

Frecuencia de los problemas sexuales provocados por psicofármacos: antidepresivos, antipsicóticos, benzodiazepinas y eutimizantes. Impacto clínico y propuestas de actuación

MONTEJO GONZÁLEZ, A. L.; MOLINA RAMOS, R.; SOLANA SORRIBAS, J. A.; DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ, M. T.; PÉREZ SÁNCHEZ-TOLEDO, J.; RUBIO MERINO, M. I.; MATÍAS FERNÁNDEZ, J.; LLORCA RAMÓN, G.; IZQUIERDO DE LA TORRE, J. A. Y GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO PARA EL ESTUDIO DE LAS DISFUNCIONES SEXUALES SECUNDARIAS A PSICOFÁRMACOS¹

Hospital Universitario de Salamanca. Área Docente de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Coordinador del Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos.

Frequency of sexual problems induced by psychodrugs: antidepressants, antipsychotic, benzodiazepines and euthymic agents. Clinical impact and action proposal

Los fármacos que con mayor frecuencia provocan disfunción sexual son los antidepresivos y antipsicóticos. En lo que se refiere a antidepresivos se presenta con mayor frecuencia al utilizar IMAOS, ISRS, venlafaxina y tricíclicos (sobre todo la clomipramina). Otros antidepresivos como nefazodona, mirtazapina o moclobemida parecen provocar menos efectos sobre la función sexual derivada de su diferente farmacodinamia. La actividad serotoninérgica que se ve incrementada tras el uso de los psicofármacos parece jugar un papel primordial en la aparición de DS aunque el mecanismo íntimo implicado en este problema parece ser mucho más complejo.

Actualmente podemos decir que la disfunción sexual (en distintos grados y con diferentes formas de presentación) es el efecto adverso que con más frecuencia se presenta con determinados psicofármacos como antipsicóticos y antidepresivos. El mayor problema que se deriva de esta alta incidencia afecta por una parte a la calidad de vida del paciente y a la posibilidad de incumplimiento terapéutico en aquellos que precisan tratamientos a largo

plazo. Existe un riesgo importante de abandono del tratamiento por este motivo pues se ha comprobado que las cifras de abandono oscilan entre un 40-50%.

La disfunción sexual se ha relacionado también con otros grupos farmacológicos muy utilizados en la clínica diaria tales como agentes cardiovasculares, hipotensores, anti H₂ (cimetidina), digoxina, sustancias hormonales, antineoplásicos e hipolipemiantes, aunque las comunicaciones a los sistemas de farmacovigilancia de los países son muy poco frecuentes y casi siempre provienen de los fabricantes. Los antihipertensivos (metildopa, reserpina, clonidina y propranolol) han demostrado una relativa incidencia en disfunción eréctil o problemas eyaculatorios.

Las alteraciones más habituales que se pueden encontrar tras el uso de psicofármacos incluyen: descenso de la libido, retraso de la eyaculación o del orgasmo y disfunción eréctil (problemas de lubricación vaginal en mujeres) en mayor o menor grado. Se han descrito otras alteraciones mucho menos frecuentes tales como priapismo, anestesia peniana o del clítoris, orgasmo doloroso, orgasmo asociado a bostezos, orgasmo espontáneo, dolor testicular, etc.

Con una frecuencia lamentablemente elevada la incidencia real del problema pasa inadvertida si no se realizan entrevistas dirigidas a explorar este efecto adverso. Las comunicaciones espontáneas son muy bajas a pesar de que este efecto secundario puede afectar considerablemente al cumplimiento de la medicación. En estudios donde se interroga directamente a los pacientes sobre su función sexual tras el inicio de un tratamiento únicamente el 14% (1) de los pacientes comunicaron padecer DS de forma espontánea y el resto lo ocultaron a pesar de que sospecharan que pudiera deberse a la medicación.

¹ Grupo de Trabajo (por orden alfabético): Agüera, Luis (6); Arias, Manuel (11); Ciudad, Jesús (1); Álvarez-Lobato, Pablo (8); Aztarain, Javier (13); Blanco, Ángel L (5); Bousoño, Manuel (7); Carrasco, José L (6); Collado, Ramón (10); Daniel, Enrique (5); Díaz Marsá, Marina (6); Eguiluz, Ignacio (12); Gándara, Jesús de la (4); González Pinto, Ana (14); Derecho, Jesús (5); Fombellida, Clara (1); Franch, Juan (8); Franco, Manuel (9); Gómez del Castillo, M^a José (5); Holm Cox, Olaf (1); Macías, José Angel (8); Martín, Tomás (2); Martín Carrasco, Manuel (13); Pérez-Sola, Víctor (3); Sánchez, José M^a (3); Sánchez-Iglesias, Santiago (1); Sanz, Olga (4); Soto, Antonio (8); Vicens, Enrique (3).

1. Salamanca, 2. Ávila, 3. Barcelona, 4. Burgos, 5. Cáceres, 6. Madrid, 7. Oviedo, 8. Valladolid, 9. Zamora, 10. León, 11. Vigo 12. Bilbao, 13. Pamplona, 14. Vitoria.

TABLA I Incidencia general de disfunción sexual con antidepresivos (n= 1.010)

Fármaco	n	Dosis media	%
Citalopram	66	28,7	72,7%
Venlafaxina	55	159,5	67,3%
Paroxetina	208	23,4	70,7%
Fluvoxamina	77	115,7	62,3%
Sertralina	159	90,4	62,9%
Fluoxetina	279	24,5	57,7%
Mirtazapina	49	37,7	24,4%
Nefazodona	37	324	08,1%
Amineptino	29	187,2	06,9%
Moclobemida	26	265,6	03,9%

Otros: n= 24 clomipramina 10; Imipramina 8, maprotilina 4, fenelzina 2, Trazodona 1.

Los antipsicóticos parecen tener una incidencia de disfunción sexual más alta de la que se pensaba predominando problemas en la erección o el orgasmo. Por este motivo, el psiquiatra debe estar familiarizado con la aparición de estos efectos indeseables, así como incluir aspectos relativos a la vida sexual de su paciente en la historia clínica general de forma habitual. Esta actitud podría evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente y el posible abandono del tratamiento.

FRECUENCIA DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL IATROGÉNICA. ¿REALIDAD O HIPERTROFIA DEL PROBLEMA?

Disfunción sexual con antidepresivos

Los datos sobre incidencia de DS obtenidos de forma retrospectiva en diferentes estudios han presentado sorprendentes oscilaciones dependiendo de la metodología y encontrando cifras entre el 5% y el 75%. Partiendo de la evidente necesidad de utilizar entrevistas estructuradas y con un claro sentido clínico desde el año 1996 se formó un grupo español de trabajo para el estudio de este problema compuesto por psiquiatras de toda la geografía española utilizando el *Cuestionario para la Evaluación*

de la Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos (2). Los datos actuales sobre más de mil pacientes analizados bajo tratamiento con antidepresivos y que previamente tenían actividad sexual satisfactoria arrojan datos de incidencia (60,8%) mucho mayores de los que aparecen en las fichas médicas de los productos (2-16%). Estas diferencias son debidas a que no se realizaron estudios dirigidos a medir directamente los cambios de la función sexual en las fases de desarrollo clínico de los medicamentos. Debido a la peculiaridad de los factores socioculturales de la población solamente el 22% de los pacientes comunicó disfunción sexual espontáneamente permaneciendo el resto sin identificar. Muchos pacientes no se atreven a comunicar al médico la presencia de disfunción sexual por diferentes motivos (incomodidad del paciente, miedo, etc., o escasa predisposición del médico) y probablemente esta sea la causa por la que aparecen muy disminuidas las cifras de incidencia de este efecto en las fichas médicas de los antidepresivos.

En la tabla I se muestra la frecuencia de aparición de algún tipo de disfunción sexual para cada uno de los antidepresivos analizados. El número de comunicaciones de efectos adversos sexuales se describe por orden de afectación. Citalopram, venlafaxina y paroxetina aparecen a la cabeza sugiriendo que la estimulación sobre la totalidad de receptores serotoninérgicos postsinápticos que provocan sería la causante de la disfunción sexual si bien seguramente existen otros factores coadyuvantes más complejos. Coincidiendo con estos resultados se ha publicado que el número de comunicaciones de disfunción sexual masculina causadas por paroxetina (3) recibido por el *British Committee on Safety of Medicines* (CSM) durante los dos primeros años desde la salida al mercado de los ISRS en Gran Bretaña supuso un número 10 veces superior con paroxetina que con el resto de los ISRS analizados (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y citalopram). En nuestro grupo de pacientes fluoxetina posee una ligera menor incidencia de DS cuando se compara con los otros ISRS. Este dato pudiera estar relacionado con el reciente descubrimiento de que fluoxetina tiene cierta actividad de bloqueo de los receptores postsinápticos 5HT₂ (relacionados con la presencia de disfunción sexual).

La incidencia de DS producida por mirtazapina y nefazodona resulta mucho menor que la de los ISRS y posi-

TABLA II Disfunción sexual. Tabla de frecuencia observada por ítems

n= 1.010	Fluoxe n= 279	Paroxet n= 208	Fluvox n= 77	Sertral n= 159	Citalop n= 66	Venlafax n= 55	Mirtazap n= 49	Nefazod n= 37
Descenso de la libido	50,2%	63,9%	48,1%	54,7%	62,1%	60,0%	20,4%	02,7%
Retraso orgasmo/ eyaculación	49,5%	63,9%	54,5%	56,6%	63,6%	61,9%	18,4%	02,7%
Anorgasmia/ no eyaculación	39,1%	52,8%	37,6%	47,1%	51,5%	41,8%	08,2%	02,7%
Disfunción eréctil	21,8%	41,4%*	20,8%	28,9%	34,8%	40,0%	14,2%	00,0%

* p< 0,05 Paroxetina vs resto de antidepresivos.

TABLA III Diferencias intersexos en la disfunción sexual por antidepresivos

Total n= 553	Mujer n= 315	Varón n= 238	p (χ^2)
Descenso libido*	2,13	1,57	0,0001
Retraso orgasmo/eyacuación*	2,21	2,06	0,07
Anorgasmia/no eyacuación*	1,69	1,13	0,0001
Impotencia/frigidez*	0,87	0,86	NS
Tolerancia**	1,11	1,08	NS
Dosis en mg/día.	49,7	62,6	0,008
Meses de tratamiento	7,2	6,5	NS
Edad media.	37,4	45,4	0,0001

* Intensidad medida de 0-3: 0=no disfunción; 1= leve; 2= moderada; 3= severa. ** Medida en escala de severidad: 1= buena tolerancia; 2= aceptable; 3= mala tolerancia.

blemente esté relacionada con su capacidad de bloqueo sobre receptores 5HT2 postsinápticos (cuya estimulación por los ISRS se ha relacionado con la aparición de alteraciones en la eyacuación y el orgasmo).

En la tabla II se muestra la incidencia de cada uno de los efectos adversos observados como disfunción sexual (descenso de libido, retraso orgasmo/eyacuación, anorgasmia o disfunción eréctil) en relación con cada uno de los distintos antidepresivos. Tanto el descenso de la libido como el retraso en la consecución del orgasmo constituyen la afectación sexual más frecuente. Paroxetina, citalopram y venlafaxina parecen tener mayor índice de disfunción eréctil en el hombre o de alteraciones en la lubricación vaginal adecuada en la mujer, comparado con los otros fármacos. Este resultado puede explicarse por la mayor capacidad de paroxetina de ligarse a los receptores colinérgicos, siendo entre 5 y 160 veces más potente en su capacidad de bloqueo colinérgico que el resto de ISRS. Por otra parte, se ha encontrado recientemente que paroxetina es un potente inhibidor del óxido nítrico (al inhibir la óxido-nítrico-sintetasa) tanto *in vitro* como *in vivo* (4), con lo que podrían explicarse los datos encontrados por nuestro grupo sobre su mayor capacidad para provocar disfunción eréctil comparado con otros ISRS. Estos datos sugieren que mirtazapina y nefazodona pueden ser el sustituto ideal de otros antidepresivos que provocan disfunción sexual mal tolerada por los pacientes.

Existen diferencias entre la afectación sexual de varones y mujeres encontrando que los varones presentan mayor frecuencia de disfunción sexual, si bien las mujeres se quejaron de mayor intensidad en algunas de las funciones afectadas (tabla III).

Incidencia de disfunción sexual con antipsicóticos

Se han detectado claras diferencias en cuanto a la DS que provocan los antipsicóticos. Risperidona presenta cifras más elevadas de DS comparado con olanzapina al uti-

TABLA IV Frecuencia de disfunción sexual con nuevos antipsicóticos

	Risperidona n= 128	Olanzapina n= 68
% disfunción sexual	72%	18%
Descenso de libido	64,8%	17,6%
Retraso de orgasmo o eyacuación	58,6%	08,8%
Anorgasmia/falta de eyacuación	44,5%	04,4%
Disfunción eréctil/lubricación vaginal	50,0%	13,2%
Edad media	34,4	34,9
Meses de tratamiento	8,3	7,9
Dosis media	05,7 mg/día	11,3 mg/día

Montejo AL et al. American Psychiatric Association. Chicago, 2000.

lizar cuestionarios específicos en estudios llevados a cabo por el *Grupo Español* (tabla IV).

Las cifras de incidencia están claramente relacionadas con la dosis utilizada. También existen diferencias de frecuencia e intensidad en cada una de las funciones sexuales afectadas (5). Estos resultados se han replicado recientemente por un grupo de investigadores holandeses utilizando cuestionarios específicos y encontrando cifras de frecuencia similares (50% risperidona y 20% olanzapina) (6). Otros estudios prospectivos doble ciego concluyen que olanzapina provoca menos síntomas extrapiramidales, menor hiperprolactinemia y disfunción sexual que risperidona (7) y haloperidol (8).

Utilizando el *Sexual Function Questionnaire* (Burke et al, 1994) aparece empeoramiento de la función sexual previa en el 35% de pacientes con risperidona, 50% con Haloperidol y sólo 20% con clozapina. El 50% de pacientes con RISP, 40% con clozapina y 33% con haloperidol manifestaron un interés mínimo y un descenso sustancial en su actividad sexual tras el inicio del tratamiento a corto y largo plazo (9).

También se han encontrado diferencias en el comportamiento sexual de las ratas comparando risperidona y haloperidol (10). En un estudio muy reciente, tras la comunicación anecdótica de ginecomastia y disfunción sexual en un paciente bajo tratamiento con risperidona, se encontró que esta última provocaba elevaciones intensas de prolactina pero no significativamente más que los neurolépticos clásicos (11). Por lo tanto, a la hora de interpretar la mayor incidencia de DS por risperidona, no parece que el aumento de prolactina sea el único mecanismo implicado en la DS. Sería necesario conocer más datos acerca de su capacidad para inhibir la síntesis y/o liberación de NO, así como para estimular/bloquear los receptores 5HT2 (incluyendo los subtipos 2c y 1A) y 5HT3. Desde el punto de vista farmacodinámico parece que risperidona bloquea con mayor potencia los receptores 5HT2c comparado con olanzapina y pudiendo suponer esta diferencia una parte de la explicación de la mayor capacidad de risperidona para provocar disfunción sexual secundaria (descenso de libido, alteraciones orgá-

TABLA V Incidencia general de disfunción sexual con antipsicóticos. Relación con la dosis

Fármaco	Dosis (mg/día)	n	% disfunción sexual
Olanzapina	< 15	5/47	10,7%
Olanzapina	> 16	7/21	33,3%
Risperidona	< 3	17/35	48,6%
Risperidona	4-6	39/48	81,3%
Risperidona	7-9	12/16	75%
Risperidona	> 10	24/29	82,3%

micas y disfunción eréctil) y debido a que la estimulación de 5HT_{2c} provoca activación sexual en animales de experimentación.

Existe una clara relación con la dosis empleada sugiriendo que 3 mg de risperidona provocan altas incidencias de DS (en pacientes previamente activos sexualmente) y que por encima de 15 mg de olanzapina comienzan a aparecer incidencias más elevadas de DS (tabla V).

La comunicación de DS aumenta significativamente cuando se explora a través de preguntas directas (70,13%) comparado con el porcentaje de comunicaciones espontáneas (29,8%). La mayoría de los autores coinciden en que la incidencia de la DS está subestimada e infracomunicada (12, 13), por lo que encontraremos fallos de tratamiento que pueden ser interpretados erróneamente como «resistencias» al tratamiento.

Cuando aparece DS resulta imprescindible analizar cómo acepta el paciente este efecto adverso y cómo influye en su funcionalidad en general. Los datos del *Grupo Español de Trabajo Para el Estudio de Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos* (Montejo et al 1999) han servido para analizar este aspecto con especial detenimiento. La aceptación por parte del paciente de la disfunción sexual se midió en una escala de tres ítems (0= *buena*: no provoca problemas en el paciente a pesar de presentar disfunción sexual; 1= *medianamente aceptable*: provoca disconformidad en el paciente aunque no ha pensado interrumpir el tratamiento por esta causa y 2= *mala*: el paciente se muestra muy preocupado por la aparición de disfunción sexual y se plantea seriamente abandonar el tratamiento por culpa de su disfunción).

Aceptación del paciente ante la disfunción sexual secundaria a risperidona

0. Buena aceptación, no compromete el cumplimiento	38%
1. Medianamente aceptable	32%
2. Inaceptable con riesgo de abandono	30%

Montejo y Grupo de trabajo, 2000.

Tomando en cuenta estos resultados resulta muy relevante que casi *un tercio* de los pacientes podría abandonar la medicación debido a este efecto adverso, sin olvidar aquellos pacientes que han abandonado ya el trata-

miento por este motivo y que no han vuelto a consulta, por lo que posiblemente las cifras de intolerancia podrían resultar mayores. La vida sexual de estos pacientes, y la de sus parejas, se ve muy comprometida por la DS ocasionada por el antipsicótico. El resultado final es el sensible empeoramiento de las dificultades previas de relación interpersonal y los problemas de insatisfacción sexual que padecen los esquizofrénicos.

Estos datos nos obligan a reflexionar detenidamente sobre la necesidad de explorar sistemática y abiertamente a todos los pacientes sobre su actividad sexual antes y después del tratamiento, así como la relevancia que para cada uno en particular puede suponer su posible alteración. De este modo conoceremos la implicación que tiene en su funcionalidad evitando en lo posible los abandonos por esta causa.

Incidencia de disfunción sexual con ansiolíticos

La actividad de las benzodiazepinas sobre la función sexual no está por el momento suficientemente aclarada. Existen estudios contradictorios en los que no aparece disfunción sexual con diazepam o clorazepato mientras otros estudios refieren retraso de eyaculación con clordiazepóxido, alprazolam y lorazepam. Estos datos sugieren que las benzodiazepinas, si bien pueden jugar un papel relevante en la función sexual, no influyen de forma determinante en la aparición de este efecto secundario, si bien el efecto pudiera estar relacionado con las dosis altas exclusivamente. Por lo general al suspender el anti-depresivo desaparece completamente la disfunción sexual a pesar de que se mantenga el ansiolítico previamente asociado.

Las benzodiazepinas de alta potencia como el alprazolam o el clonazepam parecen presentar con más frecuencia efectos a nivel de la esfera sexual. En este sentido, Fossey y Hamner (14) realizaron un estudio retrospectivo en 100 varones veteranos con trastorno por estrés posttraumático (TPEP) que habían recibido distintos benzodiazepinas durante su tratamiento. Los pacientes que se les había administrado diazepam, alprazolam o lorazepam no presentaron alteraciones en su funcionamiento sexual, sin embargo los que recibieron clonazepam informaron de disfunción eréctil tras su uso en un 42,9%, además la duración media del tratamiento había sido significativamente mayor en estos pacientes.

Se han descrito dos casos de disfunción sexual con clonazepam (15) (alteración de la eyaculación en un varón y anorgasmia en una mujer) que desaparecieron al disminuir la dosis. Choonara et al (1985) describieron un desarrollo precoz de los caracteres sexuales secundarios en una niña de 15 meses de edad, en tratamiento con clonazepam a una dosis de 5 mg dos veces al día durante dos meses por padecer convulsiones, resolviéndose dichos efectos con la retirada del tratamiento. Los autores proponen que el clonazepam puede inducir precocidad sexual secundaria a un pequeño incremento en los niveles

de hormonas sexuales o por una alteración en las proteínas que se unen a las hormonas sexuales.

De los estudios realizados con alprazolam, la mayoría informaban de disminución de la libido y anorgasmia como efectos indeseables más frecuentes a nivel sexual (16-18). Sangal describe anorgasmia en una paciente diagnosticada de trastorno límite de personalidad y tratada con dosis crecientes de alprazolam (hasta 7 mg/día) que remitió al suspender el tratamiento. Lydiard (1987) describe la aparición de trastornos de la función sexual (disminución de la libido 47%, anorgasmia 50% y pérdida de la erección 44%) en una muestra de 34 pacientes tratados con alprazolam con dosis entre 3 y 10 mg/día. Cohen (1987) estudia una muestra de 10 pacientes en tratamiento con alprazolam (3 mg/día) donde observa la aparición de disminución de la libido (40%) y anorgasmia (20%). Respecto al resto de benzodiazepinas las publicaciones existentes se basan en comunicaciones de casos aislados.

También existen trabajos que intentaban encontrar asociación entre la utilización de benzodiazepinas en combinación con otros psicofármacos. Ghadirian et al (19), estudiaron el efecto sobre la función sexual en 104 pacientes bipolares de ambos sexos, tratados con litio solo o en combinación con otros psicofármacos (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, triptófano y carbamazepina). Cuando los pacientes eran clasificados de acuerdo al tratamiento concomitante con benzodiazepinas, el 49% presentaba disfunción sexual frente al 17% de los que no habían recibido benzodiazepinas. Clonazepam fue la benzodiazepina más frecuentemente usada (86%). Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el hecho de que todos los pacientes estaban recibiendo litio, por lo que es imposible saber si los resultados que encontraron eran debidos sólo a las benzodiazepinas, a la combinación del litio más benzodiazepinas o si el litio potencia el efecto sobre la función sexual de las benzodiazepinas.

Por otra parte, en estudios del *Grupo español de trabajo para el estudio de disfunciones sexuales secundarias a psicofármacos* (29) utilizando una muestra de más de 300 pacientes y con el fin de aclarar la incidencia de disfunción sexual entre los pacientes que tomaban BZD se separaron dos grupos: los que tomaban benzodiazepinas junto a un ISRS (n= 212) y los que solo tomaron ISRS (n= 96). La distribución de las benzodiazepinas utilizadas fue: alprazolam= 58; clorazepato= 45; ketazolam= 35; diazepam= 18; lorazepam =17; bentazepam= 14 y otros= 25. La incidencia de aparición de disfunción sexual fue superior en los que no tomaban ansiolíticos (57,47%) comparado con el grupo que tomaba benzodiazepinas (54,1%). Estos datos sugieren que no se puede hacer responsable al uso de benzodiazepinas como medicación concomitante de la aparición de este efecto secundario.

Otros fármacos con efecto ansiolítico y con diferente mecanismo de acción como la buspirona parecen no provocar disfunción sexual e incluso tener capacidad de revertirla cuando aparece asociada a tratamiento antidepresivo (21). En este sentido Landen et al (22), estudian

el efecto de la buspirona comparado con placebo sobre la disfunción sexual en pacientes con depresión mayor tratados con ISRS, encontrando mejoría de la función sexual en el 58% de los que recibieron buspirona, siendo la respuesta más evidente durante la primera semana de tratamiento. El posible mecanismo de acción subyacente podría ser la activación de receptores 5HT1A que se asocian con mejora de la actividad sexual.

Incidencia de disfunción sexual con reguladores del humor

No se dispone en la actualidad de estadísticas fiables donde queden recogidas la incidencia y/o prevalencia de disfunciones sexuales asociadas al uso de eutimizantes. La literatura existente se limita a estudios con caústicas no extrapolables, debido al escaso tamaño de las muestras.

A) Sales de litio

Los datos referentes a los efectos del litio sobre la función sexual son escasos y contradictorios, oscilando entre el descenso de libido en un 50% a largo plazo (23) y menos de un 5% (24, 25), si bien se trata de estudios antiguos donde no se exploraba directamente la disfunción sexual. También se ha referido dificultad en lograr y mantener la erección, disminución de la calidad del orgasmo, dificultad para alcanzar el orgasmo y descenso en el volumen eyaculatorio (26).

En un estudio en el que los pacientes tomaban litio en monoterapia se encontró un 31,4% de disfunción sexual, un 23% con notable reducción en la frecuencia de pensamientos sexuales y un 20% pérdida de erección durante el acto sexual. A pesar de estos hallazgos casi todos manifestaron conservación del placer durante la actividad sexual y se mostraron satisfechos con la misma. Otros estudios sobre el litio en sujetos controles concluyen que tiene un efecto inhibitorio sobre el deseo y el comportamiento sexual (27, 28). Es de destacar que no parece existir correlación entre los niveles séricos de litio y la ausencia o presencia de disfunción sexual.

El litio en politerapia, sobre todo con benzodiazepinas, se asocia a una mayor presencia de disfunción sexual. Posiblemente esto se deba a que el litio potencie este efecto adverso de las medicaciones concomitantes.

A nivel anecdótico se ha descrito un caso de masturbación compulsiva controlado con litio (29), por lo que parece tener una acción sobre la sexualidad humana disminuyendo el deseo o el impulso en general y de forma inespecífica.

B) Carbamazepina

Las disfunciones sexuales con carbamazepina parecen estar relacionadas con la duración del tratamiento,

ya que durante los primeros cinco años es excepcional encontrar pacientes que sufran este tipo de efectos adversos. Conforme van aumentando los niveles séricos de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) y disminuyen los andrógenos libres, aparece una disminución del deseo sexual y un descenso en la capacidad para alcanzar y mantener la erección (30).

El posible mecanismo de acción implicado sería la inducción de la actividad de la monooxigenasa hepática que produce provocando un aumento de los niveles séricos de SHBG y del catabolismo de las hormonas androgénicas, junto con un descenso de la fracción libre de andrógenos disponible para tejidos (FAI) (31). También se han encontrado niveles séricos bajos de sulfato de dehidroepiandrosterona, así como de hormona luteinizante (32).

C) Otros reguladores del humor

Respecto al ácido valproico, gabapentina, lamotrigina y topiramato las referencias son muy escasas. Se ha descrito anorgasmia y fallo en la eyaculación asociados al uso de *gabapentina* en dos comunicaciones anecdóticas y recientes, si bien no se hace referencia al posible mecanismo de acción (33, 34).

Existen datos contradictorios tanto de mejoría como empeoramiento (35) de la función sexual en pacientes que tomaban *lamotrigina* hipotetizando una posible relación con mecanismos serotoninérgicos.

En los pacientes medicados con *ácido valproico* se han observado ocasionalmente desórdenes hormonales sin que se hayan documentado disfunciones sexuales hasta el momento. Aunque se sabe que no tiene propiedades inductoras de las enzimas hepáticas y ningún efecto sobre los niveles séricos de SHBG, se ha demostrado que produce un descenso en la secreción de múltiples hormonas hipofisarias (37, 38). Hasta el momento no se han asociado síntomas a este descenso en lo que al crecimiento y desarrollo puberal se refiere. Sin embargo, presumiblemente, alguno de estos descensos hormonales pudiera justificar la disfunción sexual que algunos pacientes refieren. Serían necesarios estudios controlados para ratificar esta hipótesis.

HIPÓTESIS FISIOPATOGÉNICAS DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL POR PSICOFÁRMACOS

El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluye la combinación de factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales que están coordinados por centros en el hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral (39). Los neurotransmisores implicados incluyen: dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA, oxitocina, arginina-vasopresina, angiotensina II, GRH, sustancia P, neuropéptido Y y colecistocinina-8, entre otros.

La *dopamina* es un neurotransmisor con función sexual facilitadora en el SNC en animales de experimentación y en humanos especialmente mediada por el sistema mesolímbico (40). Levodopa y otros antiparkinsonianos pueden provocar hipersexualidad como efecto adverso (41) mientras el efecto antidopaminérgico sistémico mediado por los neurolepticos ocasiona típicamente un descenso de la libido.

Por el contrario, la *serotonina* inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo (42). En modelos animales esta acción inhibitoria está mediada por los receptores postsinápticos 5HT₂ cuya estimulación (provocada por los ISRS) provoca dificultades en el orgasmo y la eyaculación. No obstante los diferentes subtipos de receptores 5HT₂ pueden jugar papeles contrapuestos. Los agonistas 5HT_{2C} como el m-CPP provocan excitación sexual en animales de experimentación. La estimulación de autoreceptores 5HT_{1A} (buspirona) tiene un efecto estimulador de la función sexual debido al frenado de la transmisión serotoninérgica.

Aunque la actividad *noradrenérgica* juega un papel no bien aclarado en la actividad sexual parece que está muy relacionada con en el inicio y el mantenimiento de la conducta copulatoria en ratas machos (43). El bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos y colinérgicos a nivel periférico en el aparato urogenital puede producir alteraciones en la función sexual (44). Los fármacos con potente acción anticolinérgica y/o bloqueante de los receptores alfa-1 (como algunos antidepresivos y antipsicóticos) poseen gran capacidad para alterar el proceso de excitación sexual (45). La activación de fibras colinérgicas contribuye al llenado de los cuerpos cavernosos, por lo que el efecto anticolinérgico provoca falta de erección.

Recientemente el óxido nítrico (ON) se ha revelado como un mediador muy importante en el proceso de la erección y se ha relacionado por primera vez con las disfunciones sexuales secundarias a antidepresivos en un reciente y completo artículo de revisión sobre el tema (46). La sustancias que estimulan la liberación de ON como sildenafil han demostrado una gran utilidad en problemas de erección de diversas etiologías, incluyendo la causa iatrogénica.

Los cambios neuroendocrinos inducidos por el bloqueo dopaminérgico seguramente tienen gran importancia en la disfunción sexual de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos (47). Los cambios afectan a los niveles en sangre de prolactina, testosterona, LH y FSH.

DIFERENCIAS DE FRECUENCIA POR SEXO Y EDAD

Se han podido comprobar diferencias intersexos debido a que los varones padecían un mayor índice de DS frente a las mujeres; sin embargo, las mujeres presentan mayor intensidad en el descenso de la libido, en el retraso del orgasmo y en la anorgasmia. La tolerancia a la dis-

TABLA VI Frecuencia de remisión espontánea de la disfunción sexual con antidepresivos

Tiempo desde el inicio del tratamiento	Mejoría parcial	Mejoría completa	Total
> 6 meses (n= 143)	14 (11,2%)	16 (9,7%)	30 (20,97%)
> 3 y < 6 meses (n= 131)	10 (7,6%)	5 (3,8%)	15 (11,4%)
< 3 meses (n= 78)	9 (11,5%)	01 (1,7%)	10 (12,8%)

función sexual fue peor en la mujer a pesar de que la dosis utilizada fue menor. Debido a que las mujeres suelen ser más reticentes a comunicar efectos adversos de contenido sexual que los varones, es especialmente relevante explorar su funcionamiento sexual tras el inicio de un fármaco antidepresivo, ya que la intensidad del efecto adverso es mayor y la tolerancia peor que en los varones.

Existe una correlación positiva entre la mayor edad del paciente y peor tolerancia ante la disfunción sexual. Este resultado no confirma las hipótesis iniciales acerca de que el paciente joven sería el que peor tolerase la disfunción como consecuencia de su mayor actividad sexual. Por el contrario, parece que el incremento de la edad convierte al paciente, sobre todo si es varón, en menos tolerante y en más crítico ante la aparición de disfunciones sexuales.

ACEPTACIÓN DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL POR PARTE DEL PACIENTE Y/O SU PAREJA. COMPROMISO DEL CUMPLIMIENTO

La conformidad o tolerancia del paciente con respecto a la aparición de la disfunción sexual puede ser muy variable y determinar el abandono inmediato o bien la continuación del tratamiento sin problemas. Existe *buen*a tolerancia cuando a pesar de aparecer algún tipo de disfunción sexual ésta no provoca ninguna preocupación en el paciente. En ocasiones la DS provoca preocupación o disconformidad en el paciente y/o su pareja, aunque no ha pensado interrumpir el tratamiento por esta causa. Algunas personas consideran inaceptable la disfunción sexual, se muestran muy preocupadas por este efecto adverso y se plantean seriamente abandonar el tratamiento. El 27,8% de los pacientes presentan buena tolerancia, mientras el 33,6% y 38,6% la presentaron mediana o mala. Por este motivo es imprescindible plantearse utilizar alternativas terapéuticas que puedan disminuir la frecuencia o intensidad de la disfunción sexual de estos pacientes.

No es infrecuente que el paciente tolere bien el efecto adverso pero su pareja se muestre intolerante ante la disfunción. Cuando sobreviene un conflicto en la pareja y la satisfacción sexual se ve comprometida tras el inicio de un tratamiento con psicofármacos, se incrementa el riesgo de incumplimiento y se afecta la calidad de vida de la pareja.

PROPUESTAS TERAPÉUTICAS DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL IATROGÉNICA

Se han propuesto diversos métodos para mejorar la disfunción sexual secundaria al empleo de psicofármacos. Estos métodos incluyen la espera de la remisión espontánea con el tiempo, disminución de dosis o retirada, vacaciones de fármaco de fin de semana, añadir medicación coadyuvante o con efecto «antídoto», así como el cambio a otro fármaco con distinto perfil farmacodinámico.

Espera de la remisión espontánea de la disfunción sexual

En la clínica práctica resulta habitual comprobar cómo algunos pacientes pueden experimentar mejoría parcial o total de su disfunción con el paso de algunas semanas o meses (48). Sin embargo, hasta el momento se desconocían datos concretos sobre el tiempo medio que ha de transcurrir hasta la desaparición de este efecto adverso o la probabilidad de que los pacientes puedan esperar una remisión espontánea. Los resultados se ven en la tabla VI.

Si bien algunos pacientes se benefician de este mecanismo de «remisión espontánea» no parece una actitud práctica esperar que esto ocurra como primera alternativa terapéutica en pacientes con muy mala aceptación de su disfunción.

¿Disminución de las dosis?

En los pacientes donde se disminuyó la dosis al 50% apareció mejoría sustancial y cuando se retiró el tratamiento se apreció una desaparición total de la disfunción sexual. Por encima de cierta dosis «umbral» los pacientes desarrollan disfunción sexual.

Es necesario valorar cuidadosamente el riesgo de presentar recaídas si la dosis se disminuye por debajo del nivel necesario. La retirada del tratamiento podría considerarse como solución en aquellos pacientes en remisión completa y tras un tiempo de mantenimiento satisfactorio. No es infrecuente que algunos pacientes, cuando aparecen los primeros síntomas de mejoría, presionen al médico para conseguir una retirada prematura del tratamiento motivados por su intolerancia ante la DS. Si la intolerancia del paciente ante la disfunción es muy mala y es preciso mantener la terapia por más tiempo se debería valorar el cambio de fármaco o la adición de un «antídoto» para evitar el incumplimiento.

Adición de un antídoto o tratamiento coadyuvante

Hasta el momento se han descrito un gran número de sustancias que pueden actuar contrarrestando los meca-

TABLA VII Mejoría de la disfunción sexual tras el cambio de tratamiento antidepresivo

	<i>n</i>	<i>Total</i>	<i>Parcial</i>	<i>No mejoría</i>	<i>Abandono</i>	<i>Mejoría global</i>
Nefazodona	41	31 (75,6%)	1 (2,4%)	0 (0,00%)	9 (22,0%)	78,0%
Mirtazapina	34	15 (42,9%)	8 (22,9%)	1 (02,9%)	10 (28,6%)	65,8%
Amineptino	47	22 (46,8%)	9 (19,4%)	7 (14,9%)	9 (19,4%)	65,9%
Moclobemida	15	11 (73,3%)	1 (06,7%)	0 (0,00%)	3 (20,0%)	80,0%
Paroxetina	38	02 (05,3%)	2 (05,3%)	25 (65,8%)	9 (23,7%)	10,5%

Datos obtenidos por el Grupo Español de Trabajo para el Estudio de Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos, 2000.

nismos fisiopatogénicos que originan la disfunción sexual, aunque ninguna de ellas está exenta de inconvenientes (49).

Los fármacos pueden ser administrados ocasionalmente unas horas antes de la relación sexual o bien como medicación concomitante permanente. Cada una de estas sustancias con efecto antidoto actúa mediante mecanismos diferentes: agonistas dopaminérgicos (amantadina, dextroanfetamina y pemolina), antagonistas serotoninérgicos (ciproheptadina) estimulantes de los receptores 5HT1A (buspirona), agonistas adrenérgicos (yohimbina, pentoxifilina, fluparoxan), agonistas colinérgicos (neostigmina, betanecol) o por vías menos conocidas (extracto de Ginkgo Biloba) (50). En nuestra opinión estos métodos presentan características muy dispares a largo plazo, ya que la mayoría de ellos no tiene una eficacia claramente contrastada, algunos pueden ocasionar otros efectos adversos, incluso peor tolerados que la propia disfunción sexual (inquietud, temblor, insomnio, náuseas y vómitos o ganancia de peso) y tienen el inconveniente de que hay que planificar con antelación la actividad sexual teniendo la precaución de tomar el antidoto entre una y varias horas antes de la relación sexual.

Sildenafil ha demostrado su eficacia en la disfunción eréctil de etiología tanto psicógena como orgánica y puede constituir una esperanzadora opción también como terapéutica de las disfunciones sexuales secundarias a psicofármacos. Actúa como un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que impide la degradación del GMPc estimulando el llenado de los cuerpos cavernosos mediados por el óxido nítrico y favoreciendo la erección. Muy recientemente han aparecido las primeras comunicaciones sobre su utilidad en la disfunción eréctil secundaria al uso de ISRS, y mirtazapina. Aunque son necesarios más estudios los resultados parecen alentadores debido a la escasez de efectos adversos relevantes. No obstante los pacientes no parecen estar muy motivados cuando necesitan tomar un fármaco con objeto de revertir un efecto adverso ocasionado por un tratamiento previo.

Por fortuna recientemente se han presentado los primeros resultados exitosos de un estudio de sildenafil contra placebo en 90 pacientes con disfunción secundaria a antidepresivos, lo cual confirma las observaciones clínicas realizadas previamente de forma naturalística. En este estudio de Nurnberg et al, de seis semanas se puede

ver que no sólo mejora la erección de los varones sino que también mejoran claramente la función orgásmica, el interés sexual y la satisfacción general con respecto a placebo. En nuestro país el *Grupo Español de Trabajo para el Estudio de Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos* lleva a cabo desde 1998 un estudio doble ciego en la misma dirección con la colaboración de otros centros europeos y con el objetivo de valorar la eficacia durante un período de 16 semanas en una muestra de más de 200 pacientes con el fin de confirmar los datos preliminares a más largo plazo.

Interrupción por períodos cortos o «vacaciones de fin de semana»

Este procedimiento consiste en suspender el antidepresivo 48-72 horas antes de la relación sexual, reiniciándolo posteriormente (52). El efecto está relacionado claramente con la vida media de los antidepresivos, pues las concentraciones plasmáticas disminuyen al cabo de este tiempo dejando de interferir en la función sexual. Este método resulta útil con paroxetina y sertralina pero no con fluoxetina debido a su vida media larga.

Aunque en general este método suele ser bien aceptado por los pacientes no está exento de inconvenientes, ya que se corre el riesgo de facilitar el incumplimiento terapéutico y de provocar la aparición de síntomas de retirada tras la suspensión brusca del antidepresivo tales como la sensación de mareo, ansiedad, náuseas o diarrea (fundamentalmente con paroxetina y sertralina que poseen una semivida corta).

Cambio de medicación

El objetivo del cambio es la búsqueda de un tratamiento antidepresivo o antipsicótico con un mecanismo de acción diferente a los que causan disfunción sexual. Es necesario tener en cuenta la equivalencia de dosis, la eficacia y el perfil de efectos adversos del nuevo fármaco. En el caso de los antidepresivos existen datos que apoyan el cambio de tratamiento a mirtazapina, nefazodona o moclobemida con éxito (tabla VII).

Nefazodona bloquea específicamente los receptores postsinápticos 5HT2 y parece ser una alternativa muy re-

TABLA VIII Alternativas terapéuticas de la disfunción sexual secundaria a psicofármacos

Procedimiento	Comentarios
1. Esperar remisión espontánea.	20% a los seis meses.
2. Reducción de dosis.	con mitad de dosis: 75% mejoría
3. Retirada del tratamiento.	Mejoría 100% Riesgo de recidivas. Usar en pacientes estabilizados
4. Asociación de antidotos:	
4.1. Antagonistas serotonina, ciproheptadina.	Puede revertir efecto antidepresivo
Nefazodona, mirtazapina, mianserina.	Bloquean 5HT2 postsinápticos.
4.2. Agonista parcial 5HT1: bupiriona.	Útil en uso de mantenimiento. Puede potenciar efecto antidepresivo
4.3. Antagonistas alfa-2: yohimbina.	En disfunción eréctil. Efectos secundarios: ansiedad, insomnio.
4.4. Agonistas colinérgicos: Neostigmina, betanecol.	En disfunción eréctil. Pocos datos. Efectos secundarios: diarrea, sudor.
4.5. Agonistas dopaminérgicos: Amantadina, dextroanfetamina.	En disfunción orgásmica. Pocos datos. Otros efectos secundarios
4.6. Favorecedores óxido nítrico: Sildenafil.	Útil en disfunción eréctil. ¿En anorgasmia? Pocos efectos adversos.
5. Vacaciones de fin de semana.	Mejoría 50%. No útil con fluoxetina Riesgo Síntomas de retirada
6. Sustitución por otros fármacos:	
- Nefazodona	Mejoría 77,5%. Precaución en el cambio de tto. por efectos secundarios. Período de lavado.
- Mirtazapina	Mejoría 64,7%. Otros efectos secundarios
- Moclobemida	Mejoría 73%. ¿Eficacia largo plazo?
- Mianserina?	No estudios. Menor incidencia DS.
- Reboxetina?	No hay estudios al respecto. Perfil noradrenérgico principal.

comendable en estos pacientes. Las cifras de incidencia de DS provocada por nefazodona según los datos de nuestro grupo de trabajo son muy bajas (7%). A dosis terapéuticas (400 mg/día) podría ser el fármaco más parecido a los ISRS pero con la ventaja de no empeorar la actividad sexual (53). Mención especial merece la técnica de cambio, ya que según nuestra experiencia debe realizarse retirando el fármaco previo lentamente, incrementando paulatinamente la dosis de nefazodona o aplicando un período de lavado entre los fármacos. Con estas precauciones podría evitarse tanto la aparición de síntomas de sumación serotoninérgica inicial (inquietud, náuseas, sensación de mareo, atontamiento, etc.) como los síntomas del síndrome de retirada o de discontinuación (inestabilidad, inquietud, temblores, síntomas digestivos, empeoramiento de síntomas depresivos, etc).

Mirtazapina estimula los receptores postsinápticos 5HT1 y bloquea selectivamente los receptores 5HT2 y 5HT3. Posee una incidencia menor de disfunción sexual que otros y la frecuencia y la intensidad de los trastornos orgásmicos resultan significativamente menores que las encontradas con los ISRS.

La incidencia de DS con moclobemida es muy inferior a la observada con otros antidepresivos y según nuestros datos no supera el 10%. En la práctica clínica habitual el uso de moclobemida en nuestro país se ha visto limitado

debido a ciertas dudas sobre su utilidad a largo plazo, el hipotético desarrollo de tolerancia y su discutida eficacia en depresiones severas.

Los pacientes que presentan alteraciones sexuales tras la toma de un antipsicótico (como haloperidol, o risperidona (Risperdal®) pueden beneficiarse también del cambio a olanzapina (Zyprexa®) que presenta un perfil de afectación sexual mucho menor (54). A pesar de que la actividad sexual de los pacientes psicóticos no está bien estudiada, las mayores posibilidades de mejoría clínica que se obtienen con los nuevos antipsicóticos hacen que más del 30% de ellos puedan abandonar el tratamiento con las consecuencias catastróficas para el paciente y su entorno.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL IATROGÉNICA

Aunque se ha mencionado que los psicofármacos provocan con frecuencia disfunción sexual, en ocasiones resultan beneficiosos en algunas patologías. Alrededor del 35% de los varones experimentan eyaculación precoz y los pacientes tienden a comunicar este problema preferentemente a los médicos generalistas más que acudir a las consultas especializadas. Por este motivo, la presencia

de retraso en la eyaculación en pacientes bajo tratamiento con antidepresivos puede ser valorada como positiva en un subgrupo de varones que presentan eyaculación precoz mejorando su satisfacción sexual, así como la de su pareja. Falta conocer realmente los aspectos prácticos (dosis necesaria y duración del tratamiento) y éticos del empleo de estos fármacos en pacientes eyaculadores precoces no deprimidos.

Por otra parte el descenso en el deseo sexual resulta beneficioso en pacientes con algún tipo de parafilia como el exhibicionismo compulsivo y la pedofilia así como en los trastornos por incremento del deseo sexual (55), como la adicción o dependencia al sexo que provoca gran malestar en los pacientes. El empleo de ISRS y antipsicóticos también ha demostrado ser de utilidad en los trastornos obsesivos con predominio de pensamientos intrusivos de contenido sexual. Pacientes con gran impulsividad sexual, falta de control y conductas sexuales violentas podrían beneficiarse también de estos fármacos, si bien son necesarios mayores estudios al respecto.

Atención especial merece la moderna patología denominada *adicción o dependencia al sexo* (ninfomanía/satiriasis). El sujeto típico suele ser un varón joven que manifiesta un comportamiento sexual promiscuo, compulsivo y con escaso control durante varios años asociado con ansiedad y deterioro del funcionamiento interpersonal. En algunos casos la interferencia sobre la vida laboral es tal que en algunos países (EE. UU.) el diagnóstico de adicción al sexo implica la separación de la actividad en los pilotos de líneas aéreas, ya que se ha encontrado una frecuente comorbilidad con trastornos de ansiedad, estados depresivos o abuso de sustancias. El tratamiento más utilizado incluye psicoterapia y asistencia a programas de auto-ayuda basados en el modelo de Alcohólicos Anónimos. Los ISRS poseen una variable capacidad para provocar disminución del deseo sexual y aunque no existen estudios concretos al respecto, parece que las dosis necesarias para el tratamiento de los pacientes con actividad sexual compulsiva deben ser superiores a las utilizadas para el tratamiento de la depresión (entre el 50 y 100% de incremento) y el período de tratamiento debe continuarse durante 1-2 años o incluso durante años. Existen publicaciones aisladas donde se ha utilizado *fluvoxamina* con éxito en pacientes con exhibicionismo compulsivo eliminando el comportamiento compulsivo pero sin comprometer el deseo sexual. Por el contrario desipramina (y otros antidepresivos que incrementan principalmente la transmisión noradrenérgica) no se han mostrado eficaces en esta patología.

CONCLUSIONES

La actividad sexual como parte de una historia clínica completa ha sido poco explorada por el médico generalista y por los psiquiatras, ocasionando que la incidencia de la disfunción sexual secundaria al uso de antidepresivos esté actualmente muy subestimada. Hasta el momen-

to se ha prestado poca atención a este problema por el falso convencimiento de que sólo la propia patología psíquica era la causante de la disfunción. Parece razonable e incluso imprescindible realizar una historia psicosexual como parte fundamental de cualquier historia clínica y adicionalmente previo al inicio de un tratamiento con psicofármacos. Esto nos permitirá detectar efectos adversos sexuales y seleccionar una estrategia individualizada para su manejo.

Los tratamientos con psicofármacos, muchas veces necesarios a largo plazo o incluso indefinidamente, precisan que la tolerancia de sus efectos adversos a largo plazo no comprometa el cumplimiento de la medicación ayudando a conseguir la mejor calidad de vida posible para el paciente y sus familiares. La exploración directa en los pacientes sobre su función sexual previa, y la constatación de disfunción posterior al tratamiento pueden beneficiarse de algunas alternativas terapéuticas que hoy por hoy se han mostrado eficaces y que pueden mantener el efecto terapéutico a largo plazo.

El papel del médico es vital a la hora de detectar disfunciones sexuales secundarias ante cualquier fármaco, evitando así el posible abandono del tratamiento y las consecuencias clínico sanitarias derivadas del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Boussoño M, Calcedo A, et al. Disfunción Sexual Secundaria a ISRS. Análisis comparativo en 308 pacientes. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996; 24:6:311-21.
2. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Boussoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction. Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline and Fluvoxamine in a prospective, multi-center and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176-94.
3. Edwards J, Anderson I. Revisión sistemática y pautas de selección de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Drugs* 1999;57:507-33.
4. Finkel, MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:653-8.
5. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA. Antipsicóticos y afectación de la respuesta sexual. En: *Psicofármacos y función sexual*. Madrid: Diaz de Santos; 2000. p. 111-7.
6. Knegtering R. Sexual Dysfunction in patients on antipsychotics Medication and sexuality. Program and Abstracts from the 153rd Annual American Association Meeting, May 13-18, 2000; Chicago, Illinois. Abstract S35.
7. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.

8. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supl 10):13-7.
9. Wirshing DA, Perkins V, Marder SR, Wirshing W. Sexual side effects of atypical antipsychotic medication. Abstracts of the American Psychiatric Association 1999th Annual Meeting. Washington DC, May 15-20; NR 264.
10. Drago F, Contarino A, Marino R, Anzallo C, Valerio C, Rampello L, Raffaele R, Scapagnini U. Effects of acute or chronic administration of risperidone on motor and sexual behavior of male rats. *Pharmacol Res* 1997;35:17-25.
11. Shiwach RS, Carmody TJ. Prolactogenic effects of risperidone in male patients—a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:81-3.
12. Fleischhacker WW, Meise U, Gunther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:11-5.
13. Segraves, RT. Overview of Sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *J Clin Psychiatry Monograph* 1992;10:4-8.
14. Fossey MD, Hamner MB. Clonazepam related sexual dysfunction in male veterans with PTSD. *Anxiety* 1994-95;1:233-6.
15. Cohen LS, Rosenbaum JF. Clonazepam: new uses and potential problems (letter). *J Clin Psychiatry* 1987; 144:1240.
16. Sangal R. Inhibited female orgasm as a side effect of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1985;142:1223-4.
17. Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT, Ballenger JC. Sexual side effects of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1987;144:254-5.
18. Uhde TW, Tancer ME, Shea CA. Sexual dysfunction related to alprazolam treatment of social phobia (letter). *Am J Psychiatry* 1988;145:531-2.
19. Ghardirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:801-5.
20. Montejo A, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction. Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline and Fluvoxamine in a prospective, multi-center and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176-84.
21. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Depression* 1994;2:109-12.
22. Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:268-71.
23. Lorimy E, et al. Clinical effects on long term lithium treatment on sleep, appetite and sexuality. *L'encéphale* 1970;3:227-39.
24. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment: a survey of 237 patients in long term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:193-200.
25. Vinarova E, Uhlir O, Stika L, Vinar O. Side effects of lithium administration. *Act Nerv Super (Praha)* 1972;14:105-7.
26. Ghardirian AM, Annable L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:801-5.
27. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. The effect of lithium carbonate on affect mood and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:346-51.
28. Kolomaznik M, Svejnovhova D, Janonsek I, Suva J. Lithium and male sexuality. *Cas Lek Cesk* 1980;119: 521-6.
29. Nishimura H, Suzuki M, Kasahara H, Ushijima S. Efficacy of lithium carbonate of public and compulsive masturbation: a female case with mild mental disability. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:411-3.
30. Isojarvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllyla VV. Carbamazepine, phenytoine, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:366-70.
31. Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18: 401-10.
32. Connell JM, Repeport WG, Beastall GH, Brodie MJ. Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:347-51.
33. Labbate LA, Rubei RN. Gabapentine induced ejaculatory failure and anorgasmia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:972.
34. Brannon GE, Rolland PD. Anorgasmia in patient with bipolar disorder type I treated with gabapentine. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:379-81.
35. Husain AM, Carwile ST, Miller PP, Radtke RA. Improve sexual function in three men taking lamotrigine for epilepsy. *South Med J* 2000;93:335-6.
36. Erfurth A, Amann B, Grunze H. Female genital disorder as adverse symptom of lamotrigine treatment. A serotonergic effect? *Neuropsychobiology* 1998; 38:200-1.
37. Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18: 401-10.
38. Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA. Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacologic effects. *Ann Neurol* 1978;3:20-5.
39. Baldwin D, Thomas S, Birtwistle J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1997;1:47-58.
40. Baldesarani RJ, Mars E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:191-2.
41. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995;65:115-38.

42. Sussman N. The potential benefits of serotonin receptor-specific agents. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (Supl):45-51.
43. Caggiula AR, Shaw DH, Antelman M, Edwards DJ. Interactive effects of brain catecholamines and variations in sexual and non-sexual arousal on copulatory behavior of male rats. *Brain Res* 1976;111:321-36.
44. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55:406-13.
45. Sorscher SM, Dilsaver SC. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:53-5.
46. Sussman N. SSRIs, Yawning, orgasm-related events and Nitric oxide: possible relationships. *Primary Psychiatry*; 1998. p. 77-82.
47. Martin-Du Pan R. Neuroleptics and sexual dysfunction in man. Neuroendocrine aspects. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1978;122:285-313.
48. Nurnberg HG, Levine PE. Spontaneous remission of MAO-I induced anorgasmia. *Am J Psychiatry* 1987; 144:805-7.
49. Pollack MH, Rosenbaum JF. Management of antidepressant-induced side-effects: a practical guide for the clinician. *J Clin Psychiatry* 1987;48:3-8.
50. Cohen AJ. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction with Ginkgo Biloba Extract. American Psychiatric Association. Abstracts of 149th Annual Meeting. New York, New York. May 4-9, 1996. p. 266.
51. Nurnberg HG, Gelemborg A, Fava M, et al. Sildenafil for SRI Associated sexual dysfunction: a three center, six week, doubled blind, placebo-controlled study in 90 men. *New Research Abstracts. American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting. Chicago. Pg 241.*
52. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitors-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug (and sex) Holiday. American Psychiatric Association. Abstracts of 148th Annual Meeting. Miami, Florida. May-20-25, 1995. NR 454.
53. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico F. Switching to nefazodone in patients with antidepressant induced sexual dysfunction. Presentado en el 11th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology. ECNP. Paris, France, October 31-November 4, 1998. (Poster).
54. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. New Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction: Comparative incidence with Risperidone and Olanzapine Using a Questionnaire. American Psychiatric Association, 1998 Annual Meeting, Toronto, Canadá, 30 Mayo - 4 de Junio de 1998. *New Research, Program and Abstracts: 181-182.*
55. Zohar J, Kaplan J, Benjamin J. Compulsive exhibitionism successfully treated with Fluvoxamine. A controlled case study. *J Clin Psychiatry* 1994;55:86-8.

Correspondencia:
Ángel Luis Montejo González
Unidad de Salud Mental
CS La Alamedilla
Av. Comuneros, 27-31
37003 Salamanca
E-mail: angelluis.montejo@eresmas.net