

# Mejoría de bajo deseo sexual debido a terapia con anticonceptivos orales combinados antiandrogénicos luego de rotar a un anticonceptivo oral con 17β-Estradiol

Salvatore Caruso, MD, Stefano Cianci, MD, Maria Cariola, MD. *Improvement of Low Sexual Desire Due to Antiandrogenic Combined Oral Contraceptives After Switching to an Oral Contraceptive Containing 17β-Estradiol.* J Womens Health (Larchmt). 2017 Jul;26(7):728-734.

## **Introducción**

Los anticonceptivos combinados orales (ACO) comprenden el método anticonceptivo reversible más comúnmente utilizado. Se han logrado avances en estos fármacos, principalmente la reducción de las dosis de etinilestradiol (EE) y la producción de progestágenos con actividad antiandrogénica cada vez más selectivos, permitiendo una mejor tolerabilidad. Sin embargo, los ACO pueden afectar negativamente la función sexual a través de un aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), generando un hipoandrogenismo.

El aumento de SHBG producido por los ACO depende de un balance entre los efectos del estrógeno y el progestágeno empleados. Así, el EE aumenta marcadamente los niveles de esta globulina, mientras que los progestágenos en general los disminuyen debido a sus efectos antiandrogénicos.

El uso de 17β-estradiol (E2) puede mejorar la tolerabilidad debido a la reducción de los efectos adversos producidos por el EE, como los relacionados con la síntesis de proteínas hepáticas. Recientemente se ha utilizado un nuevo ACO con 1.5 mg de E2 y 2.5 mg de acetato de nomegestrol (NOMAC/E2) en un régimen 24/4.

NOMAC/E2 tiene escasos efectos sobre la SHBG comparado con otros esquemas que contienen EE. A diferencia de otros progestágenos, NOMAC no tiene afinidad por SHBG, por lo que sus variaciones de concentración no afectarían la farmacocinética del ACO.

## **Objetivo**

El objetivo del estudio fue investigar los efectos de NOMAC/E2 en la salud sexual de mujeres que deseaban abandonar el uso de ACO por baja libido.

## **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en un centro de planificación familiar en Catania, Italia, entre enero de 2014 y enero de 2015. Se invitó a participar del estudio a aquellas mujeres que acudían a dicho centro en busca de asesoramiento por bajo deseo sexual ocasionado por el consumo de ACO. Se incluyeron 102 mujeres entre 18 y 35 años que consumían ACO y no poseían contraindicaciones para su administración. Se realizó un examen físico completo y se recabó la información de las historias clínicas.

Los criterios de exclusión incluyeron la falta de actividad sexual, problemas de pareja o pareja con disfunción sexual, mujeres con vaginosis, vestibulodinia adquirida, vulvovaginitis distrófica, o hiperprolactinemia en contexto de uso de ACO, antecedentes de hipertensión arterial, tromboembolismo, diabetes severa, obesidad (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m<sup>2</sup>), disfunción hepática, neoplasia hormono-dependiente, tabaquismo o consumo de drogas ilegales, o uso de psicofármacos.

Para definir la disfunción sexual femenina se utilizó la definición y clasificación del segundo reporte del consenso internacional de disfunción sexual femenina.

Se utilizó un cuestionario auto administrado, el Índice de Función Sexual Femenina (Female Sexual Function Index [FSFI]), validado para la población italiana, para medir el comportamiento sexual. Dicho cuestionario se dirige a seis dominios que incluyen el deseo sexual, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor, y las respuestas consisten en escalas de Likert de 0/1 a 5. El puntaje total varía entre 2 y 36, y en general un puntaje  $\leq 26,55$  se considera diagnóstico de disfunción sexual en mujeres.

Sin embargo, para este diagnóstico también es importante el hecho que le genere un elevado nivel de angustia a la paciente. Para su medición se utilizó la Female Sexual Distress Scale (FSDS), que tiene como puntaje máximo 48, y donde se considera angustia clínicamente significativa cuando se alcanza un puntaje  $\geq 15$ . Por lo tanto se consideró que las mujeres sufrían disfunción sexual cuando alcanzaban puntajes positivos en ambos scores.

Por otro lado, cada paciente recibió un diario de sexualidad para un seguimiento de la actividad sexual, y también se registró la incidencia de eventos adversos.

Se entregaron los cuestionarios y se obtuvieron muestras de sangre y en los días 12-17 del ciclo del ACO. Luego se rotó el ACO a NOMAC/E2 y se realizaron los cuestionarios y tomaron muestras de sangre nuevamente en los días 12-17 del tercer (primer seguimiento) y sexto ciclo (segundo seguimiento). Se midieron los niveles de prolactina (PRL), SHBG, testosterona total (TT) y se calculó el índice de andrógenos libres (IAL) usando la fórmula  $IAL = (TT/SHBG [nM])100$ .

### **Resultados**

De las 102 mujeres iniciales, 8 se negaron a usar NOMAC/E2, prefiriendo la colocación de un dispositivo intrauterino, y 11 fueron excluidas por presentar problemas de pareja. Finalmente 83 mujeres de entre 19 y 32 años (promedio de  $25 \pm 4,3$ ), con IMC normal ( $22,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ ) constituyeron el grupo de estudio.

64 mujeres tomaban una combinación de 30  $\mu\text{g}$  de EE con 3 mg de drospirenona, 2 mg de dienogest, o 2 mg de acetato de clormadinona, en un régimen 21/7. 19 mujeres tomaban 20  $\mu\text{g}$  de EE con 3 mg de drospirenona. Todos estos progestágenos poseen actividad antiandrogénica. Las mujeres refirieron ser sexualmente saludables previo al inicio del consumo de los ACO, e indicaron que la disfunción comenzó luego de  $3 \pm 2$  meses.

Se registraron eventos adversos leves: 21 mujeres refirieron dolor abdominal, dolor mamario y leve cefalea durante los 7 días de placebo del ACO inicial. Todos los síntomas mejoraron en el primer seguimiento, y nuevamente en el segundo. 14 mujeres tuvieron amenorrea en el primer seguimiento y 25 en el segundo. Hacia el segundo seguimiento, cinco mujeres habían abandonado el tratamiento.

Los niveles de PRL fueron normales. Los niveles de SHBG se vieron reducidos ( $p < 0,001$ ), y aumentaron los de TT ( $p < 0,05$ ) y IAL ( $p < 0,001$ ).

**Los puntajes basales de FSFI y FSDS fueron  $22 \pm 1,5$  y  $16,6 \pm 1,3$ , ambos indicando disfunción sexual con distress sexual. En el primer seguimiento los puntajes mejoraron a  $28,3 \pm 1,6$  y  $12,1 \pm 1,5$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ). En el segundo seguimiento volvieron a mejorar a  $30,6 \pm 1,3$  y  $8,3 \pm 1,4$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ).**

Comparando los registros de los diarios basales y del primer seguimiento, no se notaron cambios en la actividad sexual, con frecuencias de coito con la pareja de  $1,1 \pm 0,8$  y  $1,3 \pm$

0,7 respectivamente, y de frecuencias de masturbación de  $0,9 \pm 0,5$  y  $1 \pm 0,5$  respectivamente, en ambos casos con p no significativa. En cambio, en el segundo seguimiento la frecuencia de coito se vio aumentada ( $1,5 \pm 0,9$ ,  $p < 0,003$ ), al igual que la de masturbación ( $1,3 \pm 0,4$ ,  $p < 0,01$ ).

### **Discusión**

La SHBG disminuyó y la TT aumentó en las mujeres en el 3º y 6º ciclo de NOMAC/E2, comparado con el basal. El IAL también mejoró en ambos seguimientos. Se sabe que NOMAC/E2 genera un aumento menor en la síntesis hepática de SHBG que otros ACO como norgestimato, acetato de ciproterona o drospirenona.

Actualmente los ACO con EE y progestágenos con propiedades anti androgénicas se usan ampliamente para indicaciones no contraceptivas: para el dolor pélvico crónico, síndrome premenstrual o hiperandrogenismo. La mejoría de los síntomas resulta asimismo en una mejora en la calidad de vida y en la salud sexual. En cambio, en otras indicaciones, los efectos antiandrogénicos pueden afectar negativamente la calidad de la vida sexual.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño pequeño de la muestra, y la ausencia de un grupo control. Dado que no todas las mujeres que consumen ACO con elevada actividad antiandrogénica sufren de disfunción sexual, se plantea la posibilidad de investigar a mujeres sexualmente sanas que comiencen la toma de ACO por primera vez, seguir las en el tiempo y resaltar aquellas que desarrollen disfunción sexual. También plantea investigar la relación disfunción sexual con la toma de ACO sin actividad antiandrogénica y/o con vías de administración distintas de la oral, y qué efectos puede tener la inducción de amenorrea en la salud sexual. Se necesitarán ensayos clínicos aleatorizados estudiando los efectos a largo plazo de los ACO sobre la salud sexual para evaluar el rol del efecto placebo que puede manifestarse en los primeros seis meses del consumo.

### **Conclusión**

Los ACO con E2 constituyen una innovación que puede ayudar a las mujeres a mejorar la disfunción sexual generada por el uso de otros ACO con mayor actividad antiandrogénica.

**Resumen realizado por Marco Ostuni, IAR Hospital Italiano**