencia estadística favorable (que podría llegar a la significación con un mayor número de casos) en relación con el aumento de la sensación placentera clitorídea con el sildenafil ($p=0,17$).

En nuestro grupo estudiado si bien el motivo de consulta en todos los casos fue anorgasmia, el 63% de las pacientes presentaba también alteraciones en la fase de la excitación. Por lo tanto, la dificultad primaria de estas mujeres era la excitación subjetiva u objetiva y no la anorgasmia, ya que no podríamos hablar de disfunción del orgasmo si no existe una fase de excitación normal.⁽³⁵⁾

No encontramos diferencias significativas en la evaluación del dominio del orgasmo ($p=0,38$), pero en el grupo de las 3 mujeres con anorgasmia pura, una

presentó orgasmo en la etapa de uso del sildenafil, hecho que debe ser considerado en un estudio con mayor número de casos.

Un gran porcentaje de mujeres que consultan por disfunción sexual se queja habitualmente de una combinación de síntomas relacionados con las diferentes fases de la respuesta sexual. Además, existen amplias diferencias individuales y en aspectos de relación.⁽³⁶⁾ Por lo tanto, en el diseño e interpretación de un estudio de investigación en DSF existen numerosas variables que deben ser controladas para disminuir el sesgo que pudiera ocasionar una muestra heterogénea. En este sentido, un estudio intrasujeto, cruzado con el sujeto como su mismo control podría ser el más apropiado para minimizar el error. Una dificultad con este tipo de diseño sería el "efecto tiempo", ya que las respuestas al inicio del tratamiento podrían ser diferentes a las posteriores. En nuestro grupo de estudio esta variable está minimizada por el inicio randomizado con placebo de un grupo y con sildenafil el otro. En este punto también es importante destacar la variable "tiempo de tratamiento", ya que el efecto placebo podría verse disminuido en ensayos de mayor duración que el nuestro.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con nuestros resultados, las pacientes tratadas con sildenafil tuvieron una mejoría en la respuesta sexual mayor que cuando recibieron el placebo, especialmente en el dominio de la satisfacción general. El sildenafil fue bien tolerado en todos los casos.

Un mayor número de pacientes serán necesarios para evaluar la significancia clínica del empleo del sildenafil en la disfunción sexual femenina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berman, J.R.; Adhikari, S.P. y Goldstein, I. Anatomía y fisiología de la función sexual femenina y su disfunción. *Eur Urol* 7 (2): 225-234, 2001.
2. Rosen, R.; Taylor, J.; Leiblum, S.; Bachmann, G.: Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J. Sex Marital Ther.* 19: 171, 1993.
3. Laumann, E.; Paik, A.; Rosen, R. Sexual Dysfunction in the United States. Prevalence and Predictors. *JAMA*: 281 (6): 537, 1999.
4. Shokrollahi, P.; Mirmohamadi, M.; Mehrabi, F.; Babaei, G.: Prevalence of sexual dysfunction in women seeking services at family planning center. *J Sex Marital Ther*, 1999, 25: 3, 211-215
5. Khon, I.; Kaplan, S.: Female sexual dysfunction: What is known and what remains to be determined. *Contemporary Urology*, 54: 72, 1999.
6. Bechara, A.; Becher, E.; Casabé, A.; Chéliz, G.; Roletto, L.; Helien, A.; Sapeiti, A.; Wizenberg, P.; Gilzlak, R.; Katz, B.; Varan, G.; Fredotovich, N. Prevalencia de la Disfun-

- ción Sexual Femenina. *Int. J. Impo. Res.* Vol 13 Suplemento 2, 13: 2, 55, 2001.
7. Goldstein, I.; Berman, J. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndrome. *Int. J. Imp. Res.* 10, suppl. 2, S84-S90, 1998.
 8. Levin, R. J. VIP, vagina, clitoral and periurethral glans: an update on human female genital arousal. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1991; 98 (2): 61-69.
 9. Azadzi, K.; Tarcan, T.; Kim, N.; Siroky, M.; Krane, R.; Goldstein, I.: Regulatory mechanism of clitoral cavernosal and vaginal smooth muscle contractility in the rabbit. *J. Urol* 161, 4. Suppl A834: 217, 1999.
 10. Traish, A.; Moreland, R.; Huang, Y.; Kim, N.; Bergman, J.; Goldstein, I.: Development of human and rabbit vaginal smooth muscle cell cultures: effects of vasoactive agents on intracellular levels of cyclic nucleotides. *Mol. Cell. Biol. Res. Común.* 2: 2, 131, 1999.
 11. Park, K.; Moreland, R.; Goldstein, I.; Atala, A.; Traish, A.: Sildenafil inhibits phosphodiesterase type V in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem. Biophys. Res. Común.* 249: 3, 612, 1998.
 12. Ridwan, S.; Prevalence of and Recent Developments in FSD. *Current Psychiatry Reports* 2001.
 13. Boolell, M.; Allen, M.; Ballard, S.; Gepi-Attee, S.; Muirhead, G.; Naylor, A.; Osterloh, I.; Gingell, C.: Sildenafil: An orally active type cyclic GMP- specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int. J. Impot Res.* 8: 47-52, 1996
 14. Mazza, O.: Medicación oral. En *Tratamiento farmacológico de la disfunción eréctil de Mazza-Zeller*. Ed. Panamericana, Capítulo 6.
 15. Casabé, A.; Bechara, A.; Becher, E.; Davidson, I.; Gueglio, G.; Mazza, O.; Rivero, M.: Estudio naturalístico multicéntrico sobre la eficacia y seguridad del citrato de Sildenafil en 211 pacientes con disfunción eréctil. *Rev. Arg. Urol.* (Abstract 044 Congreso Argentino). 1998.
 16. Goldstein, I.; Lue, T.; Padma-Nathan, H.; Rosen, R.; Steers, W.; Wicker, P. for the Sildenafil Study Group: Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N. Engl J. Med.* 338: 1397-1404, 1998.
 17. Lue, T.; Sildenafil Study Group. A study of Sildenafil a new oral agent for the treatment of male erectile dysfunction. *J. Urol.* 157 (suppl): 181, 1997.
 18. Buvat, J.; Gingell, C.; Jardin, A.; Olsson, A.; Dinsmore, W.; Kirkpatrick, J.; Maytom, M.; Orr, M. Osterloh, I.: Sildenafil an oral treatment of erectile dysfunction: a 1 year, open-label, extension study. *AUA Meeting*, 1997.
 19. Steers, W.: Sildenafil Study Group: Meta-analysis of the efficacy of sildenafil in the treatment of severe erectile dysfunction. *J. Urol.*; 159 (suppl): 238, 1998.
 20. Montorsi, F.; Guazzoni, L.; Strambi, L.; Da Pozzo, L.; Nava, L.; Barbieri, L. Rigatti, P.; Pizzini, G.; Miani, A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injection of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J. Urol.*, 158: 1408, 1997.
 21. Boolell, M.; Pearson, J.; Gingell, C.; Gepi-Attee, S.; Wareham, K.; Price, D.: Sildenafil is an efficacious oral therapy in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 8: 186, 1996.
 22. Rendell, M.; Moreno, F.: Double-blind, placebo controlled, flexible dose escalation study assessing the efficacy and safety of sildenafil in men with erectile dysfunction and diabetes. *American Diabetes Association Meeting*, 1998.
 23. Feldman, R.: Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: efficacy in patients taking concomitant antihypertensive therapy. *Am. J. Hipertension*. 1998.
 24. Wagner, G.; Maytom, M.; Smith, M.: Multicentre Study Group: Analysis of the efficacy of sildenafil in the treatment of male erectile dysfunction in elderly patients. *J. Urol.* 159 (suppl): 239, 1998.
 25. Morales, A.; Gingell, M.; Collins, M.; Wicker, P.; Osterloh, I.: Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 10: 2; 69-73, 1998.
 26. Werkmstroom, V.; Myllymaki, L.; Andersson: Effects of sildenafil on rat vaginal smooth muscle. Abstracts New perspectives in the management of female sexual dysfunction, Podium 10, pp 58, Boston, 1999.
 27. Berman, J.; Berman, L.; Lin, H.; Goldstein, I.: Effects of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response: A two-phase pilot study. Abstracts New perspectives in the management of female sexual dysfunction, *Podium 18*, pp 66, Boston, 1999.
 28. Berman, J.; Berman, L.; Werbin, T.; Goldstein, I.: Effects of sildenafil on female sexual response as assess by the female intervention efficacy index (FIEI): Abstracts New perspectives in the management of female sexual dysfunction, *Podium 23*, pp 71, Boston, 1999.
 29. Berman, J.; Wong, J.; Chai, T.: Pilot study on effectiveness of sildenafil for treatment of female sexual dysfunction: physiologic predictor for success. Abstracts New perspectives in the management of female sexual dysfunction, *Poster 38*, pp 119, Boston, 1999.
 30. Fava, M.; Rankin, M.; Alpert, J.; Nierenberg, A.; Worthington, J.: An open trial of oral sildenafil antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom.* 67: 6, 328, 1998.
 31. Nurnberg, H.; Lauriello, J.; Hensley, P. y col.: Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J. Clin. Psychiatry* 60: 1, 1998.
 32. Shen, V.; Urosevich, Z.; Clayton, D: Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Reprod. Med.* 44: 6, 535, 1999.
 33. Kaplan, S.; Reis, R.; Kohn, I. y col.: Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology*, 53: 3, 481-486, 1999.
 34. Berman, L.; Goldstein, I. y col.: Hysterectomy and sexual dysfunction: Effects of sildenafil in a clinical setting. *AUA Atlanta* 2000.
 35. Basson, R. y col. Report of International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: Definitions and Classifications. The Consensus panel on Definitions and Classification of Female Sexual Dysfunction. *J. Urol.*, 163: 888, 2000.
 36. Islam, A.; Mitchel, J.; Hays, J.; Rosen, R.; Dagostino, R. Challenges in conducting multicenter clinical trials in female sexual dysfunction: baseline differences between study populations. *J. Sex Marital Ther.* 27: 535, 2001.

COMENTARIO EDITORIAL

En un momento en que el tema de las disfunciones sexuales femeninas está queriendo buscar un lugar de importancia en la práctica médica, los urólogos, integrando un grupo multidisciplinario están, en muchos

ámbitos, tomando la delantera. El grupo del *Dr. Bechara* en el Hospital Durand es un claro ejemplo de esta tendencia.

Los autores presentan un estudio evaluando la respuesta al sildenafil en 8 pacientes que consultaron por disfunción sexual en la esfera del orgasmo. Es muy importante, parafraseando al *Dr. Juan Carlos Kusnetzoff*, diferenciar la "queja" del paciente del "motivo de consulta". En este caso, las pacientes acusaban dificultad para lograr el orgasmo, pero utilizando herramientas de medición sintomática de varios dominios (ISFS), se pudo diagnosticar con mayor certeza la disfunción, estratificando a las pacientes en 5 con disfunción del área excitatoria y 3 de la esfera orgásmica propiamente dicha. Estos datos contrastan con las respuestas a la pregunta 8, la que evalúa el orgasmo, en la que todas las pacientes respondieron que nunca habían podido obtener el orgasmo durante las últimas 4 semanas.

El estudio en cuestión, es un ensayo doble-ciego, randomizado e intrasujeto comparando la eficacia y seguridad de 100 mg de sildenafil con el placebo; 4 pacientes comenzaron con el fármaco activo y las otras 4 con el placebo, cruzando luego hacia la otra fórmula. El análisis de los resultados muestra que el índice de satisfacción global con placebo fue del 25% (2/8) y del 50% con sildenafil (4/8). Dado el pequeño número de la muestra, sería interesante conocer cuántas de las 4 pacientes que respondieron al sildenafil recibieron la droga en primera o segunda instancia, lo que es una de las limitantes de los estudios comparativos intrasujeto, ya que al poder comparar los efectos generales de un

principio activo con el placebo recibido previamente, especialmente con fármacos como el sildenafil 100 mg que producen efectos sistémicos perceptibles por muchos pacientes, podrían haber inducido respuestas en pacientes que previamente recibieron placebo.

El único dominio en que se observaron diferencias estadísticamente significativas fue el de satisfacción general (pregunta 6), no obteniéndose datos con diferencia estadísticamente significativa en los dominios del deseo, excitación u orgasmo. Los autores concluyen que la respuesta al sildenafil fue mayor que al placebo. La falta de diferencia significativa, autoriza sólo a calificar de "tendencia" a favor del activo, ya que un mayor número de pacientes también podría inclinar el fiel de la balanza hacia el otro lado.

La realización de estos trabajos, con el rigor científico que le imponen siempre los autores, es fundamental para el entendimiento de esta patología que está demostrando un creciente interés en la comunidad médica. El terreno de las disfunciones sexuales femeninas es muy complicado, si bien existen similitudes entre los cambios vasculares de la fase excitatoria en ambos sexos, la sexualidad femenina aparenta esconder muchos más secretos todavía ocultos. No tengo dudas, que con la gran población de pacientes que trabaja este grupo, podrá ilustrarnos en un futuro cercano su experiencia con un mayor número de casos.

Dr. Edgardo Becher

Docente Autorizado de Urología, UBA