

Á. L. Montejo¹
Y. Riesgo²
J. Luque²
I. Barber³ en nombre del
Grupo Español de Trabajo
para el Estudio de las
Disfunciones Sexuales
Secundarias a
Psicofármacos

Estudio sobre la función sexual de pacientes que inician tratamiento con aripiprazol. Estudio naturalístico, abierto, prospectivo y multicéntrico

¹ Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

³ Otsuka Pharmaceuticals Barcelona

² Departamento Médico de Bristol-Myers-Squibb
Madrid

Introducción. El tratamiento con neurolépticos puede asociarse a disfunción sexual secundaria. Los estudios sobre la disfunción sexual secundaria a antipsicóticos son importantes para poder establecer la eficiencia de estos fármacos en los tratamientos crónicos. El objetivo principal de este estudio ha sido valorar de forma prospectiva si el aripiprazol produce modificaciones en la función sexual de los pacientes con esquizofrenia 3 meses después de su instauración.

Métodos. El análisis de eficacia se efectuó en dos poblaciones, la población para intención de tratamiento (41 pacientes) y la población por protocolo (36 pacientes). El análisis de seguridad se ha realizado en la muestra total (42 pacientes).

Resultados. Incidencia nula de disfunción sexual a los 3 meses de tratamiento con aripiprazol, tanto en los pacientes que recibían aripiprazol como primer antipsicótico como en los que habían cambiado a aripiprazol debido a una falta de eficacia de otro antipsicótico. Además de producir una mejoría de los síntomas de psicosis (escala BPRS), el aripiprazol disminuyó la puntuación en la escala SALSEX, siendo el retraso en la eyaculación u orgasmo el que presentó una mejoría media más marcada.

Conclusiones. Mejoría global del funcionamiento sexual durante los 3 meses de tratamiento con aripiprazol, que muestra una recuperación más rápida en los hombres que en las mujeres, aunque ambos consiguen una recuperación similar.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Disfunción sexual. Escala SALSEX. Aripiprazol.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(1):13-21

Este estudio ha sido copatrocinado y financiado conjuntamente por Bristol Myers Squibb y Otsuka Pharmaceuticals.

Correspondencia:
Ángel Luis Montejo
Unidad de Salud Mental. CS La Alamedilla
Av. Comuneros 27-31
37003 Salamanca (España)
Correo electrónico: angelluis.montejo@globalmad.es

Observational, Open-Label, Prospective Multicenter Study of Sexual Function in Patients Starting Treatment with Aripiprazole

Introduction. Treatment with neuroleptics may be associated with secondary sexual dysfunction. Studies of sexual dysfunction induced by antipsychotic are important to establish the effectiveness of these agents in patients taking chronic treatments. The main objective of this study was to evaluate prospectively whether a 3 month course of aripiprazole produces changes in the sexual function of patients with schizophrenia.

Methods. The efficacy analysis was performed in the intention-to-treat population (41 patients) and the per protocol population (36 patients). The safety analysis was based on the total sample (42 patients).

Results. The incidence of sexual dysfunction after 3 months of treatment with aripiprazole was zero both in patients who switched therapy due to lack of efficacy and in those taking aripiprazole as a first antipsychotic. Aripiprazole led to an improvement in the symptoms of psychosis (score on the BPRS) and lower scores on the SALSEX questionnaire. The most remarkable improvement was in delayed ejaculation/orgasm.

Conclusion. During the 3 months of treatment, we observed an overall improvement in sexual performance, with a quicker recovery in men than in women, although recovery was similar in both at the end of treatment.

Key words:
Schizophrenia. Sexual Dysfunction (SD). SALSEX questionnaire. Aripiprazole.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el tratamiento con neurolépticos o antidepresivos se asocia con la aparición de disfunción sexual secundaria (DS)¹, al contrario que el empleo de ansiolíticos y de reguladores del humor, que no afectan claramente a la actividad sexual o lo hacen de forma leve y poco específica². Tioridazina produce un 60% de DS, mientras que este por-

centaje es de sólo el 25% con otros antipsicóticos³. La DS puede incluir descenso de la libido, alteraciones en el inicio y mantenimiento de la relación sexual, eyaculación, orgasmo, erección, priapismo, lubricación vaginal, alteraciones menstruales o ginecomastia (incremento del volumen de las mamas en mujeres o incluso en varones)⁴⁻⁶. Estas alteraciones son reversibles con la interrupción del tratamiento, excepto el priapismo que, en algunos casos, puede requerir intervención quirúrgica.

Hasta el 89% de los problemas sexuales de los pacientes psicóticos crónicos pueden estar relacionados con la propia enfermedad y con su efecto sobre la voluntad, las relaciones con los demás, el déficit afectivo o las dificultades para encontrar o mantener una pareja⁷, pero la mayoría de los pacientes se sienten muy insatisfechos cuando presentan DS añadida tras el tratamiento y pueden resistirse a tomarlo por esta causa, empeorando claramente el pronóstico a largo plazo de la enfermedad⁸.

Aunque los antipsicóticos atípicos supusieron una mejora en la tolerancia y en la eficacia de los síntomas negativos, no están exentos de otros efectos adversos convencionales como aumento de peso, alteraciones hepáticas, efecto anticolinérgico, etc.^{9,10}. No existen estudios sistemáticos de los efectos de los antipsicóticos sobre la función sexual.

Se acepta que la función sexual humana se ve afectada por la intervención de un gran número de neurotransmisores¹¹, entre los que se incluyen dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA, oxitocina, arginina-vasopresina, angiotensina II, GRH, sustancia P, neuropéptido Y y colecistocinina-8. El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluye factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales que están coordinados por centros específicos en el hipotálamo, en el sistema límbico y en la corteza cerebral¹¹.

La dopamina es un neurotransmisor facilitador de la función sexual en el sistema nervioso central. Este efecto está mediado especialmente por el sistema mesolímbico^{12,13}. Por el contrario, la serotonina tiene un efecto inhibitorio del deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo¹⁴⁻¹⁷. El bloqueo periférico de los receptores alfa-adrenérgicos y colinérgicos a nivel periférico (aparato urogenital) produce alteraciones en la función sexual¹⁸. Los antipsicóticos con potente acción anticolinérgica y/o bloqueante de los receptores alfa-1 poseen gran capacidad para alterar el proceso de excitación sexual¹⁹. Hasta la fecha no existen suficientes datos sobre si sildenafil es capaz de revertir la disfunción eréctil provocada por psicofármacos, aunque es muy posible que así sea.

Los cambios neuroendocrinos inducidos por la inhibición dopaminérgica tienen probablemente gran importancia en la DS observada en pacientes esquizofrénicos en tratamiento crónico²⁰. Los cambios afectan a los niveles en sangre de prolactina, testosterona, hormonas luteinizante (LH) y estimulantes del folículo (FSH). Los síndromes hiperprolactinérmicos van siempre

acompañados de impotencia sexual y de un volumen seminal disminuido, aunque no siempre se cumple lo contrario^{21,22}. Algunos autores sugieren que la DS en pacientes con esquizofrenia se asocia con hiperprolactinemia sólo en el caso de los varones, mientras que en la mujer suele asociarse con alteraciones menstruales²³.

Nuestro grupo investigador ha publicado recientemente que la incidencia de DS es diferente dependiendo del antipsicótico utilizado²⁴, siendo el número de comunicaciones de efectos adversos mayor con risperidona (69,8%) que con haloperidol (14,3%), olanzapina (7,7%) o clozapina (0%), que en ningún caso mostró DS. Hasta el momento no disponemos de datos sobre la influencia de aripiprazol sobre la función sexual de los pacientes, que se hayan obtenido mediante técnicas específicas (p. ej., cuestionarios). No obstante, el aripiprazol, al ser un antipsicótico con un mecanismo de acción diferente (agonista dopaminérgico parcial) y con pocas probabilidades de producir un incremento de la prolactina, en teoría, no afecta a la función sexual. Por este motivo, el objetivo principal ha sido estudiar de forma prospectiva si el tratamiento con aripiprazol produce modificaciones en la función sexual de los pacientes con esquizofrenia, mediante la estimación de la incidencia de DS tras 3 meses de tratamiento con aripiprazol.

METODOLOGÍA

Pacientes y métodos

Estudio en fase IV, poscomercialización, prospectivo, observacional, no controlado, abierto, multicéntrico, con un grupo de tratamiento y de 3 meses de duración efectuado en pacientes con esquizofrenia en los que esté indicado el inicio de tratamiento con aripiprazol (según su ficha técnica) y en condiciones de práctica clínica habitual. Podían participar pacientes en los que estaba indicado cambiar el tratamiento antipsicótico a aripiprazol (por efectos adversos de cualquier tipo o por falta de eficacia clínica demostrada del antipsicótico anterior) y pacientes que iniciaron el tratamiento antipsicótico con aripiprazol como primer fármaco antipsicótico.

Se planificó la inclusión de un mínimo de 40 pacientes en, al menos, 9 centros con un período de reclutamiento máximo de 3 meses. Podían participar en este estudio pacientes de ambos sexos de 18-50 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia (criterios del DSM-IV), que documentaran prácticas sexuales previas habituales y satisfactorias (cualquier tipo de actividad sexual con o sin pareja en los últimos 3 meses), que tuvieran una función sexual normal previa a la toma del antipsicótico del estudio y que, en la actualidad, tuvieran actividad sexual.

Se excluyeron del estudio los participantes que en la visita basal cumplieran alguno de los siguientes criterios de

exclusión: DS previa al inicio del tratamiento con cualquier antipsicótico (con excepción del descenso leve de la libido que se pueda suponer secundario a la patología psiquiátrica), diagnóstico de trastorno bipolar de cualquier tipo y pacientes que requirieran tratamiento con comitante con otro antipsicótico (a excepción de la retirada gradual del fármaco antipsicótico en los casos de cambio de tratamiento), o que precisaran tratamiento en asociación con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) o que recientemente hubieran recibido tratamiento hormonal o tratamiento con cualquier otro medicamento con capacidad de interferir en la relación sexual (anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, estabilizadores del estado de ánimo, antihipertensivos o antagonistas de los receptores H²), así como a los pacientes con consumo habitual de sustancias que pudieran interferir con la función sexual (alcohol, drogas, etc.), los pacientes con una enfermedad médica significativa intercurrente que afectara a la función sexual, como por ejemplo diabetes, hipertensión, hiperprolactinemia primaria, cáncer prostático, asma, enfermedad pulmonar obstructiva o infarto de miocardio y, por último, a los pacientes con hipersensibilidad a aripiprazol o a cualquiera de sus excipientes. En la tabla 1 se muestra el diagrama del desarrollo del estudio.

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada de aripiprazol era de 15 mg/día, que se administraba como una única dosis diaria independientemente de las comidas. Durante el estudio se produjo una modificación en la ficha técnica de aripiprazol sobre la dosis de inicio recomendada que, en lugar de 15 mg, pasaba a ser de 10 a 15 mg.

Para evitar la aparición de efectos de retirada o brotes de sintomatología clínica se recomendó sustituir los antipsicóticos mediante una retirada gradual del fármaco a sustituir, y reducción de la dosis a la mitad durante 1 semana, en el caso de que la presentación del fármaco no permitiera dividir la dosis, se permitía tomar la dosis completa en días alternos. Además, se solapaba la introducción de aripiprazol al mismo tiempo que se retiraba el otro antipsicótico con una dosis inicial de 15 mg durante 1 o 2 semanas aumentando, si era necesario, la dosis hasta un máximo de 30 mg/día, según la respuesta clínica.

Sólo se permitía el uso de benzodiazepinas en los casos nuevos. Si un paciente utilizaba otra benzodiazepina con un antipsicótico al entrar en el estudio se debía mantener, en la medida de lo posible, esa misma benzodiazepina.

La variable principal de eficacia es la incidencia de DS al final de los 3 meses de tratamiento y el análisis primario de eficacia se efectúa en los pacientes tratados con aripiprazol durante, al menos, 40 días.

Los criterios de valoración de la eficacia han consistido en el aumento de cualquiera de los ítems del Cuestionario para la evaluación de la disfunción sexual secundaria a psi-

Tabla 1	Diagrama del estudio		
	V1	V2	V3
	Basal		Mes 3
	Día 0	Día 40 (± 5 días)	Día 90 Final*
Consentimiento informado	X		
Criterios de inclusión-exclusión	X		
Datos sociodemográficos	X		
Historial clínico psiquiátrico	X		
Características clínicas	X		
Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol)	X		
Examen físico (tensión arterial /pulso)	X	X	X
Hábitos sexuales del paciente	X		
ICG-G disfunción sexual	X	X	X
ICG-M disfunción sexual		X	X
Cuestionario SALSEX	X	X	X
Escala BPRS	X	X	X
ICG-G Trastorno psicótico	X	X	X
ICG-M Trastorno psicótico		X	X
Tratamiento del estudio	X	X	X
Tratamientos concomitantes	X	X	X
Acontecimientos adversos	X	X	X
Cumplimiento del tratamiento del estudio			X
Satisfacción global con el tratamiento			X

ICG: Impresión Clínica Global; ICG-G: Impresión Clínica Global de Gravedad; ICG-M: Impresión Clínica Global de Mejoría; BPRS: Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.
* Valoraciones que se realizarán en el caso de que se produzca una interrupción prematura.

cofármacos (SALSEX²⁵, versión modificada de 1998) respecto al valor basal del mismo ítem, el cambio medio desde la inclusión en la puntuación total del cuestionario SALSEX y el cambio desde la inclusión en la puntuación de la Escala de Impresión Clínica de Gravedad (ICG-G) y de cambio o mejoría (ICG-M) para la DS. Asimismo, se han cumplimentado la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad del Trastorno Psicótico (ICG-G) y de cambio o mejoría de la psicosis (ICG-M) y la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS)^{26,27}. Se consideraba que existía DS si había aumentado el valor basal de cualquiera de los ítems de la escala SALSEX.

La valoración de seguridad se realizó considerando los acontecimientos adversos notificados espontáneamente por el paciente u observados por el médico entre la visita basal y la última visita. Asimismo, se registró la información relacionada con la intensidad, la relación con el fármaco en estudio y la acción realizada.

Metodología estadística

En el análisis de seguridad se han incluido todos los pacientes que tomaron, al menos, una dosis de aripiprazol y en el análisis de eficacia aquellos que, además, cumplen todos los criterios de inclusión considerados más relevantes.

Se planificó la inclusión de un mínimo de 40 pacientes en, al menos, 9 centros. El tamaño mínimo muestral era de 30 pacientes, ya que la sensibilidad de la escala SALSEX es de 0,93 (superior al 90%), pero la inclusión de un posible índice de abandonos del 20% aconsejó la participación de 40 pacientes, incluyéndose finalmente⁴². El reclutamiento comenzó en junio de 2006 y finalizó el 3 de mayo de 2007.

En el análisis de seguridad se han considerado los 42 pacientes, todos los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de aripiprazol. Estos son todos los pacientes reclutados, ya que todos los pacientes fueron tratados con el fármaco en estudio y en todos los casos (incluyendo los cuatro casos que interrumpieron prematuramente el estudio) se realizaron, al menos, una evaluación tras el inicio del tratamiento.

Las cinco poblaciones de análisis utilizadas en este estudio han sido: conjunto «Intención de tratamiento» (ITT, pacientes a los que se les prescriba aripiprazol y que dispongan de evaluaciones válidas del cuestionario SALSEX en las 3 visitas o, al menos, en la primera visita y en una de las 2 visitas de seguimiento [visitas 2 y 3]); conjunto «Por Protocolo» (PP, pacientes de la población ITT que, además, cumplan con todos los criterios de selección); conjunto «Seguridad» (TOL, pacientes que han recibido, al menos, una dosis del tratamiento en estudio y hayan sido evaluados, como mínimo, en una ocasión tras el inicio del tratamiento); conjunto APTA (pacientes que han recibido aripiprazol como primer tratamiento antipsicótico); y conjunto AGDSB (pacientes que presentan algún grado de DS con su tratamiento habitual en la evaluación basal). En la tabla 2 se muestran los diferentes subgrupos de pacientes analizados.

Tabla 2		Subgrupos de pacientes analizados	
Población	Pacientes	Porcentaje	
Pacientes incluidos*	42	100%	
Seguridad (TOL)	42	100%	
Intención de tratar (ITT)	41	97,6%	
Por Protocolo (PP)	36	85,5%	
AGDSB	32	76,2	
APTA	9	21,4	

*CRD introducidos en la base de datos.

La comparación entre géneros se ha realizado mediante pruebas no paramétricas (prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon, equivalente a la prueba de MannWhitney).

RESULTADOS

Resultados de eficacia

La incidencia de DS a los 3 meses de tratamiento en pacientes con esquizofrenia tratados con aripiprazol es nula en todos los conjuntos de pacientes estudiados. A medida que avanza el período de tratamiento, la puntuación en la escala SALSEX disminuye, de forma que la reducción global

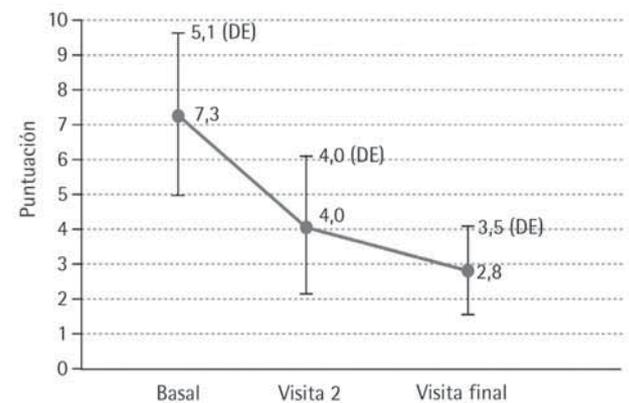


Figura 1 Puntuación media total en la escala SALSEX en el subgrupo de pacientes con disfunción sexual en la visita basal.

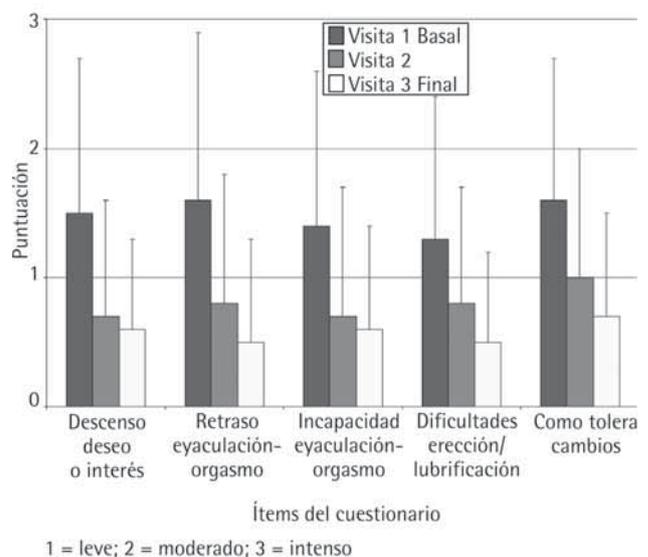


Figura 2 Evolución de los ítems de la escala SALSEX.

es de $-5 \pm 3,6$ puntos (media \pm DE). La mayor reducción se observa en el subgrupo de pacientes que presentaban DS en la visita basal, con una reducción de $-6 \pm 3,1$ puntos (media \pm DE) (fig. 1). Todos los síntomas incluidos en el cuestionario mejoran, y el síntoma que presenta una mejoría media más marcada es el de retraso en la eyaculación o el orgasmo (fig. 2).

Además, los cambios en la función sexual no son estadísticamente significativos ($p = 0,5000$) en los pacientes que iniciaron aripiprazol como primer tratamiento antipsicótico, indicando que el aripiprazol no modifica la función sexual en este pequeño grupo de pacientes.

Un modelo ajustado de los datos sugiere que existe una relación lineal estadísticamente significativa entre la puntuación total de la escala SALSEX y la dosis, disminuyendo la puntuación total de la escala SALSEX, en promedio, 0,35 puntos por cada unidad (mg) adicional de dosis (en el intervalo de dosis estudiado) en la visita 2 ($p = 0,0003$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,17-0,53) y también en la visita 3 ($p = 0,0010$; IC del 95%: 0,15-0,54). Estos resultados indican que la mejoría de la función sexual de los pacientes es dependiente de la dosis de aripiprazol en todas las visitas (40 días [visita 2] y 90 días [visita 3]). El análisis por géneros muestra que los hombres que presentan algún tipo de DS en la evaluación basal consiguen una mejoría más marcada que las mujeres tras 40 días de tratamiento con aripiprazol ($p = 0,0447$), aunque ambos grupos muestran una recuperación similar de la función sexual al cabo de 90 días de tratamiento (fig. 3).

Según la impresión clínica del médico, al final del período de tratamiento, fueron valorados como no enfermos o levemente enfermos la mayoría de pacientes y con niveles superiores de gravedad únicamente cuatro casos (11,2%). Según la impresión clínica de mejoría, ningún paciente fue

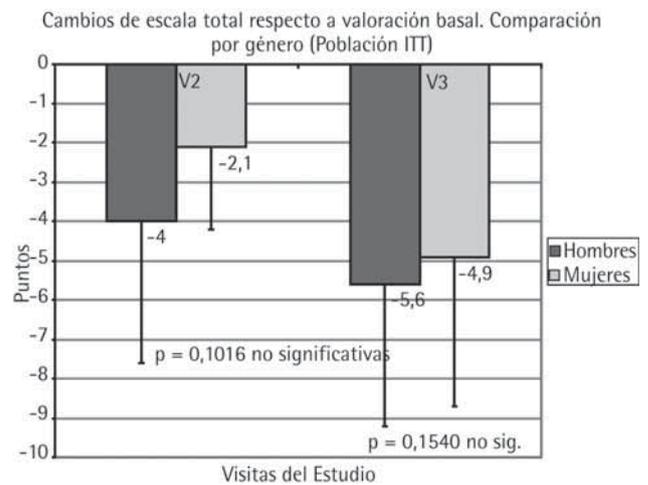


Figura 3 Evolución de la disfunción sexual en función del género (población ITT).

considerado por el investigador como empeoramiento en la función sexual, ni a los 40 días ni a los 90 días de tratamiento (fig. 4). Únicamente dos pacientes fueron evaluados como «sin cambios» y un paciente como «moderadamente peor».

Los síntomas de psicosis, evaluados mediante la escala BPRS, también disminuyeron a medida que avanzaba el período de tratamiento con aripiprazol. La reducción absoluta más marcada con respecto a la basal se observó a los 90 días de tratamiento, con una reducción de $-10,0 \pm 9,6$ puntos (media \pm DE) (IC del 95%: -13,1 a -6,9). El mayor efecto antipsicótico se observa tras los 40 días del tratamiento con aripiprazol, con una reducción media de $-7,3 \pm 6,6$ (media \pm DE) (fig. 5).

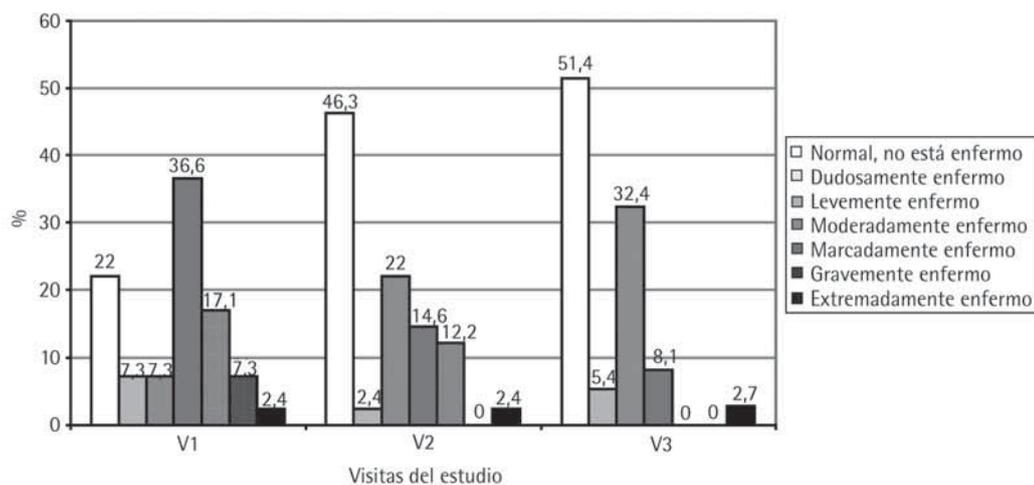


Figura 4 Impresión Clínica Global de Gravedad de la disfunción sexual a lo largo de 3 meses de tratamiento.

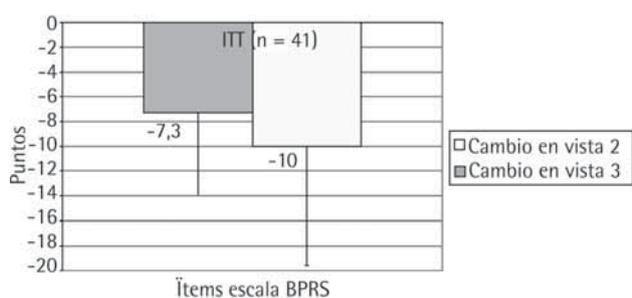


Figura 5 Cambio en la puntuación en la escala BPRS respecto a la evaluación basal.

Al final del estudio se consideraron respondedores 22 pacientes (53,7%), bien por presentar una reducción en la escala BPRS $\leq 30\%$ o porque el investigador hubiera considerado su estado clínico como «mucho mejor» respecto al inicio del tratamiento. El médico consideró que el estado clínico era «mucho mejor» en 15 casos (38,7%).

Resultados de seguridad

Dieciséis pacientes, que corresponden al 38,1% de la población de estudio, notificaron algún acontecimiento adverso no presente o no registrado en la visita basal del estudio. Estos pacientes presentaron un total de 25 acontecimientos adversos (tabla 3). El acontecimiento adverso más frecuente fue el de insomnio, registrado en cerca de la mitad de los casos con acontecimientos emergentes (casos). La incidencia

Diagnóstico	Frecuencia	
	n	%
Insomnio	10	40
Somnolencia	3	12
Acatisia	2	8
Inquietud	2	8
Cefalea tensional	2	8
Pesadillas	1	4
Hipo	1	4
Ansiedad	1	4
Dispepsia	1	4
Hipertensión	1	4
Embarazo	1	4
Total	25	100

Porcentajes en relación a los acontecimientos adversos emergentes que no estuvieron presentes en la visita basal.

del insomnio fue del 17% de todos los casos tratados. La relación causal de prácticamente todos (23) estos acontecimientos adversos registrados durante el tratamiento fue de «posible», considerando el investigador que esa relación era «segura» en el caso de un acontecimiento adverso de acatisia y «nula» en un caso de embarazo.

Sólo dos acontecimientos adversos de la segunda visita motivaron una reducción de la dosis (acatisia y somnolencia). En la tercera visita, únicamente motivó una reducción de la dosis el acontecimiento adverso somnolencia. El investigador no realizó ninguna acción en el resto de los acontecimientos adversos de la segunda y tercera visitas del estudio.

Los acontecimientos adversos, según orden de frecuencia, notificados entre las visitas 2 y 3, fueron insomnio, DS, somnolencia, acatisia, dolor de cabeza, sueños anormales, ansiedad, dispepsia, hipo, congestión nasal, inquietud, hipertensión, deterioro de la memoria, hiperprolactinemia, aumento de peso y vómitos.

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio ha sido determinar si el aripiprazol se asocia a la aparición de DS y si es capaz de reducir, parcial o totalmente, la disfunción provocada por otros antipsicóticos en la práctica clínica habitual. La frecuencia de la DS iatrogénica puede ser elevada en muchos pacientes con esquizofrenia y se relaciona claramente con el tratamiento antipsicótico y no con la enfermedad, alcanzando cifras de entre el 60% y el 96%²⁸⁻³². Sin embargo, existen diferencias importantes entre los antipsicóticos y algunos de ellos carecen de efectos secundarios sexuales significativos (ziprasidona, quetiapina, olanzapina y clozapina)³³. La etiopatogenia de la DS parece relacionarse con el incremento de prolactina en el caso de algunos antipsicóticos (risperidona, amisulpride y antipsicóticos típicos)³⁴⁻⁴⁰, tanto en hombres como en mujeres⁴¹, aunque es posible que la hiperprolactinemia no sea el único mecanismo implicado.

Los efectos sexuales adversos de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos pasan a menudo desapercibidos si no se emplean cuestionarios específicos para detectar la disfunción²⁸⁻³⁰. Los resultados de este estudio han demostrado que la incidencia de DS después de 3 meses de tratamiento con aripiprazol es nula en todos los pacientes estudiados. Los pacientes de nuestra muestra mostraron una mejoría significativa de todos los síntomas valorados por el cuestionario PRsexDQ-SALSEX, que examina el deseo sexual y los problemas de excitación y orgasmo, siendo el retraso en la eyaculación o del orgasmo el que presenta una mejoría media más marcada. El ítem 5, que explora la aceptación del paciente de la DS y el consiguiente riesgo de abandono del tratamiento, disminuye de forma significativa en los pacientes que recibían aripiprazol, con lo que la adherencia al tratamiento mejora sustancialmente en este grupo al desaparecer la DS previa. Otro dato importan

te es que la función sexual mejora a medida que avanza el período de tratamiento, tanto en el grupo que inicia tratamiento con aripiprazol como en los pacientes que presentaban DS en la visita basal, observándose el mayor efecto en este último grupo. Estos datos sugieren que el aripiprazol podría tener un componente favorecedor de la vida sexual e incluso se ha descrito anecdóticamente hipersexualidad asociada al empleo de aripiprazol en una paciente con un trastorno esquizoafectivo⁴². El efecto favorecedor de la relación sexual podría contribuir a mejorar las relaciones del paciente con los demás y colaborar en la lucha contra los síntomas negativos de la enfermedad, constituyendo un punto de partida para nuevos estudios en este sentido.

En nuestro estudio, los hombres con algún tipo de DS en la evaluación basal muestran una mejoría más rápida que las mujeres, aunque la recuperación de la función sexual es similar al cabo de 90 días de tratamiento.

En otro estudio similar, las mujeres mostraron una mejoría algo más discreta que los varones⁴³, sugiriendo que los cambios son más espectaculares en los varones y que éstos son los más beneficiados por la vuelta a la normalidad; además, se documentó una asociación entre un mayor descenso en las cifras de prolactina en los varones y una mejoría más importante de la DS.

Los datos obtenidos en nuestro estudio coinciden con los de otros que han analizado las frecuencias de DS relacionadas con diferentes antipsicóticos^{31,43} y con los de un reciente estudio de cambio a aripiprazol de diseño muy similar⁴⁴, que concluye que añadir aripiprazol a otro antipsicótico mejoraba sustancialmente la DS provocada por el otro fármaco.

El aripiprazol es, en general, un tratamiento bien tolerado con poca probabilidad de provocar hiperprolactinemia como efecto adverso. Una revisión sistemática de los estudios a corto plazo ha mostrado resultados similares a placebo y significativamente menores que risperidona en una revisión de bases Cochrane en 2006⁴⁵. En otro estudio de diseño abierto y comparativo entre aripiprazol y tratamiento estándar (olanzapina, quetiapina y risperidona), con determinaciones seriadas de la prolactina durante 6 meses, se ha observado que el cambio a aripiprazol incluso normalizaba las cifras elevadas de prolactina encontradas en pacientes con otros antipsicóticos⁴³. En este último estudio, aripiprazol tampoco provocó DS, valorada mediante un cuestionario específico para detectarla (ASEX), y la DS mejoró claramente en los pacientes que cambiaron a aripiprazol. El favorable perfil de tolerabilidad de aripiprazol ha generado un reciente consenso de psiquiatras del Reino Unido, que aconsejan este fármaco como tratamiento de primera opción, apoyándose en su perfil beneficioso sobre la salud física y sexual así como la mejora de la función cognitiva y afectiva⁴⁶.

Debido a que la determinación de DS suele pasar desapercibida si no se explora de manera dirigida, se ha utilizado un

cuestionario heteroaplicado y validado para detectar la DS por el uso de antidepresivos. El cuestionario empleado en nuestro estudio (PRSexDQ-SALSEX) ha sido validado para la esquizofrenia y puede detectar si ha existido comunicación espontánea o no de los problemas sexuales y también el riesgo de incumplimiento (ítem 5 de la escala), demostrando que muchos pacientes abandonarían voluntariamente el tratamiento en el caso de que la disfunción se prolongara a medio o largo plazo.

La importancia de este efecto adverso es consistente con recientes estudios donde se observa que la DS es uno de los peor tolerados por los pacientes debido al deterioro de la calidad de vida⁴⁷, fundamentalmente si el paciente es un varón⁴⁸. Los datos observados en estudios previos por nuestro grupo en España, mostraron que un 40% de los pacientes varones y el 20% de las mujeres con DS habían pensado abandonar el tratamiento por esta causa. Las consecuencias sociosanitarias, económicas y familiares suelen ser dramáticas tras el abandono del tratamiento, por lo que su detección precoz resulta esencial, sobre todo teniendo en cuenta que existen alternativas de tratamiento, como la sustitución de un antipsicótico por otros como quetiapina, ziprasidona y olanzapina^{28-30,49}.

Las limitaciones de este estudio son el pequeño grupo de pacientes analizados y el que es un estudio naturalístico no controlado. Sería deseable realizar nuevos estudios controlados para evitar en lo posible los sesgos del actual; no obstante, la efectividad del cambio en el grupo de pacientes y la coherencia y contundencia de los actuales resultados, que demuestran una mejoría importante en todos los pacientes de la muestra, sugieren que con muestras mayores podrían repetirse los mismos hallazgos. Por otra parte, el propio procedimiento de cambio de antipsicótico puede ser un factor de riesgo de reaparición de síntomas psicóticos si se realiza muy rápidamente, por lo que se deberían extremar las precauciones en los pacientes. En nuestro estudio se realizó un cambio gradual durante el primer mes, pero pudiera ser necesario más tiempo en otros pacientes. La aparición de insomnio, acatisia e inquietud en un amplio grupo de pacientes de esta muestra parece aconsejar prudencia en el cambio así como la asociación de benzodiazepinas u otros fármacos, cuando sea necesario.

CONCLUSIONES

En este estudio, el aripiprazol ha demostrado que no produce DS en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y que es una alternativa eficaz para la sustitución del antipsicótico previo en caso de mala tolerabilidad de la disfunción sexual y riesgo de abandono. La determinación de las posibles DS mediante instrumentos específicos y validados para estos pacientes, que puedan ser utilizados en la clínica diaria por su brevedad y sencillez, como el cuestionario PRSexDQ-SALSEX, puede ser de gran ayuda en el abordaje integral de la esquizofrenia para los clínicos.

A la hora de decidir el tratamiento inicial para cada paciente debería tenerse en cuenta la frecuente aparición de DS en pacientes jóvenes en los primeros episodios de la enfermedad. El aripiprazol parece ser una alternativa de primer orden para emplear desde el comienzo en los pacientes con cualquier tipo de vida sexual activa, evitando así la aparición de un efecto adverso mal tolerado, que perdura durante todo el tratamiento y que compromete muy seriamente el cumplimiento.

La mejoría en la calidad de vida y la disminución de abandonos de tratamiento aportaría un valor añadido de inestimable interés clínico y farmacoeconómico al cambio de fármaco en pacientes con esquizofrenia.

AGRADECIMIENTOS

Los profesionales que componen Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos son Dra. Nieves Prieto (Hospital Universitario de Salamanca), Dra. Clara Fombellida (Hospital Universitario de Salamanca), Dr. Antonio Pérez (Hospital de Salud Armijo, Salamanca), Dr. Manuel Franco (Complejo Hospitalario Rodríguez Chamorro, Zamora), Dr. Juan García Mellado (Complejo Hospitalario Rodríguez Chamorro, Zamora), Dr. Delio Guerra (Centro de Salud Ávila Norte, Ávila), Dr. José Manuel Olivares (Hospital Meixoeiro, Vigo), Dr. Manuel Arias (Consulta Privada, Vigo), Dr. Manuel Serrano (Hospital Marítimo de Oza, Coruña), Dr. Miguel Ángel Ortega (Complejo Hospitalario San Millán, Logroño), Dra. Marisol Campos (Complejo Hospitalario San Millán, Logroño), Dr. Jesús de Gándara (Complejo Asistencial de Burgos, Burgos), Dra. Marisa Blanco (Complejo Asistencial de Burgos, Burgos).

BIBLIOGRAFÍA

- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 3):10-21.
- Munoz P, González Torres MA. Organic personality disorder: response to carbamazepine. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25(3):197-200.
- Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Sodinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976;133(1):82-5.
- Chen EY, Lee AS. Neuroleptic-induced priapism, hepatotoxicity and subsequent impotence in a patient with depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1990;157:759-62.
- Griffith SR, Zil JS. Priapism in a patient receiving antipsychotic therapy. *Psychosomatics* 1984;25(8):629-31.
- Mitchell JE, Popkin MK. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 1982;139(5):633-7.
- Guo GY. A pilot study of sexual problems in chronic schizophrenia: a report on 51 cases. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke ZaZhi* 1989;22(5):282-4, 318.
- Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56(4):137-41.
- Kopala LC. Clinical experience in developing treatment regimen with the novel antipsychotic risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl. 4):11-18.
- Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl. 10):55-62.
- Baldwin D, Thomas S, Birtwistle J. Effects of antidepressant drugson sexual function. *J Psychiatry in Clinical Practice* 1998;1:47-58.
- Baltesarani RJ, Mars E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:191-2.
- Zemishlany Z. The effects of Methylenedioxy-methamphetamine («Ecstasy») on Human sexual function. *American Psychiatric Association Abstracts of 149th Annual Meeting*, 1996;p. 265.
- Mas M, Zahradnik M, Martino V and Davidson JM. Stimulatio-nof spinal serotonergic receptor facilitates seminal emission and suppresses penile erectil reflexes. *Brain Res* 1985;342:639-48.
- Remy L. The effect of selective 5HT re-uptake inhibitors on 5-methoxy-N, N, dimethyltryptamine induced ejaculation in the rat. *Br J Pharmacol* 1986;87:639-48.
- Sussman N. The potential benefits of serotonin receptor-specific agents. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl.):45-51.
- Rodriguez M, Castro R, Hernandez G, Mas M. Different roles of catecholaminergic and serotonergic neurons in the medial fore-brain bundle on male rat sexual behavior. *Physiol Behav* 1984;33:5-11.
- Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):406-13.
- Sorscher SM, Dilsaver SC. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(1):53-5.
- Martin-Du, Pan R. Neuroleptics and sexual dysfunction in man. Neuroendocrine aspects. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1978;122(2):285-313.
- Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Racadot A, Fossati P. Blood prolactin in 845 cases of clinically idiopathic sexual dysfunction. *Nouv Presse Med* 1982;11(48):3543-6.
- Rocco A, Falaschi P, Pompei P, D'Urso R, Frajese G. Reproductive parameters in prolactinaemic men. *Arch Androl* 1983;10(2):179-83.
- Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170(8):463-7.
- Montejo A. New Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction: Comparative incidence with Risperidone and Olanzapine Using a Questionnaire (p. 181-92). Washington DC: 1998.
- Montejo AL, Garcia M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA et al. Propiedades psicométricas del Cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28(3):141-50.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-912.
- Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;53(1):31-40.
- Montejo AL. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:S109-S15.
- Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire (prsexdsalsex) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther* 2008;34:227-39.
- Montejo AL, Rico-Villademoros F. Changes in sexual function for outpatients with schizophrenia or other psychotic disorders treat-

- ted with ziprasidone in clinical practice settings. A 3-month prospective, observational study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;5.
31. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(3):201-9.
 32. Haefliger T, Bonsack C. Atypical antipsychotics and sexual dysfunction: five case-reports associated with risperidone. *Encephale* 2006;32:97-105.
 33. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkievicz A et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006;21:251-8.
 34. Keks N, McGrath J, Lambert T, Catts S, Vaddadi K, Burrows G et al. The Australian multicentre double-blind comparative study of remoxipride and thioridazine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(5):358-65.
 35. Murali R, John CJ, Gopinath PS. Phenothiazines and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1983;140(5):645-6.
 36. Ananth J. Impotence associated with pimozide. *Am J Psychiatry* 1982;139(10):1374.
 37. Shader RI. Sexual dysfunction associated with mesoridazine besylate (serentil). *Psychopharmacologia* 1972;27(3):293-4.
 38. Carlson BE, Sadoff RL. Thioridazine in schizophrenia. *JAMA* 1971;217(12):1705.
 39. Greenberg HR. Inhibition of ejaculation by chlorpromazine. *J Nerv Ment Dis* 1971;152(5):364-6.
 40. Boleloucky Z. Chlorpromazine inhibition of ejaculation. *Act Nerv Super (Praha)* 1965;7(3):245.
 41. Degen K. Sexual dysfunction in women using major tranquilizers. *Psychosomatics* 1982;23(9):959-61.
 42. Schlachetzki JC, Langosch JM. Aripiprazole induced hypersexuality in a 24-year-old female patient with schizoaffective disorder? *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(5):567-8.
 43. Linda Hanssens Gilbert L'Italien Jean-Yves Loze Ronald N Marcus Miranda Pans Wendy Kerselaers. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913) *BMCPsychiatry* 2008;8:95.
 44. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: as switching or add-on study. *J Psychopharmacol* 2008;22(3):244-53.
 45. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004578.
 46. Sullivan G, Bienroth M, Jones M, Millar H, Ratna L, Taylor D. Practical prescribing with aripiprazole in schizophrenia: consensus recommendations of a UK multidisciplinary panel. *Curr Med Res Opin* 2007;23(7):1733-44.
 47. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract* 2001;7:41-7.
 48. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl. 1):69-82.
 49. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):533-8.