

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 848 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5685 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/CA2013/000654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14015416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13822094 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2020 EP 2877183**

54 Título: **Mejora de la excitación sexual, el deseo sexual, el orgasmo y/o el placer después de la administración intravaginal de prasterona (DHEA) en mujeres que no padecen, o independientemente de, dispareunia u otros síntomas de atrofia vulvovaginal**

30 Prioridad:

25.07.2012 US 201261675717 P

16.07.2013 US 201313942977

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.08.2021

73 Titular/es:

**ENDORECHERCHE, INC. (100.0%)
2989, de la Promenade
Québec City, Québec G1W 2J5, CA**

72 Inventor/es:

LABRIE, FERNAND

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 848 215 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mejora de la excitación sexual, el deseo sexual, el orgasmo y/o el placer después de la administración intravaginal de prasterona (DHEA) en mujeres que no padecen, o independientemente de, dispareunia u otros síntomas de atrofia vulvovaginal

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso intravaginal de prasterona (DHEA, deshidroepiandrosterona) para el tratamiento de las siguientes áreas de la disfunción sexual femenina (FSD, forma siglada de *female sexual dysfunction*): trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD, forma siglada de *female sexual arousal disorder*), trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (HSDD, forma siglada de *female hypoactive sexual desire disorder*) y 10 trastorno del orgasmo femenino (FOD, forma siglada de *female orgasmic disorder*), solos o en combinación (incluyendo el trastorno de excitación/interés sexual (SIAD, forma siglada de *sexual interest arousal disorder*)...), en mujeres menopáusicas que no padecen, o independientemente de, dispareunia (dolor en la actividad sexual) u otros síntomas de atrofia vulvovaginal.

Antecedentes

15 Se sabe a partir del documento WO 94/16709 que la DHEA precursora de esteroides sexuales se puede utilizar para el tratamiento y/o prevención de atrofia la vulvovaginal o la libido disminuida. El documento WO 06/42409 muestra, entre otros, procedimientos novedosos para el tratamiento o la reducción de la probabilidad de contraer disfunción vaginal, en particular de sequedad vaginal y dispareunia, acompañadas frecuentemente por disfunción sexual y bajo deseo sexual, mediante la administración intravaginal de precursores de esteroides sexuales similares a la DHEA. El 20 documento WO 09/21323 desvela determinadas dosis de DHEA y composiciones, en particular supositorios vaginales, para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, como la atrofia vaginal, dispareunia y sequedad, así como libido disminuida.

Datos recientes han mostrado que la administración intravaginal de DHEA durante doce semanas muestra efectos beneficiosos sobre las cuatro áreas de disfunción sexual reconocidas en el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM, 25 forma siglada de *Diagnostic and Statistical Manual*)-IV, a saber, deseo sexual, excitación sexual, orgasmo y dispareunia (*American Psychiatric Association 2000; Labrie, Archer y col. 2009b*).

Debido a que, a las dosis utilizadas, la DHEA actúa exclusivamente en la vagina después de su conversión local en andrógenos y/o estrógenos mediante el mecanismos de intracrinología (*Labrie 1991; Labrie, Luu-The y col. 2005*) sin 30 exposición sistémica o cambios significativos en la testosterona o el estradiol en suero (*Labrie, Cusan y col. 2008a; Labrie, Cusan y col. 2008b*), el efecto recién descubierto de la DHEA desafía al paradigma existente para la patogenia y el tratamiento de la FSD (Disfunción Sexual Femenina). Se ha postulado que los factores excitadores e inhibidores en el cerebro controlan el funcionamiento sexual. Siguiendo este concepto, el trastorno de deseo sexual femenino se debería a un desequilibrio entre estos factores excitadores e inhibidores. Entre otros factores, los neurotransmisores dopamina y serotonina son importantes para la función sexual. La dopamina parece aumentar el 35 deseo sexual, la sensación subjetiva de excitación y el deseo de continuar con la actividad sexual, una vez iniciada la estimulación, mientras que la serotonina tendría un efecto inhibidor sobre el deseo sexual. Otros neurotransmisores implicados son la norepinefrina y la oxitocina, con efectos excitadores, y la prolactina y los opioides, con efectos inhibidores.

Con este concepto del SNC desempeñando un papel principal en el funcionamiento sexual femenino, el tratamiento 40 de la FSD se ha enfocado en fármacos que se dirigen a un efecto directo sobre el cerebro, a saber, la testosterona, la flibanserina u otros agentes, con, sin embargo, sólo un éxito limitado.

La observación novedosa y completamente inesperada de que una administración intravaginal local de DHEA sin exposición sistémica tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas de la disfunción sexual femenina, sugiere que 45 debe haber otros mecanismos no humorales responsables de influir en la función sexual a nivel del SNC. La disfunción sexual es un problema común con índices de hasta el 50 % facilitadas por las pacientes, entre mujeres en estudios de grupos utilizando cuestionarios (*Béjin 1994; Kontula y Haavio-Mannila 1995; Burwell, Case y col. 2006*). La prevalencia de la disfunción sexual aumenta después de la ovariectomía y con la edad (*Nathorst-Boos y von Schoultz 1992; Laumann, Paik y col. 1999*) y se observa una mayor incidencia en la posmenopausia en comparación con mujeres premenopáusicas (*Hallstrom 1977; Osborn, Hawton y col. 1988; Hallstrom y Samuelsson 1990; 50 Dennerstein, Smith y col. 1994; Bancroft y Cawood 1996; Avis, Stellato y col. 2000; Dennerstein, Dudley y col. 2001*), un efecto probablemente más relacionado, hasta un alcance desconocido, con la deficiencia hormonal general de la menopausia.

Mientras que se cree que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en la pérdida del deseo/interés y la excitación sexual, muchos estudios han informado un efecto beneficioso de los andrógenos sobre la función 55 sexual en mujeres (*Sherwin y Gelfand 1985; Sherwin y Gelfand 1987; Davis, McCloud y col. 1995; Sarrel, Dobay y col. 1998; Tuiten, Van Honk y col. 2000; Tuiten, van Honk y col. 2002; Goldstat, Briqanti y col. 2003; Lobo, Rosen y col. 2003; Shifren, Davis y col. 2006; Hubavter y Simon 2008*). Estas observaciones han dado como resultado un uso aumentado de la testosterona para esta indicación (*Hulter y Lundberg 1994; Davis y Tran 2001*), aunque todavía

persiste algo de controversia acerca de la eficacia de los andrógenos sobre la disfunción sexual (Myers, Dixen y col. 1990; Basson 2007).

Mientras que la baja actividad de la DHEA se ha indicado como la causa de los síntomas de la deficiencia hormonal en mujeres posmenopáusicas (Labrie 2010a), estudios recientes han informado menores niveles en suero de DHEA y/o DHEA-S en mujeres con disfunción sexual en comparación con los controles (Davis, Davison y col., 2005; Basson, Brotto y col. 2010). Debido a que la formación de los esteroides sexuales a partir de la DHEA es específica de tejido, el uso de la DHEA ofrece la oportunidad de proporcionar niveles fisiológicos de andrógenos y/o estrógenos que se producen, actúan y se inactivan localmente en cada tejido mediante mecanismos intracrino y donde sólo se liberan en la circulación metabolitos inactivos (Labrie, Luu-The y col. 2005). El uso de la DHEA, así, evita los efectos sistémicos de los esteroides sexuales que necesariamente se suministran a través de la circulación general después de la administración oral o percutánea (Labrie, Diamond y col. 1997; Labrie 2001; Lasco, Frisina y col. 2001; Labrie, Luu-The y col. 2003).

Debido a que se reconoce que los estrógenos mejoran los síntomas de la atrofia vaginal mediante una acción en la capa más superficial de la vagina sin afectar la disfunción sexual (Lobo, Rosen y col. 2003; Long, Liu y col. 2006; Raghunandan, Agrawal y col. 2010) mientras que la DHEA corrige tanto los síntomas de atrofia vaginal como la disfunción sexual (Labrie, Archer y col. 2009b; Labrie, Archer y col. 2009a), parece lógico sugerir que la atrofia vaginal y la disfunción sexual (denominada WSD, forma siglada de *vulvovaginal sexual dysfunction*, disfunción sexual vulvovaginal) son dos entidades médicas distintas, ambas provocadas por una deficiencia hormonal, en analogía con la osteoporosis y los sofocos que son dos entidades médicas diferentes comúnmente provocadas por una falta de actividad de la DHEA. Mientras que los estrógenos mejoran la atrofia vaginal mediante una acción sobre la capa vaginal superficial, los andrógenos derivados de la transformación local de DHEA mejoran la disfunción sexual al actuar también en la vagina, aunque en un sitio diferente y mediante mecanismos locales diferentes. De hecho, recientemente se ha demostrado que la administración de DHEA aumenta la densidad de las fibras nerviosas en las dos capas más profundas de la vagina en la rata, a saber, en la lámina propia y la capa muscular (Pelletier, Quellet y col. 2012a; Pelletier, Quellet y col. 2012b).

Debido a que el dolor en la actividad sexual es un síntoma predominante en las mujeres posmenopáusicas que padecen atrofia vaginal (Labrie, Archer y col. 2009a) al tiempo que se considera como uno de las cuatro áreas de la FSD (American Psychiatric Association, 2000), los inventores han analizado las posibles diferencias en las puntuaciones de gravedad de los parámetros de disfunción sexual, a saber, el deseo sexual, la excitación sexual y el orgasmo, y la respuesta de estas puntuaciones de gravedad a la administración intravaginal de DHEA en mujeres sin y con dolor moderado o grave en la actividad sexual a valores iniciales en el estudio ERC-210 de los inventores (Labrie, Archer y col. 2009b). El hallazgo de un efecto similar de la DHEA en las mujeres con atrofia vaginal que padecen dolor moderado a grave (MS, forma siglada de *moderate to severe*) (un área bien reconocida de la disfunción sexual) y en las que no padecen dolor MS, indicaría que la atrofia vaginal (dolor en la actividad sexual, sequedad vaginal e irritación/prurito) y la disfunción sexual provocada por la disfunción de las fibras nerviosas vaginales ubicadas en las capas segunda (lamina propia) y tercera (capa muscular) son dos entidades completamente distintas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso intravaginal de DHEA para el tratamiento de problemas de excitación sexual, deseo sexual y/u orgasmo, solos o en combinación, en mujeres que no padecen dispareunia o síntomas de atrofia vulvovaginal, y también en mujeres premenopáusicas que no tengan síntomas/signos de atrofia vaginal.

Con frecuencia, las mujeres posmenopáusicas padecen excitación sexual reducida, deseo sexual reducido, y/o dificultad con el orgasmo, con frecuencia asociado con cambios en los tejidos vulvares y vaginales, conocido como atrofia vulvovaginal (VVA, forma siglada de *vulvar and vaginal atrophy*). Sin embargo, también se observa reducción del deseo sexual, disminución de la excitación y dificultad con el orgasmo de etiología hasta ahora desconocida en mujeres posmenopáusicas que tienen epitelio vaginal eutrófico (= comparable a una vagina premenopáusica sin signos de atrofia).

La población de mujeres posmenopáusicas entonces se puede subdividir en tres subpoblaciones: mujeres con (1) VVA moderada a grave, (2) VVA leve y (3) sin VVA o epitelio vaginal normal. En particular, la Población (1) experimenta sequedad vaginal, lo cual a su vez puede conducir a dolor moderado/grave durante la actividad sexual, a su vez posiblemente acompañado de deseo sexual y/o excitación y/u orgasmo reducidos. Para corregir esta afección molesta, estas pacientes se habían tratado previamente con estrógenos, incluyendo DHEA, que se convierte localmente en la vagina a estradiol (E2) y testosterona (T), que corrige la VVA y, como se ha demostrado (Labrie, Archer y col. 2009b; Labrie, Archer y col. 2009a), también aumenta el deseo sexual, la excitación y el orgasmo. Los mecanismos que conducen a la corrección de los síntomas de VVA y de la disfunción sexual son, sin embargo, como se muestran en la presente invención, diferentes e implican diferentes sitios de acción. De acuerdo con esta sugerencia, el tratamiento con estrógenos si bien trata los síntomas de VVA no corrige la disfunción sexual.

La Población (2) tiene síntomas de VVA menos graves y normalmente se trata sintomáticamente con lubricantes o humectantes con éxito limitado. El uso de estrógenos, lubricantes y humectantes en las Poblaciones (1) y (2) es

conocido y, por lo tanto, no inventivo. Sin embargo, durante estudios que implican pacientes con y sin dolor moderado o grave en la actividad sexual, se realizó una observación sorpresiva, que es la base de la invención descrita:

Contrario a lo esperado, el tratamiento vaginal con DHEA aumenta al mismo grado el deseo sexual, la excitación y el orgasmo en mujeres con y sin dolor moderado o grave en la actividad sexual. Las mujeres posmenopáusicas sin el síntoma de dolor moderado a grave en la actividad sexual se trataron con igual éxito en el estudio presentado y respondieron, de forma inesperada, igualmente bien con una mejora del deseo sexual, la excitación sexual y la capacidad para tener orgasmos. Dichos datos indican que la deficiencia hormonal en mujeres posmenopáusicas puede provocar síntomas de atrofia vaginal, en especial dispareunia o dolor en la actividad sexual e, independientemente, provocar disfunción sexual (bajo deseo, baja excitación y dificultad con el orgasmo). Los datos recientes de los inventores disocian las dos enfermedades (disfunción sexual y atrofia vulvovaginal) e indican que la DHEA intravaginal se puede utilizar satisfactoriamente para el tratamiento de la disfunción sexual independientemente de la gravedad o presencia de la atrofia vaginal.

Descripción detallada de la invención

Los datos de la presente invención demuestran que a pesar de que el dolor en la actividad sexual es una de las cuatro áreas de la FSD con deseo sexual disminuido, excitación sexual disminuida y dificultad persistente o incapacidad de alcanzar un orgasmo, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) IV (American Psychiatric Association 2000), la dispareunia moderada a grave no tiene un efecto significativo sobre los beneficios observados sobre el deseo, la excitación y el orgasmo después de la acción intravaginal local de la DHEA.

Las interrelaciones fuertes entre las diversas áreas de la FSD son bien reconocidas. En un estudio transversal realizado en 1002 mujeres con edades entre 20 y 70 años utilizando el Cuestionario de Función Sexual (SFQ, forma siglada de *Sexual Function Questionnaire*) y la Escala de Malestar Sexual Femenino (SADA, forma siglada de *Female Sexual Distress Scale*), el bajo deseo estuvo más asociado con los factores de relación que con la edad y la menopausia, mientras que la baja excitación genital y la baja función orgásmica estuvieron más asociadas con factores fisiológicos y psicológicos (Hayes, Dennerstein y col. 2008). El malestar sexual, por otro lado, estuvo asociado con factores tanto psicológicos como de relación. El malestar sexual estuvo asociado con puntuaciones de depresión más altas y sentimientos negativos hacia la pareja. Además, el malestar sexual se podría predecir por sentimientos negativos anteriores por la pareja y un mayor descenso en las puntuaciones de función sexual.

Se ha descubierto una mayor correlación entre las construcciones de excitación (psicológica) y de deseo del FSFI (forma siglada de *Female Sexual Function Index*, Índice de la Función Sexual Femenina) que entre la excitación y la lubricación del FSFI, que se supone que miden la misma construcción (Wiegand, Meston y col. 2005). Esto podría sugerir que el deseo y la excitación sexual (psicológica) podrían ser miembros de la misma construcción y están demasiado interrelacionados para medirse por separado. En los estudios con sildenafil dirigidos al tratamiento de la FSAD (Trastorno de la Excitación Sexual Femenina), hubo más del 50 % de solapamiento con mujeres que también cumplieran con los criterios del HSDD (trastorno de deseo sexual hipoactivo) y el FOD (trastorno de orgasmo femenino) (Caruso, Intelisano y col. 2001; Basson, McInnes y col. 2002; Berman, Berman y col. 2003; Caruso, Rugolo y col. 2006).

En el presente análisis en una población de mujeres que muestran o no muestran dolor moderado a grave en la actividad sexual a valores iniciales, se observa que el efecto de placebo del tratamiento con DHEA intravaginal es prácticamente atribuible por completo a los cambios observados con el placebo en el grupo de mujeres que tienen dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual a valores iniciales, mientras que prácticamente no se observó ningún efecto de placebo sobre la disfunción sexual en mujeres sin dolor MS a valores iniciales (Figuras 10 y 11; Tablas 1 y 2). Como un corolario a esta observación, las mujeres que tienen dolor MS tuvieron puntuaciones de gravedad algo superiores a los valores iniciales, en los cuestionarios tanto MENQOL (forma siglada de *Menopause-specific Quality of Life Questionnaire*, Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia) como de ASF (forma siglada de *Abbreviated Sexual Function*, Función Sexual Abreviada) (Tablas 4 y 5).

Es pertinente, en esta fase, proporcionar alguna información sobre los diferentes mecanismos de acción de la DHEA intravaginal que pueden estar implicados en la disfunción sexual por un lado y en la atrofia vaginal por otro. Los importantes problemas de salud clínica relacionados con la deficiencia hormonal y que enfrentan las mujeres en la menopausia atañen a sofocos, atrofia vaginal, pérdida ósea, pérdida de masa y resistencia muscular, acumulación de grasa, diabetes de tipo 2, disfunción sexual, pérdida de la memoria, pérdida cognitiva y posiblemente enfermedad de Alzheimer (Labrie 2007). Debido a la sensibilidad variable de la morfología y función de cada tejido a la deficiencia hormonal, ahora parece lógico que la deficiencia hormonal en diferentes mujeres posmenopáusicas puede conducir a diferentes niveles de deficiencias clínicamente detectables en cualquiera o todos los síntomas mencionados anteriormente: en algunas mujeres, la osteoporosis puede ser el síntoma predominante o la consecuencia de la deficiencia hormonal sin otro signo evidente de menopausia, mientras que, en otras mujeres, la disfunción sexual puede ser más predominante y en otras, la atrofia vaginal o atrofia cutánea, o la pérdida muscular serán los síntomas o signos más evidentes de la deficiencia hormonal. Es de particular interés haber descubierto que muchos de los problemas médicos relacionados con la menopausia respondan positivamente a los andrógenos y, en muchos casos, a la administración de DHEA cuando se utiliza a la dosis adecuada y en condiciones experimentales adecuadas (Davis, McCloud y col. 1995; Labrie, Diamond y col. 1997; Simon, Klaiber y col. 1999;

Villareal y Holloszy 2004) (véase la revisión de: [\(Labrie 2007; Labrie, Archer y col. 2009b; Labrie, Archer y col. 2009a; Labrie, Archer y col. 2009c; Labrie 2010b\)](#)).

Con respecto al aspecto androgénico, es importante considerar que las mujeres normales producen una cantidad de andrógenos equivalente a aproximadamente el 50 % de los andrógenos secretados en los hombres ([Labrie, Bélanger y col. 2006](#)). Sin embargo, debido a que todos los andrógenos en las mujeres se originan a partir de la DHEA ([Labrie, Martel y col. 2011](#)), el conjunto de andrógenos en las mujeres disminuye marcada y progresivamente desde los 30 años de edad en paralelo con la marcada ausencia en la concentración en suero de DHEA y DHEA-S. De hecho, en promedio, las mujeres ya han perdido el 60 % de su DHEA y, en consecuencia, los andrógenos en el momento de la menopausia ([Labrie, Luu-The y col. 2005; Labrie 2010a](#)).

De manera más importante, como se mencionó anteriormente, después de la menopausia, la única fuente de esteroides sexuales es la DHEA. En consecuencia, la presencia o ausencia de síntomas relacionados con la deficiencia hormonal pueden estar sólo relacionados con diferencias en la disponibilidad de DHEA entre diferentes mujeres ([Labrie 2010a; Labrie, Martel y col. 2011](#)), así como con las diferencias de sensibilidad a la DHEA y también con metabolismo diferente en los diferentes tejidos de cada mujer. Por lo tanto, parece lógico incluir una terapia de reemplazo androgénico en la posmenopausia. Sin embargo, para mantener un equilibrio fisiológico entre andrógenos y estrógenos en cada célula y cada tejido, sólo la DHEA exógena permite la formación local de andrógenos y/o estrógenos de acuerdo con la fisiología de cada tejido. Además de proporcionar los niveles adecuados de andrógenos y/o estrógenos sintetizados en cada tejido específico mediante mecanismos intracrininos, la DHEA, una molécula inactiva por sí misma, evita la exposición sistémica a esteroides sexuales, un problema planteado por el estudio WHI (forma siglada de *Women's Health Initiative*, Iniciativa por la salud de la mujer) y una larga serie de publicaciones de seguimiento.

La disfunción sexual es un miembro del espectro de síntomas y problemas médicos mencionados anteriormente relacionados con la deficiencia de esteroides sexuales en mujeres posmenopáusicas. De hecho, varios estudios han informado un deseo o interés sexual reducido, receptividad sexual disminuida y respuesta sexual disminuida en mujeres posmenopáusicas ([Hallstrom 1977; Osborn, Hawton y col. 1988; Hallstrom y Samuelsson 1990; Nathorst-Boos y von Schoultz 1992; Dennerstein, Smith y col. 1994; Bancroft y Cawood 1996; Laumann, Paik y col. 1999; Avis, Stellato y col. 2000; Dennerstein, Dudley y col. 2001](#)). Los datos bien reconocidos que demuestran que los estrógenos corrigen los síntomas de atrofia vaginal sin afectar significativamente la disfunción sexual ([Lobo, Rosen y col. 2003; Gonzalez, Viafara y col. 2004; Long, Liu y col. 2006; Raghunandan, Agrawal y col. 2010](#)) apoyan los hallazgos de que la atrofia vaginal y la disfunción sexual son dos entidades distintas que son, al menos parcialmente, secundarias a la deficiencia de esteroides sexuales. Las mujeres que reciben terapia hormonal han mostrado que tienen una reducción global de inervación vaginal, estimada mediante los axones parasimpáticos, simpáticos y sensitivos. El efecto fue más pronunciado en mujeres que recibían terapia intravaginal de estrógenos ([Griebeling, Liao y col. 2012](#)). Mientras que los autores han sugerido que la reducción inducida por estrógenos en la inervación vaginal puede estar relacionada con un alivio de la incomodidad vaginal, estos datos ciertamente no sugieren un aumento en la sensibilidad o densidad nerviosa como se encuentra después del tratamiento con testosterona ([Pessina, Hoyt y col. 2006](#)) o prasterona ([Pelletier, Ouellet y col. 2012a; Pelletier, Ouellet y col. 2012b](#)) en ratas.

La deficiencia de esteroides sexuales es el equivalente o una consecuencia de la deficiencia de DHEA ([Labrie 2010a](#)). Algunos de los trastornos de la posmenopausia están relacionados más directamente con una falta de estrógenos (por ejemplo, atrofia vaginal, sofocos, ...), mientras que otros están más relacionados con una actividad androgénica defectuosa (por ejemplo, masa y fuerza muscular, disfunción sexual, ...). Datos recientes han mostrado los beneficios de la acción intravaginal local de la DHEA sobre las cuatro áreas de disfunción sexual ([Labrie, Archer y col. 2009b](#)), al tiempo que los síntomas de la atrofia vaginal también mejoraron marcadamente ([Labrie, Archer y col. 2009b](#)). Debido a que se reconoce, como se mencionó anteriormente, que los estrógenos mejoran los síntomas de la atrofia vaginal mediante una acción en la capa más superficial de la vagina sin afectar la disfunción sexual ([Lobo, Rosen y col. 2003; González, Viafara y col. 2004; Long, Liu y col. 2006; Raghunandan, Agrawal y col. 2010](#)), mientras que la DHEA afecta tanto la atrofia vaginal como la disfunción sexual, parece lógico concluir que la atrofia vaginal y la disfunción sexual (llamada VVSD, forma siglada de *vulvovaginal sexual dysfunction*, disfunción sexual vulvovaginal) son dos entidades médicas distintas en analogía con la osteoporosis y los sofocos, que son dos entidades médicas diferentes, ambas secundarias a una falta de esteroides sexuales debido a la baja actividad de la DHEA, siendo la DHEA la única fuente de esteroides sexuales después de la menopausia.

Dicha interpretación está bien sustentada por la observación preclínica de un efecto estimulante específico y marcado de los andrógenos sobre las fibras nerviosas ([Pessina, Hoyt y col. 2006](#)) y del colágeno ([Berger, El-Alfy y col., 2005](#)) en la lámina propia, la capa intermedia de la vagina, mientras que la atrofia vaginal normalmente es un problema de la capa epitelial externa, un tejido que sensible a los estrógenos, pero mínimamente sensible a los andrógenos ([Berger, El-Alfy y col. 2005; Pessina, Hoyt y col. 2006](#)). Los cambios morfológicos observados en la vagina después del tratamiento con DHEA refleja su conversión local en esteroides sexuales activos que tienen acción androgénica y/o estrogénica a través de mecanismos intracrininos ([Labrie 1991](#)). Los cambios observados en la rata incluyen mucificación epitelial, alta compacidad de las fibras de colágeno de la lámina propia delicadas, finamente tejidas y el aumento moderado del grosor de la capa muscular en comparación con animales ovariectomizados (OVX). Estos cambios morfológicos son típicos de los efectos androgénicos. En la lámina propia,

las fibras finas de colágeno recién sintetizadas se observan cerca del epitelio. Después de la administración de la DHEA el marcaje del receptor de andrógenos aumenta en aproximadamente 3 veces en las tres capas vaginales (epitelio, lamina propia y capa muscular) (Berger, El-Alfy y col. 2005).

De particular gran importancia para la disfunción sexual es la observación de que las fibras nerviosas se encuentran principalmente en la lámina propia, un sitio principal de acción de los andrógenos, y que el tratamiento con testosterona aumenta el número y tamaño de las terminaciones nerviosas en la lámina propia, mientras que los estrógenos y la progesterona no tienen ningún efecto (Pessina, Hoyt y col. 2006). Es de particular interés mencionar que recientemente se ha observado un efecto estimulante de la prasterona sobre la densidad del nervio intravaginal (Pelletier, Ouellet y col. 2012a). El efecto de la prasterona no se vio influenciado por el tratamiento simultáneo con el antiestrógeno puro acolbifeno, indicando así una acción androgénica de la prasterona (Pelletier, Ouellet y col. 2012b). De acuerdo con (Pessina, Hoyt y col. 2006), no se observó ningún efecto de los estrógenos sobre la densidad de los nervios vaginales (Pelletier, Ouellet y col. 2012b). Dichos datos sugieren claramente que la acción de la DHEA sobre la disfunción sexual es un efecto androgénico específico secundario a la conversión de la DHEA en andrógenos en las fibras nerviosas de la vagina. La sensibilidad aumentada de las fibras nerviosas vaginales mediante el componente androgénico de acción de la DHEA es la explicación más probable para los efectos beneficiosos observados sobre la disfunción sexual en mujeres que reciben DHEA intravaginal (Labrie, Archer y col. 2009a).

En términos del mecanismo de acción, es importante recordar que la baja libido y la baja frecuencia del coito no se vieron afectadas en mujeres posmenopáusicas que recibieron estrógeno oral o percutáneo (Long, Liu y col. 2006), incluso si se observaba un efecto significativo sobre la sequedad vaginal y dolor en el coito, indicando así una disociación entre el efecto del estrógeno sobre la atrofia vaginal y la disfunción sexual. Se han informado hallazgos similares por (Lobo, Rosen y col. 2003; Gonzalez, Viafara y col. 2004). En pacientes tanto con atrofia vaginal como FSD, que se trataron durante 12 semanas con crema Premarin, crema de Premarin+testosterona o placebo, se observó una mejora en la puntuación de sexualidad sólo en el grupo de Premarin+testosterona, mientras que la atrofia vaginal mejoró en ambos grupos de Premarin y Premarin+testosterona (Raghunandan, Agrawal y col. 2010).

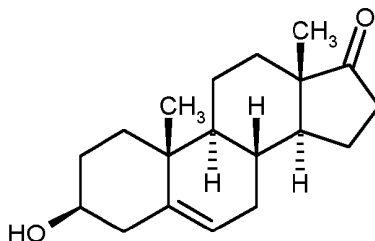
Los datos que muestran que los estrógenos corrigen los síntomas de la atrofia vaginal sin afectar significativamente la disfunción sexual indican claramente que la atrofia vaginal y la disfunción sexual son dos entidades distintas las cuales son, al menos parcialmente, debidas a la deficiencia de esteroides sexuales. Como se mencionó anteriormente, la disfunción sexual entonces se puede considerar como un miembro del espectro de síntomas y problemas médicos relacionados con la deficiencia de esteroides sexuales en mujeres posmenopáusicas, a saber, osteoporosis, pérdida muscular, atrofia de la piel, diabetes de tipo 2, acumulación de grasa, atrofia vaginal, disfunción sexual, pérdida de la memoria, pérdida cognitiva y posiblemente enfermedad de Alzheimer (Labrie 2007; Labrie 2010a). De hecho, varios estudios han informado deseo o interés sexual reducido, receptividad sexual disminuida y respuesta sexual disminuida en mujeres posmenopáusicas (Hallstrom 1977; Osborn, Hawton y col. 1988; Hallstrom y Samuelsson 1990; Dennerstein, Smith y col. 1994; Bancroft y Cawood 1996; Avis, Stellato y col. 2000; Dennerstein, Dudley y col. 2001).

Por otro lado, aproximadamente el 25 % de mujeres posmenopáusicas con uno o más síntomas moderados o graves (MS) de atrofia vaginal no tienen dolor MS en la actividad sexual. La presencia o ausencia de dolor MS a valores iniciales, sin embargo, no tiene influencia sobre la mejora con respecto al placebo del deseo y excitación mediante la administración intravaginal de DHEA (Tablas 1 y 2; Figura 9).

Si bien se creía que cualquier efecto beneficioso de la DHEA intravaginal sobre la FSD era secundario a los efectos del tratamiento sobre los síntomas de atrofia vulvovaginal, con la mejora secundaria de la disfunción sexual, el tratamiento con DHEA intravaginal local sorprendentemente tuvo un efecto positivo sobre la función sexual femenina sin influencia de la presencia o ausencia de dolor moderado a grave en la actividad sexual o dispareunia a valores iniciales (véanse las Figuras 9 y 11). De hecho, se descubrió que el efecto sobre la función sexual femenina es independiente de los efectos del tratamiento sobre la dispareunia. Por lo tanto, la DHEA intravaginal podría ser un tratamiento eficaz de los síntomas de la FSD en mujeres independientemente de la presencia de síntomas de atrofia vulvovaginal. Debido a que la disfunción sexual parece ser secundaria a una disminución en la actividad de la DHEA y que la disminución en la actividad de la DHEA comienza mucho antes que la menopausia (Labrie 1991; Labrie, Luu-The y col. 2005; Labrie 2010a; Labrie 2010b), los presentes hallazgos de la ausencia de influencia de la dispareunia sobre los beneficios de la DHEA sobre la disfunción sexual, sugieren que la DHEA se podría utilizar satisfactoriamente para tratar la disfunción sexual en mujeres premenopáusicas en ausencia de síntomas de VVA. De hecho, prácticamente todos los andrógenos en las mujeres proceden de la transformación de la DHEA en testosterona y dihidrotestosterona (DHT) en tejidos periféricos, tanto en la pre- como en la posmenopausia (Labrie, Martel y col. 2011). Además, los niveles de DHEA en suero comienzan a disminuir a los 30 años de edad, con una pérdida del 60 % ya observada en el momento de la menopausia sin contribución significativa del ovario (Labrie 1991; Labrie, Luu-The y col. 2005; Labrie, Bélanger y col. 2006). Por tanto, es lógico que la disfunción sexual observada en mujeres premenopáusicas esté provocada por una falta de actividad de la DHEA. Debido a que el efecto de los esteroides sexuales sobre la disfunción sexual parece deberse a los andrógenos, los hallazgos presentes de un efecto beneficioso similar de la prasterona en mujeres que tienen o no tienen dispareunia moderada a grave sustentan fuertemente esta conclusión e indican que la disfunción sexual relacionada con la falta de andrógenos en mujeres premenopáusicas se debe a la falta de actividad de la DHEA, la única fuente de andrógenos

que comienza a disminuir a los 30 años de edad.

DHEA como se menciona en las reivindicaciones significa (3 β)-3-hidroxiandrost-5-en-17-ona (también conocida como 5-deshidroepiandrosterona o prasterona) y sus formas farmacéuticamente aceptables, en especial sales. La DHEA tiene la fórmula:



Se describió por primera vez después del aislamiento de orina masculina [Butenandt A. y Tscherning K., Z. Physiol. Chem. 229, 167 (1934); Butenandt y Dannenbaum, Z. Physiol. Chem. 229, 192 (1934); preparación a partir de colesterol: Butenandt A. y col., Z. Physiol. Chem. 237, 57 (1935)].

- 10 **DHEA intravaginal** significa DHEA administrada localmente en la vagina, por ejemplo, con óvulos intravaginales, supositorios (como se describe en el documento WO 09/21323), cremas, lociones, geles, pomadas, anillos y similares.

Trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD) como se menciona en las reivindicaciones significa falta molesta de interés en participar en la actividad sexual.

- 15 **Trastorno de excitación sexual femenina (FSAD)** como se menciona en las reivindicaciones significa una falta molesta de excitación a pesar del deseo de participar en la actividad sexual. **Trastorno del orgasmo femenino (FOD)** como se menciona en las reivindicaciones significa un fracaso molesto de alcanzar un orgasmo a pesar de la excitación.

- 20 Estos trastornos se definen adicionalmente en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV). Estas definiciones, junto con los criterios de diagnóstico, también se pueden encontrar en:

www.behavenet.com/capsules/disorders/hyposexdesdis.htm (HSDD),
www.behavenet.com/capsules/disorders/fsexarsldis.htm (FSAD) y
www.behavenet.com/capsules/disorders/forgdis.htm (FOD).

- 25 **Trastorno de excitación/interés femenino** (FIAD, forma siglada de *Female Interest Arousal Disorder*) es la presencia simultánea de trastornos de deseo y de excitación.

- 30 La menopausia sigue al último período menstrual natural, inducido por los ovarios, como resultado de un cese permanente del ciclo ovárico y de cualquier actividad hormonal significativa de los ovarios (Labrie, Martel y col. 2011) y se declara en retrospectiva después de amenorrea de un año completo. **Las mujeres posmenopáusicas** son, así, mujeres adultas más allá de la menopausia, es decir, mujeres que han ingresado en el tiempo de su vida que tiene lugar después de su último período o, más exactamente, todo el tiempo que sigue al punto cuando sus ovarios se volvieron inactivos.

- 35 **Atrofia vulvar y vaginal** (VVA) es una afección que es el resultado de la deficiencia hormonal después de la menopausia, que está asociada con síntomas típicos que pueden incluir sequedad vaginal, ardor y prurito, y dolor vaginal durante la actividad sexual, y los hallazgos de una superficie vaginal y vulvar friable o irritada con un epitelio vaginal fino que muestra un índice de maduración con una alta relación de células epiteliales parabasales con respecto a las superficiales (menor del 5 % de células superficiales) y un pH vaginal > 5,0.

Ejemplo

El siguiente ejemplo está destinado sólo a ilustrar una realización particular de la presente invención y no pretende limitar el ámbito de la invención de ninguna forma.

- 40 Este estudio (ERC-210) es un ensayo de fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento. La población de análisis por intención de tratar (ITT) original incluyó 216 mujeres posmenopáusicas distribuidas al azar para recibir un óvulo diario de las siguientes concentraciones de DHEA: 0,0 % (53 mujeres), 0,25 % (3,25 mg de DHEA, 53 mujeres), 0,5 % (6,5 mg de DHEA, 56 mujeres) o 1,0 % (13 mg de DHEA, 54 mujeres) administrado por vía intravaginal con un aplicador a la hora de dormir durante 12 semanas (Labrie, Archer y col. 2009b). De esta población, una mujer no tuvo datos para los parámetros de función sexual a valores iniciales, reduciendo así el número total de pacientes a 215. Los óvulos o supositorios de DHEA

(VaginormTM) conteniendo prasterona en una base lipófila se fabricaron en Recipharm, Karlskoga, Suecia. El estudio se dividió en dos fases, a saber, selección seguida por un período de tratamiento de 12 semanas. Aprobaron el protocolo la Institutional Review Board of the Centre Hospitalier de l'Université Laval (Quebec, Canadá), McGill University (Montreal, Canadá), Ethica (Montreal, Canadá), Eastern Virginia Medical School (Norfolk, Virginia, USA) y la Western Institutional Review Board (Los Angeles, USA).

Los criterios de inclusión y exclusión fueron como se describe en (Labrie, Archer y col. 2009b). Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todas las mujeres antes de la realización de cualquier procedimiento relacionado con el estudio. A las mujeres se les realizó los antecedentes médicos, un reconocimiento médico y un reconocimiento ginecológico completo en la selección. Se realizó un reconocimiento ginecológico parcial para evaluar el aspecto de la mucosa y la tolerancia al medicamento en el día 1 y en todas las visitas. Las pruebas analíticas convencionales, a saber, hematología (incluyendo hemograma completo y coagulación), análisis bioquímico de la sangre y análisis de orina se realizaron en la selección, el día 1 y en todas las visitas. Se prepararon tabulaciones de resumen que presentaban el número de observaciones, la media o media geométrica según fuera adecuado, la DT; el ETM, 95 % de CI bilateral; la mediana, mínima y máxima para variables continuas; y el número y porcentaje por categoría para los datos cualitativos. Los análisis estadísticos se realizaron al nivel de significancia bilateral de 0,05 a menos que se estableciera otra cosa. Las categorías para resumen en general consistieron en los niveles de dosis de los tratamientos con DHEA, 0 % (placebo), 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA. Los criterios de valoración para análisis consistieron en los siguientes: deseo/interés, excitación y orgasmo fueron autoevaluados por las mujeres en la selección, en el día 1, y en la semana 4, 8 y 12, utilizando los cuestionarios de ASF y MENQOL. El valor inicial se definió como el valor en el día 1, obtenido antes del primer uso del tratamiento de estudio, y el cambio a partir del valor inicial a la semana 12 se calculó para cada participante para cada criterio de valoración del área. El análisis comparando cada dosis de DHEA con el placebo se realizó mediante análisis de covarianza, con el valor inicial utilizado como la covariable. Los valores faltantes se reemplazaron por la última observación realizada.

Las tres preguntas cubiertas por el área sexual del cuestionario MENQOL son el cambio en el deseo sexual, la evitación de la intimidad y sequedad vaginal durante la actividad sexual. En la publicación anterior de los inventores (Labrie, Archer y col. 2009a), solo se utilizaron en los cálculos las mujeres que tenían un valor de puntuación en el valor inicial en la semana 12, mientras que la presente evaluación imputa (hacia adelante) el último valor obtenido después del valor inicial cuando los datos en la semana 12 están faltantes. De manera más importante, se realizó el presente análisis por separado para mujeres que tenían dolor moderado o grave (MS) en la actividad sexual en el valor inicial y para mujeres que no tenían dolor MS en el valor inicial, para detectar una posible diferencia entre los dos grupos en los términos de respuesta. Dado que el número de mujeres es tan bajo como 12 en algunos grupos para algunos parámetros después de realizar la distribución entre mujeres con y sin MS, los cálculos también se han realizado con la combinación de las tres dosis de prasterona, aunque el número de mujeres sigue siendo bajo en el grupo del placebo correspondiente.

Como se puede observar en la Tabla 1 y la Figura 1, el deseo sexual mejora en la semana 12 en un 22 % ($p=0,016$), 51 % ($p=0,0047$), 31 % ($p=0,2845$) y 48 % ($p=0,0072$) en los grupos de placebo y de 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente. Los valores de p para los grupos con DHEA son siempre para los valores en comparación con el placebo, mientras que en esta y en las siguientes figuras el grupo del placebo siempre se compara con el valor inicial. Para el análisis de IDT son evaluables en cada grupo de cincuenta tres a cincuenta y seis mujeres. También se puede observar en la Tabla 1 y la Figura 1 que cuando las 53 mujeres tratadas con placebo se comparan con el grupo de todas las mujeres ($n=163$) que recibieron prasterona (0,25 %, 0,5 % o 1,0 %), la puntuación de deseo sexual mejora en un 44 % en el grupo con prasterona ($p=0,0083$ en comparación con el efecto placebo).

Como muestra en la Tabla 1, de 12 a 16 mujeres son evaluables en los grupos sin dolor MS en la actividad sexual en el valor inicial y de 37 a 43 mujeres en los grupos con dolor MS. De esta forma, hay aproximadamente un 25 % de mujeres que no tienen dolor MS en comparación con aproximadamente el 75 % de mujeres que tienen dolor MS al valor inicial. A pesar del pequeño número de mujeres en el grupo sin dolor MS, se puede observar en la Tabla 1 y la Figura 1, que se mejora el deseo sexual en un 6,1 % ($p=0,4890$), 61 % ($p=0,0002$), -8,1 % ($p=0,3158$) y 35 % ($p=0,0551$) en los grupos con 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA sin dolor MS, respectivamente. Las mejoras en los grupos con dolor MS correspondientes son del 27 % ($p=0,0154$), 48 % ($p=0,1746$), 36 % ($p=0,5876$) y 53 % ($p=0,0332$). Cuando todas las mujeres tratadas con prasterona se comparan con el placebo, se observa un aumento del 40,2 % ($p=0,0073$) en el deseo sexual en el grupo sin dolor MS mientras que se observa un aumento del 45 % ($p=0,1058$) en el grupo de mujeres con dolor MS en el valor inicial.

Cuando se considera la segunda pregunta del MENQOL, a saber, evitar la intimidad, se observan disminuciones en la puntuación del 22 % ($p=0,0072$), 43 % ($p=0,0411$), 41 % ($p=0,0431$) y 50 % ($p=0,0038$) en los grupos totales con 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente (Tabla 1 y Figura 2). Cuando se combinan los grupos tratados con prasterona, la gravedad de la puntuación de evitar la intimidad mejora en un 44,8 % ($p=0,0047$) (Figura 2, Tabla 1). Para los grupos sin dolor MS, se observan cambios del 9,2 % ($p=0,6575$), 49 % ($p=0,0233$), 13 % ($p=0,0502$; NS frente a valor inicial) y 27 % ($p=0,2715$) en los grupos correspondientes. En los grupos con dolor MS en actividad sexual, por otro lado, se observan mejoras del 25 % ($p=0,0051$), 41 % ($p=0,2215$), 43 % ($p=0,1463$) y 56 % ($p=0,0064$) con las dosis correspondientes de DHEA. Cuando se compara el placebo con el grupo de todas las mujeres tratadas con prasterona, se observan mejoras del 36,6 % ($p=0,0313$) y 46,4 % ($p=0,0271$) en los grupos sin

dolor MS y dolor MS, respectivamente.

Cuando se considera la tercera pregunta del MENQOL, a saber, la sequedad vaginal o lubricación durante el coito, se puede observar en la Tabla 1 y la Figura 3 que en los diferentes grupos, mejora la sequedad vaginal a las 12 semanas en comparación con el valor inicial en un 23 % ($p=0,0004$), 45 % ($p=0,0032$), 50 % ($p=0,0003$) y 54 % ($p<0,0001$) en los grupos con 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente. Cuando se analizan para el grupo de prasterona total, la puntuación de sequedad vaginal mejora en un 49,9 % ($p<0,0001$ en comparación con el placebo). En los grupos sin dolor MS correspondientes, la sequedad vaginal mejora en un 0 % ($p=1,00$), 47 % ($p=0,0032$), 31 % ($p=0,0234$; NS frente al valor inicial) y un 31 % ($p=0,0357$; NS frente al valor inicial). En los grupos con MS, por otro lado, se observaron disminuciones del 29 % ($p<0,0001$), 45 % ($p=0,070$), 52 % ($p=0,0056$) y 60 % ($p=0,0004$) en los mismos grupos de tratamiento. Cuando las mujeres de las 3 dosis de prasterona se combinaron en los grupos sin dolor MS y dolor MS, se observan mejoras del 38,2 % ($p=0,0028$) y 52,4 % ($p=0,0009$), respectivamente.

Es de interés observar que después de la combinación de las tres preguntas relacionadas con la función sexual del MENQOL (área sexual), se observan mejoras del 22 % ($p=0,0001$), 47 % ($p=0,0003$), 42 % ($p=0,0022$) y 51 % ($p<0,0001$) en los grupos de 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente (Tabla 1, Figura 4). La combinación de las mujeres que recibieron las diferentes dosis de prasterona conduce a una mejora de 46,7 % de la puntuación de gravedad del área sexual ($p<0,0001$ en comparación con el placebo). Cuando se analizan los grupos sin dolor MS, se observan disminuciones del 4,3 % ($p=0,6944$), 53 % ($p<0,0001$), 16 % ($p=0,0194$) y 31 % ($p=0,0176$) en los grupos correspondientes mientras que se observan mejoras del 27 % ($p<0,0001$), 45 % ($p=0,0298$), 45 % ($p=0,0203$) y 57 % ($p=0,0001$) en los grupos con dolor MS. Cuando se analizan por separado las mujeres sin y con dolor MS, las puntuaciones de gravedad mejoran en un 39,2 % ($p=0,0003$) y 48,4 % ($p=0,00007$), respectivamente.

También se puede observar en la Tabla 1 que la gravedad de la puntuación de resumen del cuestionario MENQOL mejora en un 20,8 % ($p=0,0023$, en comparación con el placebo) cuando se considera el grupo de todas las mujeres tratadas con prasterona. En los grupos sin dolor MS y dolor MS positivo, se observan mejoras respectivas de la puntuación de resumen del 18 % ($p=0,0475$) y 21,4 % ($p=0,0148$).

El otro cuestionario utilizado en el estudio de los inventores para investigar la disfunción sexual ha sido el cuestionario de la Función Sexual Abreviada (ASF). Cuando se analiza el área de deseo del ASF, se puede observar en la Tabla 2 y la Figura 5 que se observan mejoras del 8,7 % ($p=0,0458$), 31 % ($p=0,0260$), 13 % ($p=0,5193$) y 22 % ($p=0,0322$) en los grupos de 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente. Por otro lado, el grupo de todas las mujeres tratadas con prasterona intravaginal muestra una mejora del 21,0 % del área de deseo del ASF ($p=0,0436$). Cuando se consideran los grupos sin dolor MS, se observan mejoras del -1,2 % ($p=0,9028$), 31 % ($p=0,0337$), 4,8 % ($p=0,3706$) y 3,7 % ($p=0,5372$) en comparación con el 12 % ($p=0,0134$), 32 % ($p=0,1349$), 16 % ($p=0,8546$) y 29 % ($p=0,0341$) en los grupos correspondientes de dolor MS. Se observan mejoras correspondientes del 14,0 % ($p=0,1273$) y 24,9 % ($p=0,1312$) en los grupos sin dolor MS y con dolor MS para todas las mujeres tratadas con prasterona frente a placebo.

Cuando se analiza el área de sensación de excitación del ASF (Tabla 2, Figura 6), se observan mejoras del 8,6 % ($p=0,5584$), 80 % ($p=0,0673$), 72 % ($p=0,0498$) y 64 % ($p=0,0039$) en los grupos totales con 0 %, 0,25 %, 0,5 %, y 1,0 % de DHEA, respectivamente. Se observa una mejora del 71,2 % ($p=0,0064$) del área de excitación/sensación cuando se consideran todas las mujeres tratadas con prasterona. Cuando se analizan las mujeres sin dolor MS, se observan cambios del -5,3 % ($p=0,8912$), 43 % ($p=0,3539$), 103 % ($p=0,1137$) y 30 % ($p=0,4486$) en comparación con el 12 % ($p=0,4244$), 97 % ($p=0,1024$), 66 % ($p=0,1623$) y 72 % ($p=0,0023$) en los grupos con dolor MS correspondientes. Cuando los tres grupos de mujeres tratadas con prasterona se combinan y se comparan con los grupos de placebo correspondientes, se observan mejoras del 52,7 % ($p=0,1963$) y 76,2 % ($p=0,0132$) para las mujeres sin y con dolor MS, respectivamente.

Cuando se analiza el área de lubricación de excitación, se observan cambios del 45 % ($p=0,0183$), 159 % ($p=0,0233$), 159 % ($p=0,0058$) y 135 % ($p=0,0007$) para los grupos totales de mujeres tratadas con 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA, respectivamente (Tabla 2 y Figura 7). Se obtiene una mejora del 149 % ($p=0,0006$) de la puntuación de sensación/lubricación del ASF para los grupos de mujeres tratadas con prasterona combinados en comparación con el placebo. Cuando se analizan las mujeres sin dolor MS, se observan mejoras del 17 % ($p=0,6465$), 95 % ($p=0,1521$), 106 % ($p=0,2200$) y 63 % ($p=0,2755$) en comparación con el 53 % ($p=0,0172$), 189 % ($p=0,0556$), 170 % ($p=0,0129$) y 162 % ($p=0,0007$) para los grupos correspondientes con dolor MS en el valor inicial. Cuando se comparan con el placebo los grupos de todas las mujeres tratadas con prasterona, se observan mejoras respectivas del 84,6 % ($p=0,1254$) y 171 % ($p=0,0014$) para las mujeres con y sin dolor MS en el valor inicial.

Cuando se analiza el área de orgasmo del cuestionario ASF, se observa un fuerte efecto del placebo en respuesta a la combinación de las tres siguientes preguntas; a) durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia tuvo un orgasmo cuando tomó parte en una actividad sexual (pudo ser con o sin compañero); b) durante las últimas 4 semanas, en general, ¿qué tan placenteros fueron los orgasmos que tuvo? y; c) durante las últimas 4 semanas, en general, ¿qué tan fácil fue para usted alcanzar el orgasmo? Con el número relativamente pequeño de mujeres en cada grupo, no se alcanzó una significancia estadística en ningún grupo a pesar de un valor de p de 0,0838 para el

grupo total de mujeres tratadas con 1,0 % de DHEA y un valor de p de 0,0737 para el grupo de mujeres sin dolor MS en el valor inicial tratadas con 0,5 % de DHEA (Tabla 2). Cuando se comparan los tres grupos combinados de mujeres tratadas con prasterona con el placebo, se observan mejoras del 62,4 % ($p=0,2378$), 55,3 % ($p=0,1297$) y 64,3 % ($p=0,5424$) para los grupos total, sin dolor MS y con dolor MS, respectivamente.

5 Cuando las puntuaciones de resumen del ASF se analizan en los grupos totales, las mejoras observadas son del 16 % ($p=0,0563$), 54 % ($p=0,0445$), 39 % ($p=0,0984$) y 48 % ($p=0,0047$) en los grupos de 0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 %, respectivamente (Tabla 2 y Figura 8). La comparación de la combinación de los tres grupos de mujeres tratadas con prasterona con el placebo muestra una mejora del 46,6 % ($p=0,0083$) de la puntuación de resumen. En los grupos sin dolor MS, los cambios son del -1,0 % ($p=0,9567$), 42 % ($p=0,0881$), 31 % ($p=0,1149$) y 21 % ($p=0,3073$), mientras que se observan cambios del 21 % ($p=0,0226$), 59 % ($p=0,1399$), 42 % ($p=0,3085$) y 57 % ($p=0,0046$) en los grupos con dolor MS. Por otro lado, se observan mejoras del 31,1 % ($p=0,0807$) y 52,1 % ($p=0,0306$) en los grupos combinados de mujeres tratadas con DHEA que no tienen dolor MS o con dolor MS en el valor inicial, respectivamente (Tabla 2).

15 Cuando los porcentajes de cambios desde el valor inicial en el área sexual (suma de deseo, evitar intimidad y sequedad vaginal) después de las tres dosis de la DHEA se combinan en el cuestionario MENQOL, se observan porcentajes promedio de cambio del 33,3 % y 49,0 % en los grupos sin dolor MS y con dolor MS, respectivamente (Tabla 1). Cuando se consideran las diferencias a partir del placebo, eliminando de esta forma el efecto del placebo, el porcentaje promedio de cambios después de la combinación de los tres grupos con DHEA fueron de 34,9 % ($p < 0,01$) y 21,4 % ($p < 0,01$), respectivamente, para los grupos sin dolor MS y con dolor MS, con un cambio del 24,7 % ($p < 0,01$) en el grupo total que combina mujeres con y sin dolor MS en el valor inicial (Tabla 3). Cuando se realizó el mismo análisis con la puntuación de resumen del cuestionario ASF, las diferencias a partir del placebo fueron del 32,1 % (NS) y 31,7 % ($p < 0,05$), en los grupos sin dolor MS y con dolor MS en los grupos de actividad sexual, respectivamente, con un cambio del 31,0 % ($p < 0,01$) en el grupo total (Tabla 3). Excepto para el orgasmo del cuestionario ASF donde la precisión es demasiado baja para realizar conclusiones válidas, se puede observar en la Tabla 3 que, para todas las preguntas del MENQOL y para todas las áreas del ASF, no hay indicación de una diferencia en la respuesta con respecto al placebo entre mujeres con o sin dolor MS en la actividad sexual en el valor inicial. Estas comparaciones se pueden observar más fácilmente en las Figura 9.

30 Como ya se puede observar fácilmente en las Tablas 1 y 2, para todos los parámetros estudiados, en los cuestionarios MENQOL y ASF, los efectos del placebo observados en los grupos totales son atribuibles prácticamente por completo a las mujeres que con dolor MS en la actividad sexual en el valor inicial. De hecho, para el área sexual del cuestionario MENQOL (preguntas 27, 28 y 29), el efecto placebo global es del 4,3 % en el grupo de mujeres que sin dolor MS en el valor inicial en comparación con el 27 % en mujeres con dolor MS (Tabla 1, Figura 10A). Para la puntuación de resumen de ASF, los efectos del placebo globales se calculan en el -1,0 % y 21 %, respectivamente, en los grupos sin dolor MS y con dolor MS (Tabla 2, Figura 10B). Como también se puede observar en la Figura 10, la misma observación de que el efecto del placebo está presente casi exclusivamente en mujeres con dolor MS en el valor inicial se aplica a todas las preguntas individuales del MENQOL y todas las áreas del ASF.

40 Por tanto, es de interés investigar la posibilidad de que la puntuación de gravedad de la disfunción sexual en el valor inicial pueda ser diferente en los dos grupos diferentes de mujeres, a saber, aquellas sin y aquellas con dolor MS en la actividad sexual en el valor inicial. Como se puede observar en la Tabla 4, las puntuaciones promedio para deseo sexual en el cuestionario MENQOL fueron 3,34 y 4,38 en los grupos de mujeres sin y con dolor MS en la actividad sexual, respectivamente. En los mismos grupos, las puntuaciones promedio para evitar la intimidad fueron 2,96 y 4,78, respectivamente, mientras que se observaron valores respectivos de 4,42 y 6,76 para sequedad vaginal en la actividad sexual. Las puntuaciones de gravedad del área sexual total de MENQOL se midieron en 3,60 y 5,31 en mujeres sin y con dolor MS en la actividad sexual, respectivamente.

50 Para el cuestionario ASF, las puntuaciones de gravedad promedio para deseo sexual, excitación/sensación, excitación/lubricación y orgasmo fueron de 12,69 y 12,02 (máximo=30), 3,41 y 4,28 (máximo=20), 1,53 y 1,64 (máximo=10), así como 3,29 y 3,46 (máximo=15) en el grupo de mujeres sin y con dolor MS en el valor inicial, respectivamente. Para la puntuación de resumen, se observaron valores de 20,69 y 21,39 en los mismos grupos (Tabla 5).

55 Debido a que un efecto del placebo potencialmente grande es un problema general para los estudios sobre disfunción sexual, es de interés comparar directamente sobre la misma gráfica (Figura 11A) los cambios observados para los efectos del placebo, así como los cambios con respecto al placebo en el deseo, evitar la intimidad, sequedad vaginal y áreas sexuales totales evaluados por el cuestionario MENQOL. Lo más interesante es que la principal diferencia entre los grupos sin dolor EM y con dolor EM está, como se mencionó anteriormente, en los efectos del placebo. De hecho, se calculan los cambios totales en los efectos del placebo (suma de las tres preguntas del MENQOL) a partir de la Tabla 1 en el 15,3 % y 81,0 % en los grupos sin dolor MS y con dolor MS, respectivamente, para un efecto del placebo 5,3 veces mayor en las mujeres que tienen dolor MS en comparación con las que no tienen dolor MS en el valor inicial.

60 Como se puede observar en la Tabla 3, los cambios con respecto al placebo (mismas tres preguntas del MENQOL)

en el área de la función sexual del MENQOL son del 99,7 % y 62,8 %, respectivamente, para los grupos sin dolor MS y con dolor MS, respectivamente. Como consecuencia, los efectos específicos (por encima del placebo) en el cuestionario MENQOL muestran aumentos globales de 5,5 y 0,78 veces con respecto al placebo en los grupos sin dolor MS y con dolor MS, respectivamente, indicando así una especificidad 6,8 veces superior de corrección de la disfunción sexual (con respecto al placebo) en las mujeres sin dolor MS en el valor inicial.

Como se ilustra en la Figura 11B, se observan hallazgos comparables en el cuestionario ASF donde las sumas de los cambios del placebo para los grupos sin dolor MS y con dolor MS fueron del 6,4 % y 127 %, respectivamente (Tabla 2), mientras que la suma de los cambios por encima del placebo en los grupos correspondientes es del 200,2% y 209,4%, respectivamente (Tabla 3). Está claro a partir de los datos de la presente invención que se observa un cambio mucho mayor con respecto al placebo en el grupo sin MS, donde solo se observa un efecto del placebo del 6,4 % en el cuestionario ASF mientras que el efecto específico (por encima del placebo) es del 202,2 % para un aumento de 31,6 veces con respecto al placebo (aumento del 3060%). En el grupo de MS, por otro lado, los cambios del placebo y con respecto al placebo son del 127% y 209,4%, respectivamente, para un aumento mucho menor de 1,6 veces (65%) con respecto al placebo. La especificidad del efecto de la DHEA en el grupo de mujeres sin dolor MS es, así, 30 veces mayor que en el grupo de mujeres que tienen dolor de moderado a grave (MS) en el valor inicial.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR), Washington, DC, Capítulo 11, Sexual and Gender Identity Disorders.
- Avis, N. E., R. Stellato, y col. (2000). "Is there an association between menopause status and sexual functioning?" *Menopause* 7(5): 297-309.
- Bancroft, J. y E. H. Cawood (1996). "Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women". *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(5): 577-587.
- Basson, R. (2007). "Hormones and sexuality: current complexities and future directions". *Maturitas* 57(1): 66-70.
- Basson, R., L. A. Brotto, y col. (2010). "Role of androgens in women's sexual dysfunction". *Menopause* 17(5): 962-971.
- Basson, R., R. McInnes, y col. (2002). "Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder". *J Womens Health Gend Based Med* 11(4): 367-377.
- Bejin, A. (1994). Sexual pleasures, dysfunctions, fantasies, and satisfaction. A. Spira, Bajos, N. eds. *Sexual Behaviour and AIDS*. Aldershot, England: Avebury.: 163-171.
- Berger, L., M. El-Alfy, y col. (2005). "Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina". *J Steroid Biochem Mol Biol* 96(2): 201-215.
- Berman, J. R., L. A. Berman, y col. (2003). "Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study". *J Urol* 170(6 Pt 1): 2333-2338.
- Burwell, S. R., L. D. Case, y col. (2006). "Sexual problems in younger women after breast cancer surgery". *J Clin Oncol* 24(18): 2815-2821.
- Caruso, S., G. Intelisano, y col. (2001). "Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study". *Bjog* 108(6): 623-628.
- Caruso, S., S. Rugolo, y col. (2006). "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* 85(5): 1496-1501.
- Davis, S. R., S. L. Davison, y col. (2005). "Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women". *JAMA* 294(1): 91-96.
- Davis, S. R., P. McCloud, y col. (1995). "Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality". *Maturitas* 21(3): 227-236.
- Davis, S. R. y J. Tran (2001). "Testosterone influences libido and well being in women". *Trends Endocrinol Metab* 12(1): 33-37.
- Dennerstein, L., E. Dudley, y col. (2001). "Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause?" *Fertil Steril* 76(3): 456-460.
- Dennerstein, L., A. M. Smith, y col. (1994). "Sexuality and the menopause". *J Psychosom Obstet Gynaecol* 15(1): 59-66.
- Goldstat, R., E. Briganti, y col. (2003). "Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women". *Menopause* 10(5): 390-398.
- Gonzalez, M., G. Viafara, y col. (2004). "Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT)". *Maturitas* 48(4): 411-420.
- Griebing, T. L., Z. Liao, y col. (2012). "Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women". *Menopause* 19(6): 630-635.
- Hallstrom, T. (1977). "Sexuality in the climacteric". *Clin Obstet Gynaecol* 4(1): 227-239.
- Hallstrom, T. y S. Samuelsson (1990). "Changes in women's sexual desire in middle life: the longitudinal study of women in Gothenburg". *Arch Sex Behav* 19(3): 259-268.
- Hayes, R. D., L. Dennerstein, y col. (2008). "Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: exploring factors associated with low sexual function and sexual distress". *J Sex Med* 5(7): 1681-1693.
- Hubayter, Z. y J. A. Simon (2008). "Testosterone therapy for sexual dysfunction in postmenopausal women". *Climacteric* 11(3): 181-191.

- Hulter, B. y P. O. Lundberg (1994). "Sexual function in women with hypothalamo-pituitary disorders". *Arch Sex Behav* 23(2): 171-183.
- Kontula, O. y E. Haavio-Mannila (1995). "Sexual Pleasures. Enhancement of Sex Life in Finland, 1971 - 1992. Aldershot, England: Dartmouth".
- 5 Labrie, F. (1991). "Intracrinology". *Mol. Cell. Endocrinol.* 78: C1 13-C1 18.
- Labrie, F. (2001). "Dehydroepiandrosterone (DHEA) as potential hormone replacement therapy". *Référence en Gynécologie Obstétrique* 8: 317-322.
- Labrie, F. (2007). "Drug Insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy". *Nature Clinical Practice, Endocrinology & Metabolism.* 3(8): 584-593.
- 10 Labrie, F. (2010a). "DHEA after Menopause - Sole source of sex steroids and potential sex steroid deficiency treatment". *Menopause Management* 19: 14-24.
- Labrie, F. (2010b). DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Neuroendocrinology, The Normal Neuroendocrine System, Progress in Brain Research.* L. Martini, Chrousos G.P, Labrie F, Pacak K and D. Pfaff, eds., Elsevier. 182 (Capítulo 4): 97-148.
- 15 Labrie, F., D. Archer, y col. (2009a). "Effect on intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women". *Menopause* 16: 923-931.
- Labrie, F., D. Archer, y col. (2009b). "Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy". *Menopause* 16: 907- 922.
- Labrie, F., D. Archer, y col. (2009c). "Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration". *Menopause* 16: 897-906.
- 20 Labrie, F., A. Belanger, y col. (2006). "Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women". *J Steroid Biochem Mol Biol* 99: 182-188.
- Labrie, F., L. Cusan, y col. (2008a). "Corrigendum to: Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women". *J Steroid Biochem Mol Biol* 112: 169.
- 25 Labrie, F., L. Cusan, y col. (2008b). "Effect of Intravaginal DHEA on Serum DHEA and Eleven of its Metabolites in Postmenopausal Women". *Journal Ster Biochem & Mol Biol* 111: 178-194.
- Labrie, F., P. Diamond, y col. (1997). "Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women". *J Clin Endocrinol Metab* 82(10): 3498-3505.
- Labrie, F., V. Luu-The, y col. (2005). "Is DHEA a hormone? Starling Review". *J Endocrinol* 187: 169-196.
- 30 Labrie, F., V. Luu-The, y col. (2003). "Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone". *Endocrine Reviews* 24(2): 152-182.
- Labrie, F., C. Martel, y col. (2011). "Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary?" *Menopause* 18(1): 30-43.
- 35 Lasco, A., N. Frisina, y col. (2001). "Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women". *Eur J Endocrinol* 145: 457-461.
- Laumann, E. O., A. Paik, y col. (1999). "Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors". *Jama* 281(6): 537-544.
- Lobo, R. A., R. C. Rosen, y col. (2003). "Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire". *Fertil Steril* 79(6): 1341-1352.
- 40 Long, C. Y., C. M. Liu, y col. (2006). "A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women". *Menopause* 13(5): 737-743.
- 45 Myers, L. S., J. Dixen, y col. (1990). "Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women". *J Clin Endocrinol Metab* 70(4): 1124-1131.
- Nathorst-Boos, J. y B. von Schoultz (1992). "Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy". *Gynecol Qbset Invest* 34(2): 97-101.
- Osborn, M., K. Hawton, y col. (1988). "Sexual dysfunction among middle aged women in the community". *Br Med J (Clin Res Ed)* 296(6627): 959-962.
- 50 Pelletier, G., J. Ouellet, y col. (2012a). "Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal innervation in the rat". *J Sex Medicine: en imprenta.*
- Pelletier, G., J. Ouellet, y col. (2012b). "Effects of Ovariectomy and Treatment with Prasterone, Estrogens and Acolbifene on Vaginal Innervation in The Rat". *The North American Menopause Society (NAMS). " 23ª Reunión Anual: 3-6 de octubre de 2012, Orlando, Florida: S-18, 43-44.*
- 55 Pessina, M. A., R. F. Hoyt, Jr., y col. (2006). "Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity". *Endocrinology* 147(1): 61-69. Rag
- hunandan, C., S. Agrawal, y col. (2010). "A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women". *J Sex Med* 7(3): 1284-1290.
- 60 Sarrel, P., B. Dobay, y col. (1998). "Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses". *J Reprod Med* 43(10): 847-856.
- Sherwin, B. B. y M. M. Gelfand (1985). "Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause". *Am. J. Qbset. Gynecol.* 151: 153-160.
- 65 Sherwin, B. B. y M. M. Gelfand (1987). "The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women". *Psychosom Med.* 49: 397-409.

- Shifren, J. L., S. R. Davis, y col. (2006). "Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NMI Study". *Menopause* 13(5): 770-779.
- Simon, J., E. Klaiber, y col. (1999). "Differential effects of estrogen-androgen and estrogen- only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women". *Menopause* 6(2): 138-146.
- 5 Tuiten, A., J. Van Honk, y col. (2000). "Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women". *Arch Gen Psychiatry* 57(2): 149-153; discussion 155-156.
- Tuiten, A., J. van Honk, y col. (2002). "Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal?" *Arch Gen Psychiatry* 59(5): 465-466.
- 10 Villareal, D. T. y J. O. Holloszy (2004). "Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial". *JAMA* 292(18): 2243-2248.
- Wiegel, M., C. Meston, y col. (2005). "The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores". *J Sex Marital Ther* 31(1): 1-20.

Tabla 1:

Porcentajes promedio de cambio desde el valor inicial a la semana 12 de las puntuaciones de gravedad para deseo sexual, evitar la intimidad, sequedad vaginal, área psexual, así como la puntuación de resumen de las cuatro áreas del cuestionario MENQOL en todas las mujeres (población IDT), así como en los subgrupos de mujeres sin y con dolor moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial															
	Todas las mujeres (sin dolor, con dolor leve, moderado y grave en la actividad sexual)					Mujeres sin dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual					Mujeres con dolor moderado o grave (MS) en la actividad sexual				
MENQOL	Valores de p frente al valor inicial	valores de p frente a placebo				Valores de p frente al valor inicial	valores de p frente al placebo				Valores de p frente al valor inicial	valores de p frente al placebo			
	Placebo n=53	0,25 % n=53	0,5 % n=56	1,0 % n=53-54	Conjunto de 3 dosis n=163	Placebo n=12-13	0,25 % n=15-16	0,5 % n=13	1,0 % n=14	Conjunto de 3 dosis n=43-44	Placebo n=40	0,25 % n=37	0,5 % n=43	1,0 % n=39	Conjunto de 3 dosis n=119
Parámetros-tratamiento de 12 semanas															
Deseo sexual (Q 27) (disminuido desde el valor inicial)	22 %* 0,0116	51 %** 0,0047	31 % 0,2845	48 %** 0,0072	44,0 %** 0,0083	6,1 % 0,4890	61 %** 0,0002	+8,1 % 0,3158	35 % 0,0551	40,2 %** 0,0073	27 %* 0,0154	48 % 0,1746	36 % 0,5876	53 %* 0,0332	45,0 %, 0,1058
Evitar la intimidad (Q 29) disminuida desde el valor inicial)	22 %** 0,0072	43 %* 0,0411	41 %* 0,0431	50 %** 0,0038	44,8 %** 0,0047	9,2 % 0,6575	49 %* 0,0233	13 %* 0,05021	27 % 0,2715	36,6 %* 0,0313	25 %** 0,0051	41 % 0,2215	43 % 0,1463	56 %** 0,0064	46,4 %* 0,0271
Sequedad vaginal durante el coito (Q28) (disminuida desde el valor inicial)	23 %** 0,0004	45 %** 0,0032	50 %** 0,0003	54 %** <0,0001	49,9 %** <0,0001	0 % 1,0000	47 %** 0,0032	31 %* 0,02341	31 %* 0,003571	38,2 %** 0,0028	29 %** <0,0001	45 % 0,0700	52 %** 0,0056	60 %** 0,0004	52,4 %** 0,0009
Área sexual (disminuido a partir del valor inicial)	22 %** 0,0001	47 %** 0,0003	42 %** 0,0022	51 %** <0,0001	46,7 %** <0,0001	4,3 % 0,6944	53 %** <0,0001	16 %* 0,01941	31 %* 0,0176	39,2 %** 0,0003	27 %** <0,0001	45 %* 0,0298	45 %* 0,0203	57 %** 0,0001	48,4 %** 0,0007
PUNTUACIÓN DE RESUMEN (disminuido desde el valor inicial)	8,8 %* 0,0339	24 %** 0,0006	18 % 0,0983	20 %* 0,0135	20,8 %** 0,0023	14 % 0,8413	25 %* 0,0193	12 % 0,3278	14 % 0,1531	18,0 %* 0,0475	11 %* 0,0259	24 %** 0,0080	19 % 0,1877	22 %* 0,0371	21,4 %* 0,0148
* p<0,05; ** p<0,01 ¹ : Significativo frente al placebo pero NS frente al valor inicial, para este grupo, se utilizó LOCF (forma siglada de last observation carried forward, imputación (hacia adelante) de la última observación) para los datos faltantes															

* p<0,05; ** p<0,01. Significativo frente al placebo pero NS frente al valor inicial, para este grupo, se utilizó LOCF (forma siglada de last observation carried forward, imputación (hacia adelante) de la última observación) para los datos faltantes

Tabla 2:

Porcentajes promedio de cambio desde el valor inicial a la semana 12 de las puntuaciones de gravedad para deseo sexual excitación/sensación, excitación/lubricación, orgasmo y puntuación de resumen del cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en todas las mujeres (población IDT), así como en los subgrupos de mujeres sin y con dolor moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial															
	Todas las mujeres (sin dolor, con dolor leve, moderado y grave en la actividad sexual)					Mujeres sin dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual					Mujeres con dolor moderado o grave (MS) en la actividad sexual				
	valores de p frente al valor inicial	valores de p frente al placebo			valores de p frente al valor inicial	valores de p frente al placebo				valores de p frente al valor inicial	valores de p frente al placebo				valores de p frente al valor inicial
ASF	Placebo n=53	0,25 % n=53	0,5 % n=56	1,0 % n=53-54	Conjunto de 3 dosis n=163	Placebo n=12-13	0,25 % n=15-16	0,5 % n=13	1,0 % n=14	Conjunto de 3 dosis n=43-44	Placebo n=40	0,25 % n=37	0,5 % n=43	1,0 % n=39	Conjunto de 3 dosis n=119
Parámetros- tratamiento de 12 semanas															
Deseo (aumentado desde el valor inicial)	8,7 %* 0,0458	31 %* 0,0260	13 % 0,5193	22 %* 0,0322	21,0 %* 0,0436	-1,2 % 0,9028	31 %* 0,0337	4,8 % 0,3706	3,7 % 0,5372	14,0 % 0,1273	12 %* 0,0134	32 % 0,1349	16 % 0,8546	29 %* 0,0341	24,9 % 0,1312
Excitación/ sensación (aumentada desde el valor inicial)	8,6 % 0,5584	80 % 0,0673	72 %* 0,0498	64 %** 0,0039	71,2 % 0,0064	-5,3 % 0,8912	43 % 0,3539	103 % 0,1137	30 % 0,4486	52,7 % 0,1963	12 % 0,4244	97 % 0,1024	66 % 0,1623	72 %** 0,0023	76,2 %* 0,0132
Excitación/ lubricación (aumentada desde el valor inicial)	45 %* 0,0183	159 %* 0,0233	159 %** 0,0058	135 %** 0,0007	149 %** 0,0006	17 % 0,6465	95 % 0,1521	106 % 0,2200	63 % 0,2755	84,6 % 0,1254	53 %* 0,0172	189 % 0,0556	170 %* 0,0129	162 %** 0,0007	171 %** 0,0014
Orgasmo (aumentado desde el valor inicial)	36 %* 0,0348	64 % 0,6808	53 % 0,4522	71 % 0,0838	62,4 % 0,2378	-4,1 % 0,8816	59 % 0,2799	56 % 0,0737	50 % 0,3641	55,3 % 0,1297	50 %* 0,0172	66 % 0,9851	51 % 0,9118	76 % 0,1000	64,3 % 0,5424
PUNTUACIÓN DE RESUMEN (aumentada desde el valor inicial)	16 % 0,0563	54 %* 0,0445	39 % 0,0984	48 %** 0,0047	46,6 %** 0,0083	-1,0 % 0,9567	42 % 0,0881	31 % 0,1149	21 % 0,3073	31,1 % 0,0807	21 %* 0,0226	59 % 0,1399	42 % 0,3085	57 %** 0,0046	52,1 %* 0,0306

p<0.05: ** p<0.01 se utilizó LOCF para los datos faltantes

* p<0,05; ** p<0,01 se utilizó LOCF para los datos faltantes

Tabla 3:

Porcentajes promedio de cambio desde el valor inicial a la semana 12 por el tratamiento con DHEA (promedio de 3 dosis) en las puntuaciones de gravedad con respecto al placebo de los cuestionarios MENQOL y ASF en todas las mujeres (Total), así como en los subgrupos de mujeres sin y con dolor moderado o grave (MS) en el valor inicial

A- MENQOL	TOTAL	SIN DOLOR MS	DOLOR MS
1- Deseo sexual	22,0 %**	34,1 %**	18,0 %
2- Evitar la intimidad	22,8 %**	27,4 %*	21,4 %*
3- Sequedad vaginal en la actividad sexual	26,9 %**	38,2 %**	23,4 %**
4- Área sexual	24,7 %**	34,9 %**	21,4 %**
B- ASF	TOTAL	SIN DOLOR MS	DOLOR MS
1- Deseo	12,3 %*	15,2 %	12,9 %
2- Excitación/sensación	62,6 %**	58,0 %	64,2 %*
3- Excitación/lubricación	104 %**	67,6 %	118 %**
4- Orgasmo	26,4 %	59,4 %	14,3 %
5- Puntuación de resumen	30,6 %**	32,1 %	31,1 %*

Tabla 4:

Puntuaciones de gravedad promedio en el valor inicial para deseo sexual, evitar la intimidad, sequedad vaginal así como resumen de área sexual del cuestionario MENQOL en mujeres con y sin dolor moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial

	Mujeres sin dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual					Mujeres con dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual				
	0 %	0,25 %	0,5 %	1,0 %	Media	0 %	0,25 %	0,5 %	1,0 %	Media
Concentración de prasterona										
Deseo sexual (puntuación máxima=8)	3,77 (13)	3,88 (16)	1,85 (13)	3,86 (14)	3,34 (56)	3,93 (40)	5,00 (37)	4,30 (43)	4,28 (39)	4,38 (159)
Evitar la intimidad (puntuación máxima=8)	3,58 (12)	3,69 (16)	1,15 (13)	3,43 (14)	2,96 (55)	4,45 (40)	5,16 (37)	5,05 (43)	4,46 (39)	4,78 (159)
Sequedad vaginal durante la actividad sexual (puntuación máxima=8)	5,15 (13)	4,87 (15)	3,23 (13)	4,43 (14)	4,42 (55)	6,68 (40)	6,84 (37)	6,84 (43)	6,67 (39)	6,76 (159)
Área sexual (puntuación máxima=8)	4,19 (13)	4,21 (16)	2,08 (13)	3,90 (14)	3,60 (56)	5,02 (40)	5,67 (37)	5,40 (43)	5,14 (39)	5,31 (159)

5

Tabla 5:

Puntuaciones de gravedad promedio en el valor inicial para deseo sexual, excitación/sensación, excitación/lubricación, orgasmo y puntuación de resumen del cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres sin y con dolor moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial

	Mujeres sin dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual					Mujeres con dolor moderado a grave (MS) en la actividad sexual				
	0 %	0,25 %	0,5 %	1,0 %	Media	0 %	0,25 %	0,5 %	1,0 %	Media
Concentración de prasterona										
Deseo sexual (máximo=30)	12,46 (13)	10,63 (16)	14,31 (13)	13,36 (14)	12,69	12,48 (40)	11,14 (37)	12,00 (43)	12,44 (39)	12,02
Excitación/sensación (máximo=20)	4,38 (13)	3,19 (16)	2,54 (13)	3,53 (15)	3,41	5,05 (40)	3,22 (37)	3,81 (43)	5,03 (39)	4,28
Excitación/lubricación (máximo=10)	1,85 (13)	1,38 (16)	1,08 (13)	1,80 (15)	1,53	1,98 (40)	1,22 (37)	1,49 (43)	1,87 (39)	1,64
Orgasmo (máximo=15)	3,69 (13)	2,63 (16)	4,15 (13)	2,67 (15)	3,29	3,53 (40)	2,97 (37)	3,35 (43)	4,00 (39)	3,46
Puntuación de resumen	22,38 (13)	17,81 (16)	22,08 (13)	20,47 (13)	20,69	23,03 (40)	18,54 (37)	20,65 (43)	23,33 (39)	21,39

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de deseo sexual del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los

10

datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 2: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de evitar la intimidad del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 3: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de sequedad vaginal durante el coito del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 4: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de resumen del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 5: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de deseo del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas con o sin dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 6: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de excitación-sensación del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 7: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de excitación-lubricación del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 8: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de orgasmo del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de DHEA, excepto para el grupo del placebo (0 % de DHEA) que se compara con el valor inicial.

Figura 9: Cambios promedio con respecto al placebo de las puntuaciones de gravedad de las preguntas/áreas de MENQOL y ASF inducidos por la administración intravaginal diaria de 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de DHEA en los grupos totales (todas las mujeres) y en mujeres sin y con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial.

Figura 10: Comparación del efecto de la aplicación intravaginal diaria de un supositorio de placebo durante 12 semanas sobre los efectos del placebo expresados como % del valor inicial en respuesta al área sexual del MENQOL y las áreas de los Cuestionarios de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin dolor (sin MS) y con dolor (MS) moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial.

Figura 11: Comparación de los efectos del placebo y los cambios con respecto al placebo en los grupos sin MS y con MS en el valor inicial (se incluye para la comparación el total de todas las mujeres con y sin dolor MS en el valor inicial) para las diversas preguntas/áreas de los cuestionarios MENQOL (A) y ASF (B). Los datos proceden de las Tablas 1, 2 y 3; * $p < 0,05$ con respecto al placebo y ** $p < 0,01$ con respecto al placebo (efecto de la prasterona).

REIVINDICACIONES

1. DHEA intravaginal para su uso en un procedimiento para el tratamiento de al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno del orgasmo femenino y trastorno de excitación/interés sexual femenino en una mujer que no padece síntomas de atrofia vulvovaginal; en los que los síntomas de atrofia vulvovaginal se seleccionan del grupo que consiste en sequedad vaginal, ardor y prurito, y dispareunia.
5
2. Composición farmacéutica que comprende DHEA intravaginal para su uso en un procedimiento para el tratamiento de al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno del orgasmo femenino y trastorno de excitación/interés sexual femenino en una mujer que no padece síntomas de atrofia vulvovaginal; en los que los síntomas de atrofia vulvovaginal se seleccionan del grupo que consiste en sequedad vaginal, ardor y prurito, y dispareunia.
10
3. La DHEA intravaginal de la reivindicación 1, en la que la mujer es premenopáusica.
4. La DHEA intravaginal de la reivindicación 1, en la que la mujer es posmenopáusica.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la mujer es premenopáusica.
15
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la mujer es posmenopáusica.

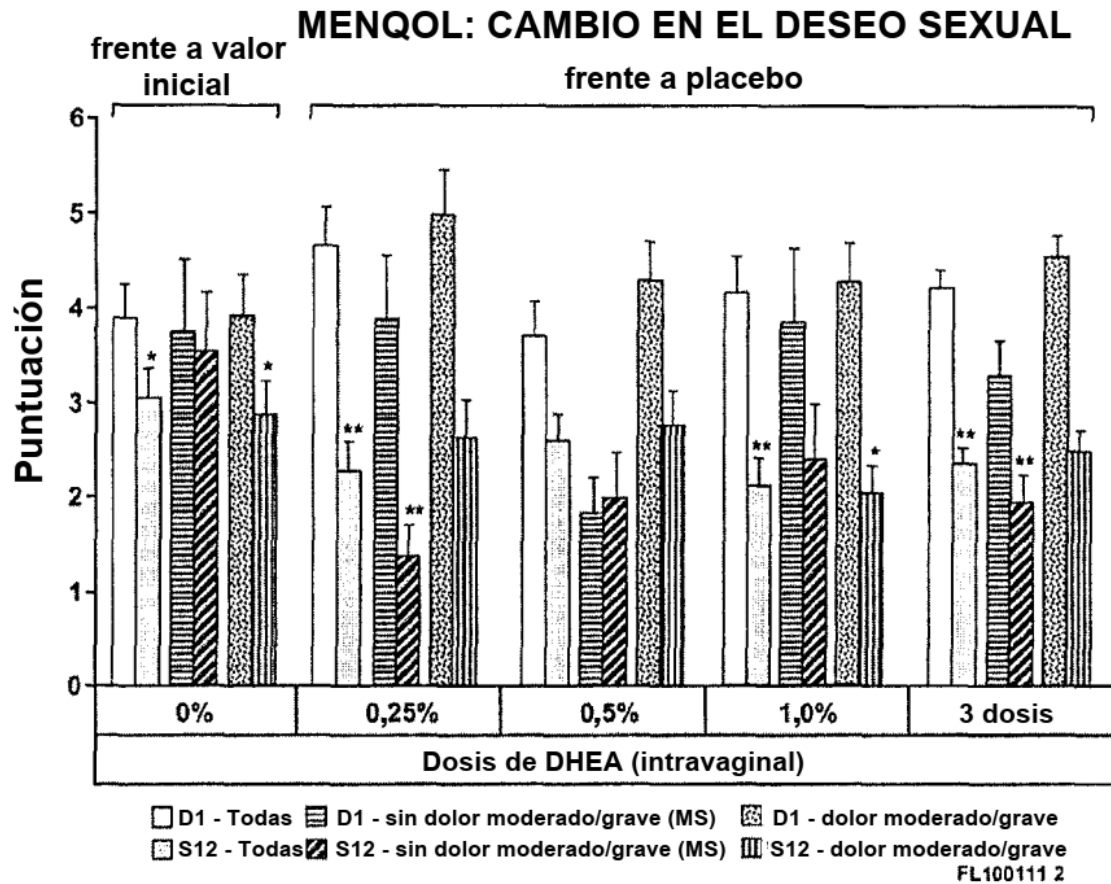


Figura 1: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de deseo sexual del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

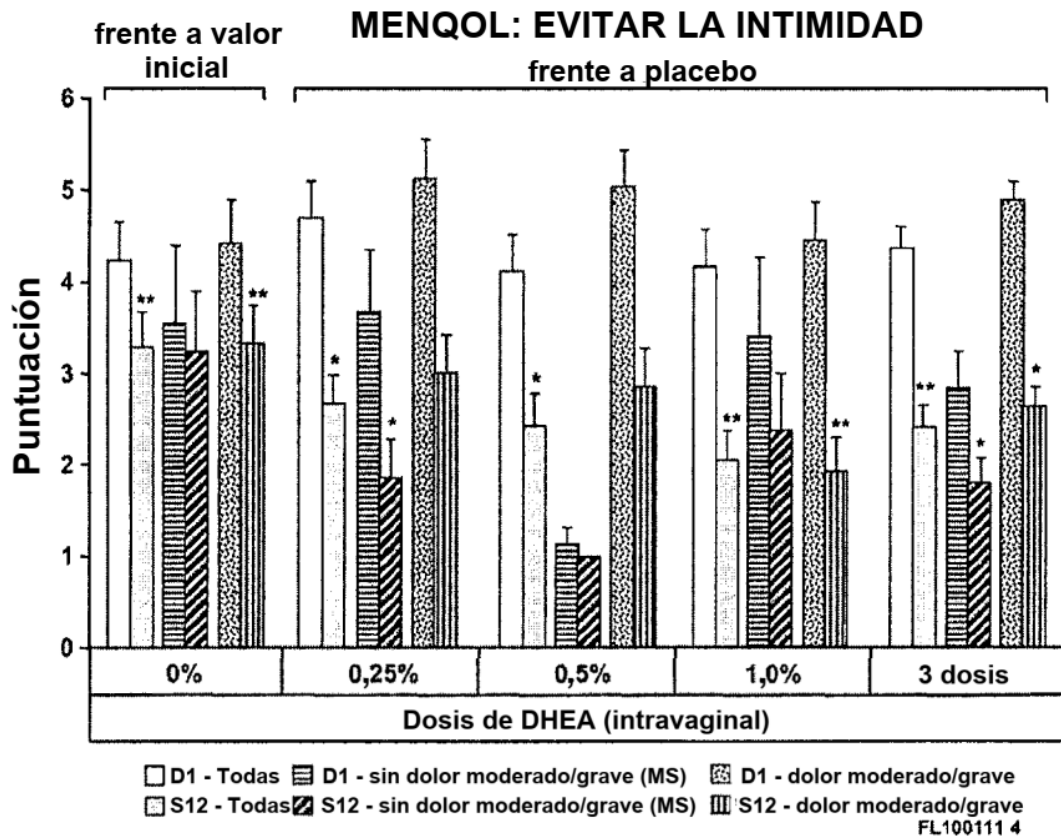


Figura 2: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de evitar la intimidad del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

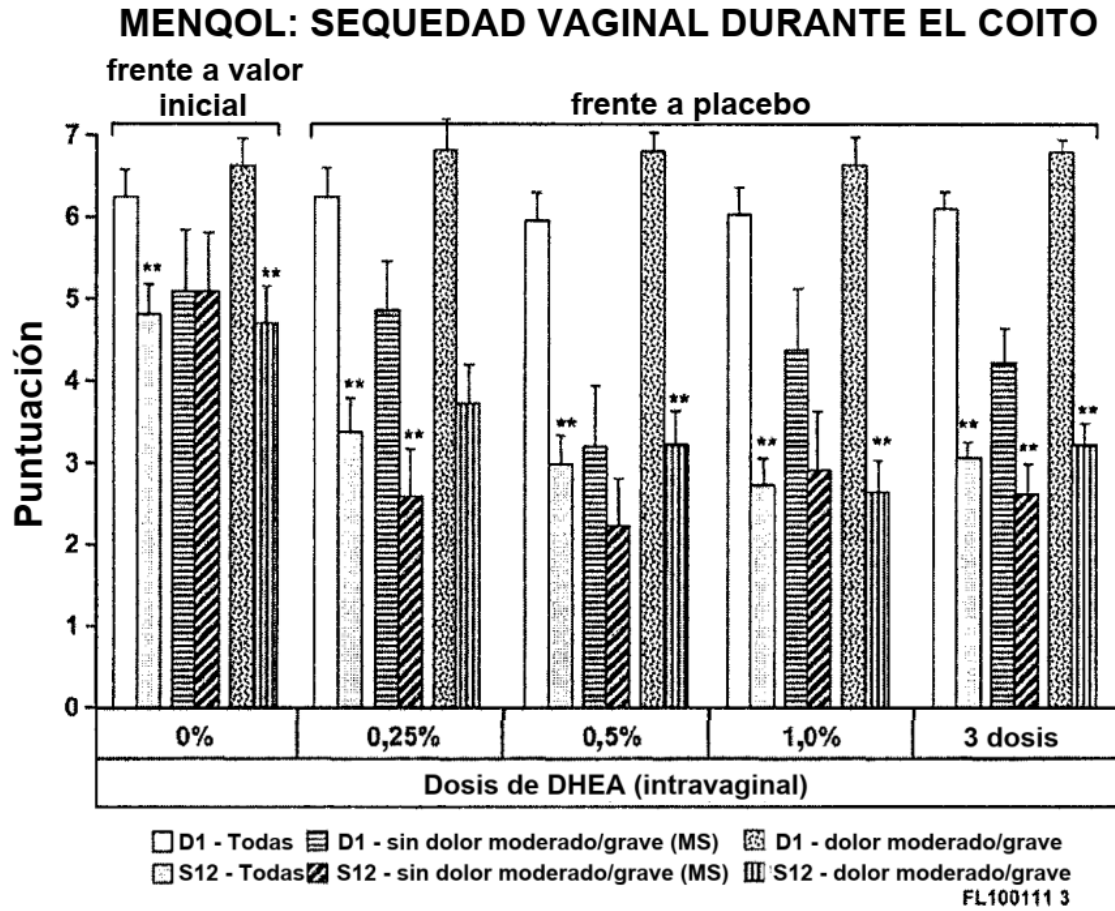


Figura 3: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de sequedad vaginal durante el coito del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

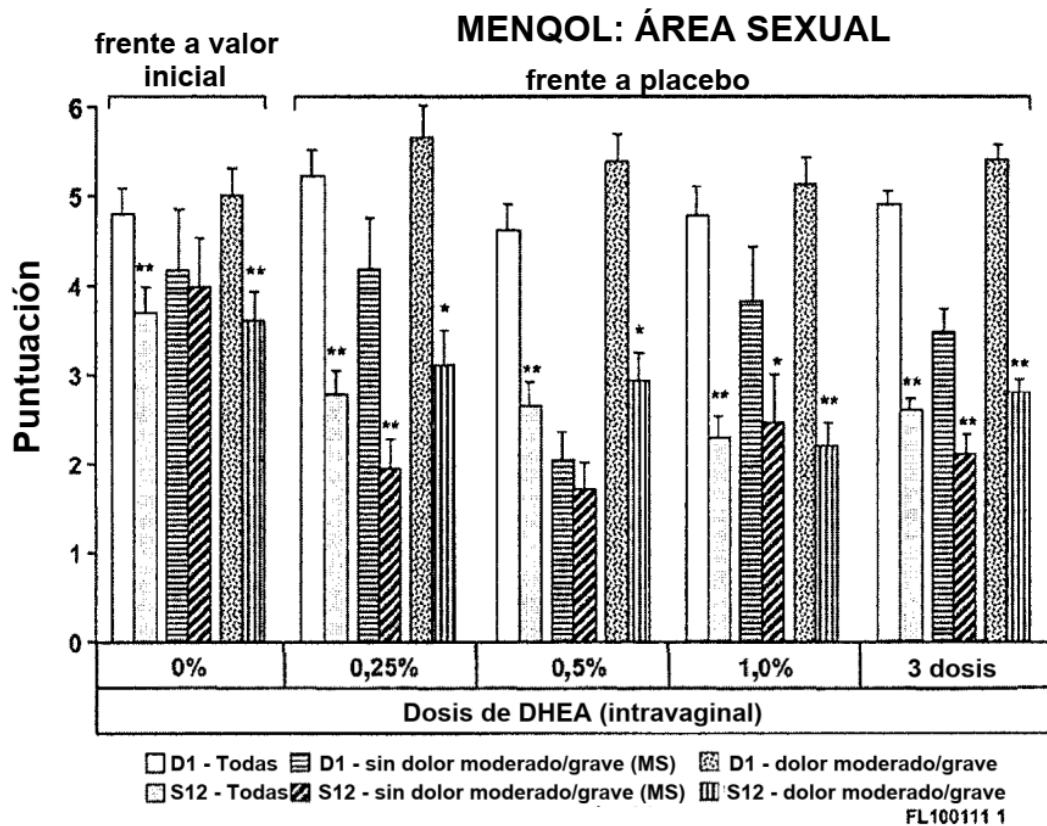


Figura 4: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación de resumen del Cuestionario de calidad de vida específico para la menopausia (MENQOL) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

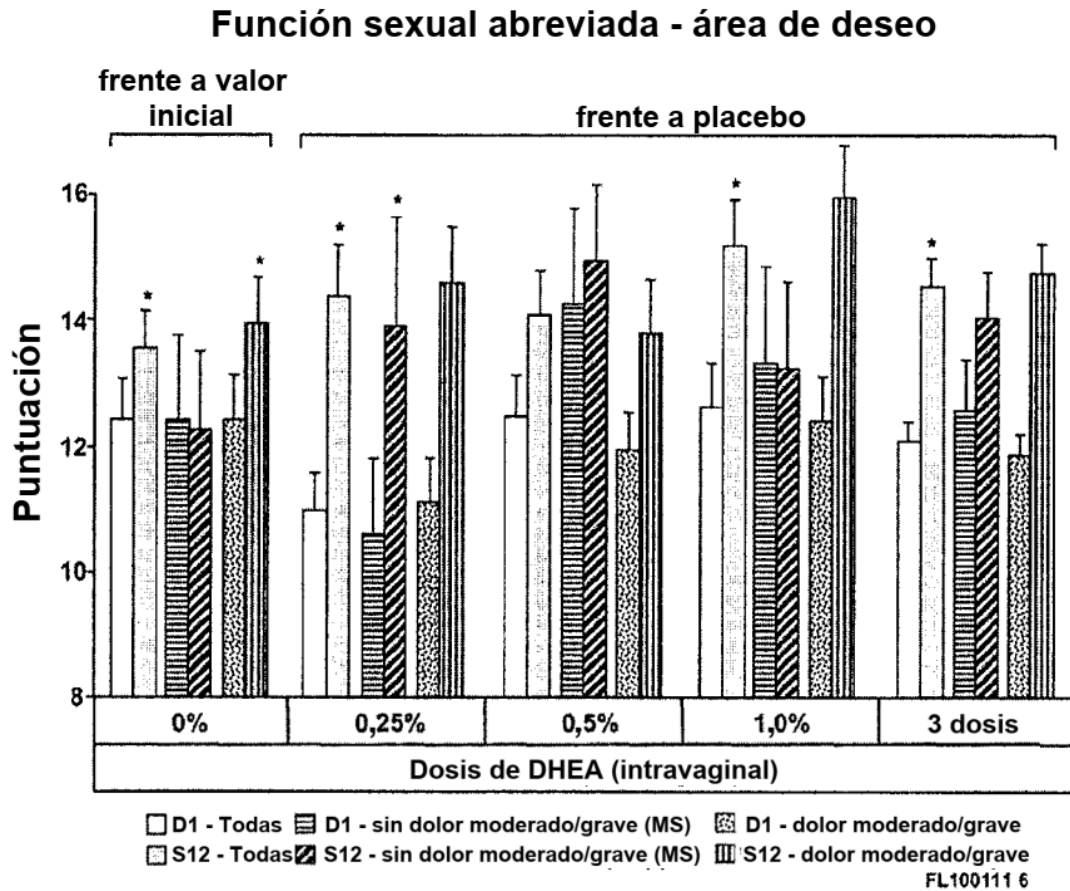


Figura 5: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de deseo del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas con o sin dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

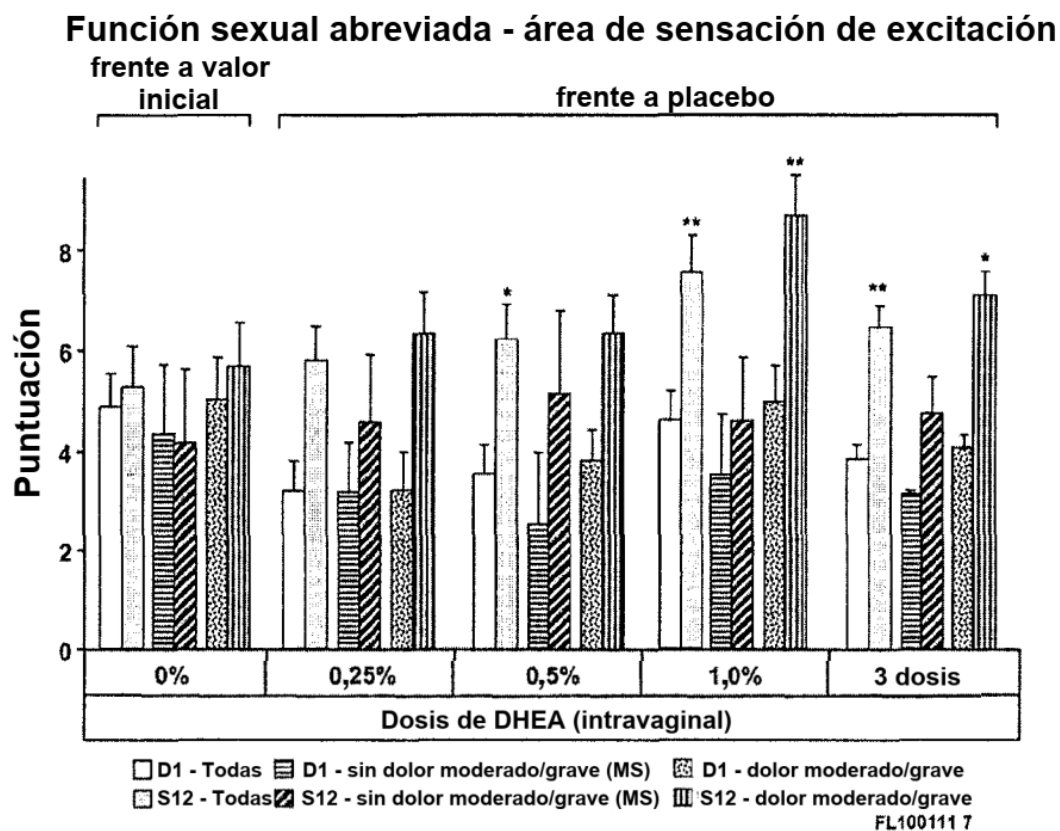


Figura 6: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de excitación-sensación del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

Función sexual abreviada - área de lubricación de excitación

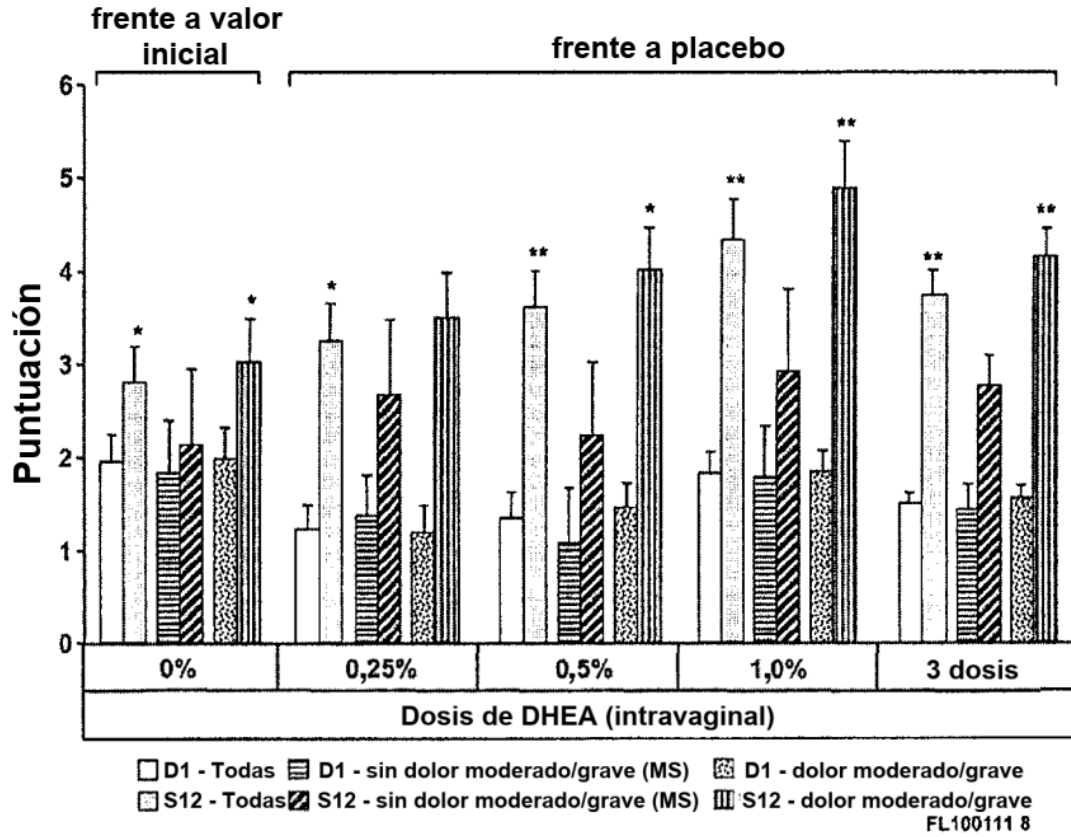


Figura 7: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de excitación-lubricación del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

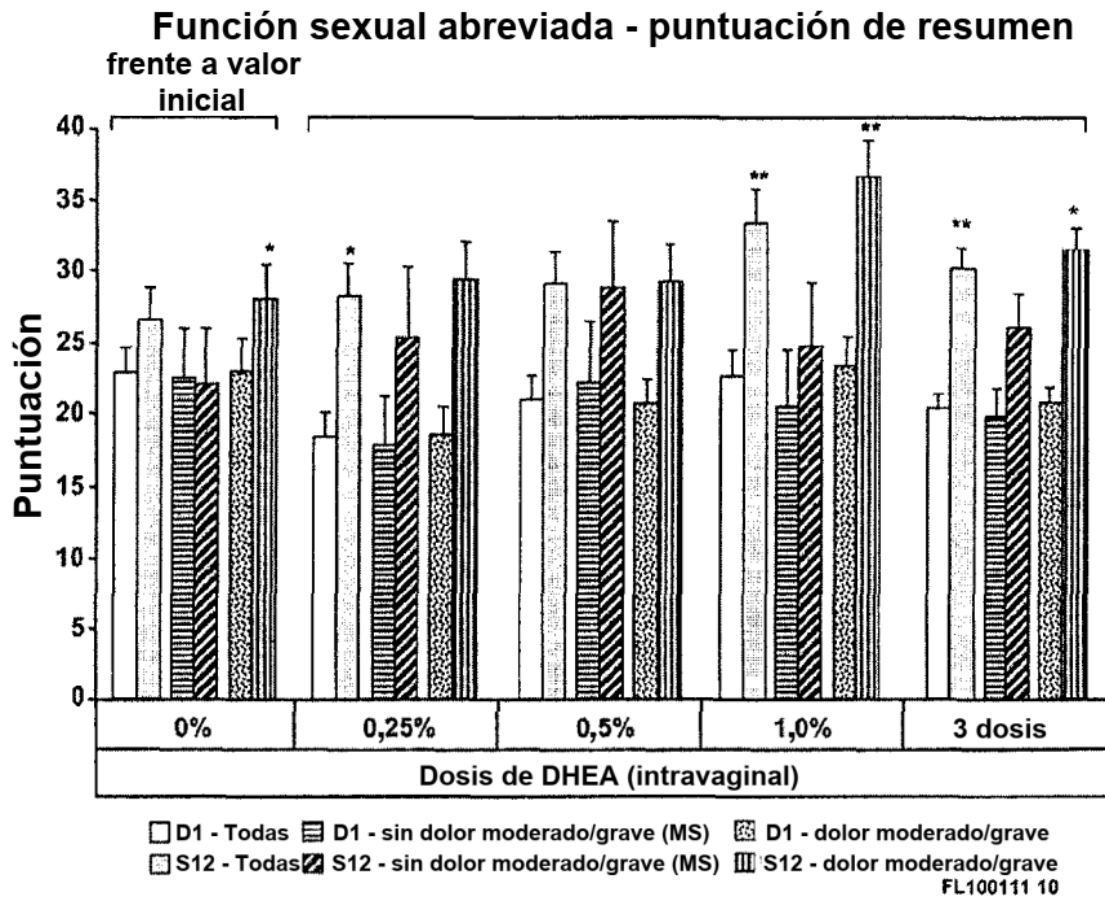


Figura 8: Efecto de la aplicación intravaginal diaria de 0,0 %, 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de deshidroepiandrosterona (DHEA; Prasterona) durante 12 semanas sobre la puntuación del área de orgasmo del Cuestionario de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin o con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial. También se presentan datos para la suma de las tres dosis de prasterona. Los datos se expresan como las medias $\pm$ ETM; los valores de p son comparaciones con el placebo en todas las dosis de prasterona, excepto para el grupo del placebo (0 % de prasterona) que se compara con el valor inicial.

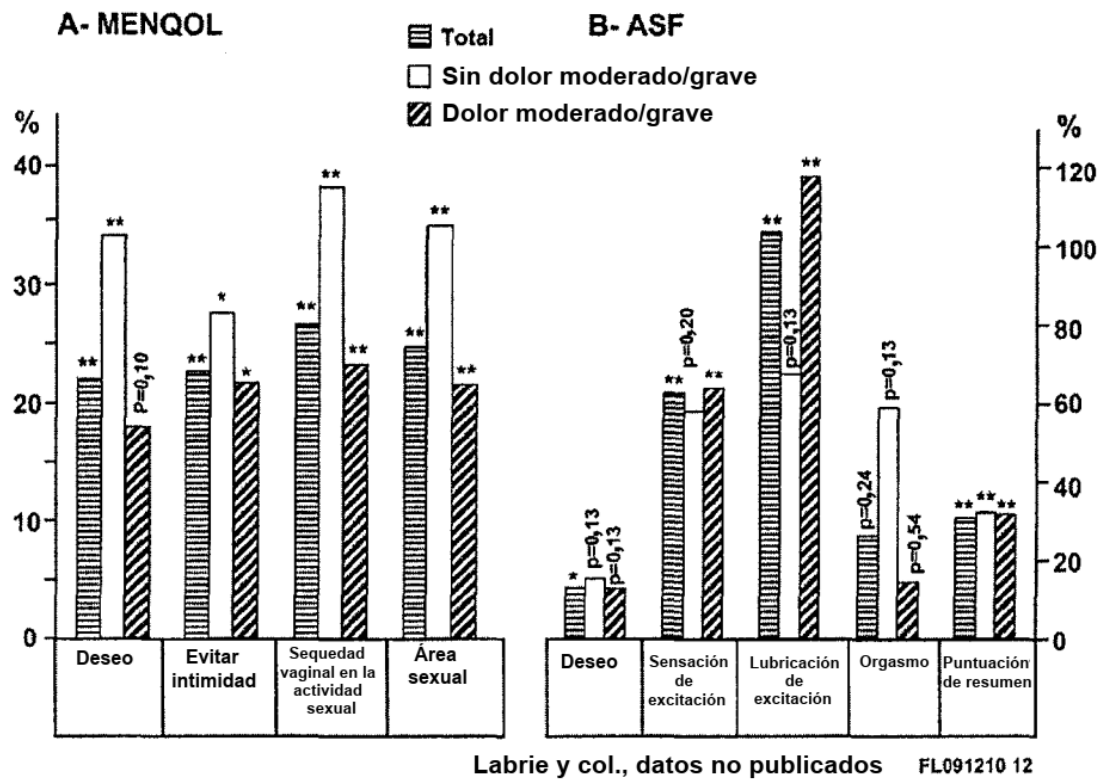


Figura 9: Cambios promedio con respecto al placebo de las puntuaciones de gravedad de las preguntas/áreas de MENQOL (A) y ASF (B) inducidos por la administración intravaginal diaria de 0,25 %, 0,5 % y 1,0 % de prasterona en los grupos totales (todas las mujeres) y en mujeres sin y con dolor moderado o grave en la actividad sexual en el valor inicial.

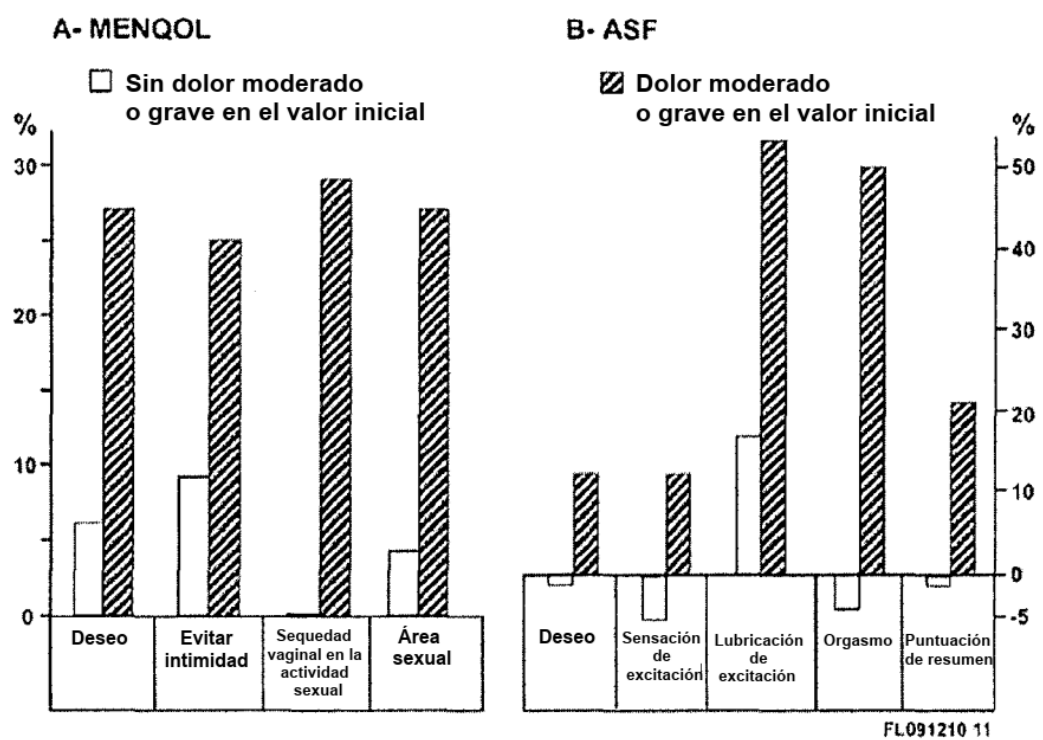
Figura 10

Figura 10: Comparación del efecto de la aplicación intravaginal diaria de un supositorio de placebo durante 12 semanas sobre el área sexual del MENQOL y las áreas de los Cuestionarios de Función Sexual Abreviada (ASF) en mujeres posmenopáusicas sin y con dolor moderado/grave en la actividad sexual en el valor inicial.

Figura 11A

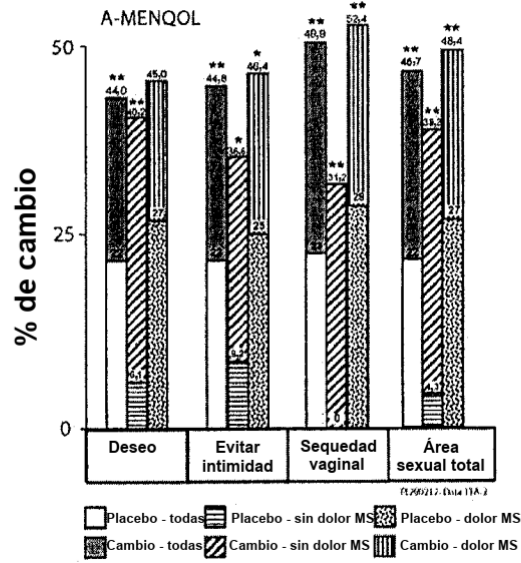


Figura 11B

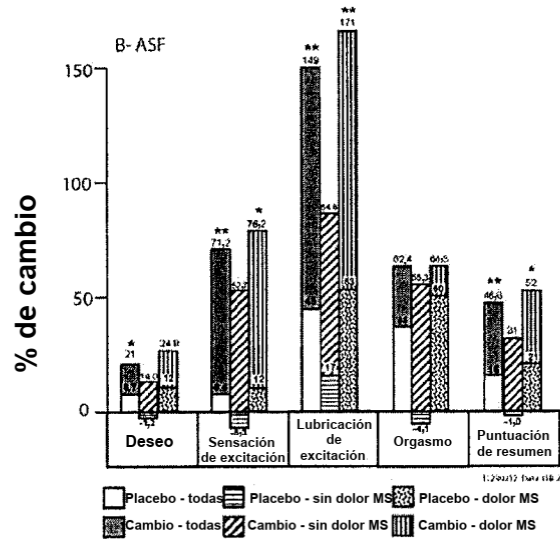


Figura 11: Comparación de los efectos del placebo y los cambios con respecto al placebo en los grupos sin MS y con MS en el valor inicial (se incluye para la comparación el total de todas las mujeres con y sin dolor MS en el valor inicial) para las diversas preguntas/áreas de los cuestionarios MENQOL (A) y ASF (B). Los datos proceden de las Tablas 1, 2 y 3; * $p < 0,05$ con respecto al placebo y ** $p < 0,01$ con respecto al placebo (efecto de la prasterona).