

EL USO DE LA FLIBANSERINA CONTRA EL TDSH: LA POLÉMICA

Gonzalo Emilio Velis Espinoza, Esther Rivero Hitos

gve.1990@gmail.com

RESUMEN

El trastorno de deseo sexual hipoactivo (TDSH) se caracteriza por una disminución del deseo sexual que causa angustia o dificultades interpersonales considerables y que no se debe a una enfermedad médica o psiquiátrica coexistente, problemas dentro de la relación sentimental o a los efectos de un fármaco.

El mes de agosto de 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó un fármaco con la finalidad de mejorar la vida sexual de los pacientes con este trastorno, llamado Flibanserina, una sustancia con un mecanismo de acción similar al de diversos fármacos antidepresivos. En ensayos clínicos de fase III se demostró un incremento de 0.5-1 relaciones sexuales satisfactorias al mes con esta sustancia respecto al placebo en mujeres premenopáusicas.

La FDA rechazó en dos ocasiones la aprobación de este fármaco por sus numerosos efectos secundarios: tales como mareos, síncope, somnolencia, etc.; y por su grave interacción con el consumo de alcohol, que produce hipotensión sintomática en 17% de los casos. Los laboratorios SPROUT iniciaron una campaña para presionar a la FDA a la aprobación del medicamento llamada "Even the Score", alegando desigualdad en el manejo de la disfunción sexual para ambos sexos, ya que los hombres disponían de 26 fármacos aprobados para este fin mientras que las mujeres no disponían de ninguno.

Este trabajo tiene como objetivo debatir sobre la necesidad de un tratamiento farmacológico con resultados que clínicamente pueden no ser relevantes además de presentar numerosos efectos secundarios derivados del uso prolongado.

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

ANTECEDENTES

Un primer concepto que deberíamos tener en cuenta es el de deseo, del cual se han descrito múltiples definiciones. Como ejemplo, tenemos la definición organicista de Kaplan, "un apetito o impulso producido por la activación de un sistema neural específico en el cerebro en tanto que las fases de excitación y orgasmo afectan a los órganos sexuales". A lo largo de la historia se han descrito diversas definiciones, en las cuales se mezclan los componentes biológicos, neuroendocrinos, sociales y personales ⁽¹⁾.

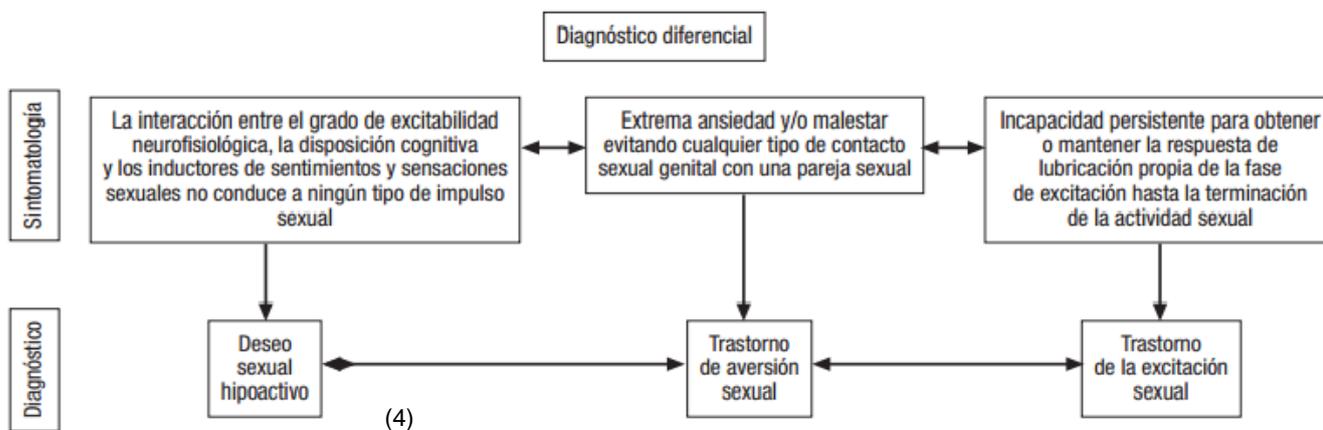
Según el profesor Fuertes A.: El deseo sexual hipoactivo aparece cuando la interacción entre el grado de excitabilidad neurofisiológica, la disposición cognitiva y los inductores de sentimientos y sensaciones sexuales no conduce a ningún tipo de impulso sexual, de forma que el sujeto no siente necesidad o apetencia alguna de buscar placer y estímulo sexual, antes o después de iniciada una conducta sexual ⁽²⁾. Se caracteriza por una disminución del deseo sexual que causa angustia o dificultades interpersonales considerables y que no se debe a una enfermedad médica o psiquiátrica coexistente, problemas dentro de la relación sentimental o a los efectos de un fármaco. Para considerarse como tal, el sujeto afectado no debe tener antecedentes de falta de deseo sexual ⁽³⁾. El diagnóstico de TDSH actualmente se ha eliminado en el DSM-V, denominándose ahora "Disfunción del interés sexual femenino".

Según el DSM-V, los criterios diagnósticos son: falta o reducción significativa del interés o atracción sexual acompañado de al menos 3 de los siguientes síntomas:

- Poco o ningún interés en las relaciones sexuales.
- Escaso o ningún pensamiento sexual.
- Escaso o ningún intento de iniciar alguna actividad sexual o de responder a los intentos de la pareja.
- Poco o ningún placer o excitación sexual en el 75-100% de las experiencias sexuales.
- Poco o ningún interés sexual en la estimulación erótica interna o externa.
- Escasa o ninguna sensación genital o no-genital en el 75-100% de las experiencias sexuales.

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

Hay que diferenciar el deseo sexual hipoactivo de la aversión sexual y el trastorno de excitabilidad:



Hasta el momento el tratamiento del deseo sexual hipoactivo se basaba en hormonoterapia (dehidroepiandrosterona, testosterona...)⁽⁵⁾, psicofármacos (antidepresivos)⁽⁶⁾ y terapias sexuales (Modelo de McCarthy, modelo de Kaplan...)⁽⁷⁾.

En agosto de 2015 la FDA aprobó un fármaco llamado Addyi (flibanserina) para mejorar el trastorno de deseo sexual hipoactivo generalizado.

UN POCO DE HISTORIA

A finales de los años 90 y principios de la década del 2000, la flibanserina se postulaba como un medicamento antidepresivo (D'Aquilla P. *Eur J Pharmacol.* 1997; Invernizzi RW. *Br J Pharmacol.* 2003), encaminado al tratamiento de dicha patología; sin embargo los ensayos clínicos no mostraron que tuviera eficacia para el alivio de la depresión, sin embargo, se observó que aumentaba la libido en animales de laboratorio y sujetos humanos.

Por ese motivo, se comenzó a ensayar para ser utilizado en ese nicho de patología huérfano de tratamiento que era el Deseo Sexual Hipoactivo.

En 2010 Boehringer Ingelheim presentó la propuesta de la Flibanserina como tratamiento para el TDSH, siendo rechazado por la FDA. Tras el rechazo, Boehringer Ingelheim abandona realizar nuevos estudios con el producto.

En 2013 los laboratorios SPROUT compraron el producto y volvieron a proponer la Flibanserina a la FDA, volviendo a ser rechazada a causa de su baja efectividad y altos efectos secundarios.

Los laboratorios SPROUT iniciaron una campaña para presionar a la FDA a la aprobación del medicamento llamada "Even the Score", alegando desigualdad en el manejo de la disfunción

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

sexual para ambos sexos, ya que los hombres disponían de 26 fármacos aprobados para este fin mientras que las mujeres no disponían de ninguno ⁽⁸⁾. **Tras la presión mediática vuelven a presentar el fármaco a la FDA en febrero de 2015, y en agosto del mismo año fue aprobada.** ⁽⁹⁾

¿QUÉ ES LA FLIBANSERINA?

La flibanserina es un agonista postsináptico del receptor 5-HT_{1A} y antagonista del receptor 5-HT_{2A} que ha sido evaluado para indicaciones de trastorno depresivo mayor (MDD) y para el tratamiento de TDSH en mujeres premenopáusicas. Además de su actividad en los receptores de serotonina, la flibanserina se une con moderada afinidad a -HT_{2B}, 5-HT y receptores de dopamina D₄ y 2C. Actualmente no hay productos comercializados con la misma actividad neurotransmisora que la flibanserina.

La serotonina puede tener un papel en el TDSH actuando en exceso como una señal de saciedad sexual. Agentes serotoninérgicos tales como inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben todas las fases del sexo incluyendo el deseo, la excitación y el orgasmo. La adición del receptor 5-HT_{1A} agonista parcial, la bupiriona, para el tratamiento con ISRS ha sido demostrado para contrarrestar estos efectos secundarios sexuales negativos. El receptor 5-HT_{1A} media en la inhibición de la neurotransmisión. Flibanserina, como un agonista total del receptor 5-HT_{1A}, se presume que tienen similar o incluso efectos pro-sexuales más pronunciados que la bupiriona.

La estimulación del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en roedores machos se ha asociado con una disminución del comportamiento sexual. Por lo tanto, el antagonista 5-HT_{2A} se teorizado tener efectos pro-sexuales. Apoyando esta noción es el caso de la nefazodona, un ISRS con inherente actividad antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tiene menos efectos secundarios sexuales negativos que otros ISRS sin ese tipo de actividad. La Flibanserina ha demostrado bloquear los receptores centrales 5-HT_{2A}, y por lo tanto podría revertir la inhibición sexual causada por un exceso de actividad de la serotonina en el cerebro.

Aunque se cree que el efecto de la flibanserina podría estar relacionada con su actividad en el 5-HT_{1A} y en los receptores 5-HT_{2A}, su mecanismo de acción en el tratamiento de HSDD es desconocida.

La eficacia de la dosis de 100mg de Addyi (Flibanserina) a la hora de acostarse fue evaluada en tres ensayos controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 24 semanas, en 2,400 mujeres premenopáusicas con TDSH generalizado adquirido. La edad promedio de las participantes del ensayo fue de 36 años, con una duración promedio de TDSH de aproximadamente cinco años. En estos ensayos, las mujeres contaron la cantidad de eventos sexuales satisfactorios, reportaron deseo sexual en las cuatro semanas anteriores (calificado en

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

una escala de 1.2 a 6.0) y reportaron angustia relacionada con el bajo deseo sexual (en una escala de 0 a 4). En promedio, el tratamiento con Addyi aumentó la cantidad de eventos sexuales satisfactorios de 0.5 a 1 evento más por mes a diferencia del placebo, hubo un incremento en el puntaje de deseo sexual de 0.3 a 0.4 a diferencia del placebo y una disminución en el puntaje de angustia relacionada con el deseo sexual de 0.3 a 0.4 a diferencia del placebo. Análisis adicionales exploraron si las mejoras con Addyi eran significativas para los pacientes, teniendo en cuenta los efectos del tratamiento visto entre esos pacientes que reportaron una mejora significativa o una gran mejora en general. En los tres ensayos, alrededor de un 10 por ciento más de pacientes tratados con Addyi que los pacientes tratados con placebo reportaron mejoras significativas en los eventos sexuales satisfactorios, el deseo sexual o la angustia. No se ha demostrado que Addyi mejore el rendimiento sexual ⁽³⁾.

Los efectos secundarios más comunes de la Flibanserina son: mareos, somnolencia, insomnio, ansiedad, náuseas y fatiga. Además, a causa de su mecanismo de acción, también hay riesgo de depresión e incluso de suicidio.

Por otro lado, la Flibanserina interacciona gravemente con los anticonceptivos orales, inhibidores del CYP3A4 y con el alcohol.

Addyi se aprueba con una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS en inglés), la cual comprende elementos para asegurar su uso seguro (ETASU en inglés). La FDA requiere esta REMS por el mayor riesgo de hipotensión grave y síncope a causa de la interacción entre Addyi y el alcohol. La REMS exige que los médicos prescriptores estén certificados con el programa REMS registrándose y completando una capacitación. Los médicos prescriptores certificados deben recomendar a los pacientes usar un Formulario de Acuerdo Paciente-Proveedor sobre el mayor riesgo de hipotensión grave y síncope y sobre la importancia de no beber alcohol durante el tratamiento con Addyi. Además, las farmacias deben estar certificadas por el programa REMS registrándose y completando una capacitación. Las farmacias certificadas solo deben despachar Addyi a pacientes que tengan una receta de un médico prescriptor certificado. Asimismo, los farmacéuticos deben aconsejar a los pacientes antes de despachar el medicamento que no beban alcohol durante el tratamiento con Addyi ⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONES

En el Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES) de la Fundació Institut Català de Farmacologia se acaba de publicar un resumen del informe interno preparado por funcionarios de la FDA para la reunión del Comité Asesor en el que cuestiona el modo en el que se ha llegado a la aprobación de la flibanserina:

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

“Los criterios que se aplican para aprobar nuevos fármacos son cada día más etéreos. He aquí el caso de la posible aprobación de un fármaco, la flibanserina, sustancialmente carente de efecto, para una “patología” inexistente, difusa y exagerada, la disfunción sexual femenina (actualmente rebautizada trastorno por deseo sexual hipoactivo)” ⁽¹¹⁾

Otro concepto interesante es el “*disease mongering*”, o promoción de enfermedades, pero que podría también traducirse como “invención de enfermedades”. Ray Moynihan, uno de los periodistas con más renombre en el ámbito de la salud, ha publicado mucho tanto acerca del *disease mongering* como en particular sobre el Deseo Sexual Hipoactivo, llegando a publicar artículos en revistas de alto impacto como el *British Medical Journal*, donde se trata extensamente el *márketing* en torno a esta condición y lo relaciona con lo que por aquel entonces era el tratamiento que se postulaba como el gran salvador de las mujeres con Deseo Sexual Hipoactivo: los parches de testosterona ⁽¹²⁾.

Otro concepto importante es que no debería etiquetarse a la flibanserina como “el viagra femenino”, tal y como se ha descrito en numerosos medios de comunicación, puesto que el viagra o sildenafil, es un fármaco que actúa a nivel periférico, no sobre los neurotransmisores. Por otro lado, el denominar como “viagra” a este fármaco hace ver que todavía hay una centralización de la sexualidad. Asimismo, el deseo no es únicamente consecuencia de mecanismos bioquímicos, puesto que intervienen otros factores como el cultural, social, etc ⁽¹⁾.

Dicho esto, a la hora de pensar en prescribir flibanserina a una paciente afectada de TDSH como medida terapéutica hay que disponer de una visión crítica y contrastar todas las opiniones que hay en nuestro medio, tanto del síndrome como del abordaje del mismo.

Se debe ser cauteloso a la hora de decidir si un trastorno como el explicado en este trabajo debe ser tributario de tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero A. El error de llamar a la Flibanserina “viagra femenina”: El deseo sexual y su trastorno hipoactivo. 2015. En: <http://www.eleanasexologos.com/flibanserina-viagra-femenina-y-deseo-sexual-hipoactivo/>
2. Fuertes A. La naturaleza del deseo sexual y sus problemas: Implicaciones terapéuticas. *Cuadernos de Medicina Psicosomática*. 1995;33:28-39.
3. FDA. La FDA aprueba el primer tratamiento para el trastorno del deseo sexual. 18/08/2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm458939.htm>

TERAPIA GRUPAL INTERPERSONAL PARA MUJERES: UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

4. Cabello F. Tratamiento del deseo sexual hipoactivo de la mujer. Rev Int Androl. 2007;5(1):29-37
5. Sherwin BB, Gelfand MM. A prospective one-year study of strogen and progestin in postmenopausal women: effects on cliniclal syntoms and lipoprotein lipid. Psychosom Med. 1987;49:397-409.
6. Cabello-Santamaría F. Effectiveness of the treatment with bupropion, sexual therapy and bupropion combined with sexual therapy in the treatment of woman's hypoactive sexual desire disorder. En: XVII World Congress of Sexology. Montreal; julio de 2005.
7. LoPiccolo J, Friedman J. Broad-spectrum treatment of low sexual desire. En: Leiblum SR, Rosen RC, editors. Sexual desire disorders. New York: The Guilford Press; 1998.
8. **Even the score.** 26 Organizations. Marzo 2015 [Octubre 2015; 20 Setiembre 2015] disponible en: <http://eventhescore.org/the-problem/>
9. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (June 18, 2010) NDA 22-526 Flibanserin (Proposed trade name: Giosa). Washington: FDA; 2010.
10. Sprout Pharmaceuticals Receives FDA Approval of ADDYI™ (Flibanserin 100 MG). 18/08/2015. En: <http://www.sproutpharma.com/sprout-pharmaceuticals-receives-fda-approval-addyi-flibanserin-100-mg/>
11. Young K. FDA advisers back approval of first drug for female sexual dysfunction. Journal Watch. 2015. En: <http://www.sietes.org/buscar/cita/99142>.
12. Moynihan R. The marketing of a disease: Female sexual dysfunction. BMJ. 2005;330:192