

Natalia Mesa¹
Jose de la Oliva¹
Alexandra Bagney^{1,2}
Miguel A. Jimenez-Arriero^{1,2}
Roberto Rodriguez-Jimenez^{1,2}

Agonismo parcial dopaminérgico en la disfunción sexual secundaria a antipsicóticos

¹Servicio de Psiquiatría
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12)
Madrid, España

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental
CIBERSAM, España

Introducción. La disfunción sexual es un efecto secundario frecuente de los antipsicóticos. Ha sido relacionada con la hiperprolactinemia producida por el antagonismo dopaminérgico D2 propio de los fármacos antipsicóticos.

El agonismo parcial dopaminérgico D2 del aripiprazol podría explicar por qué su utilización no suele producir ese efecto secundario y que incluso lo revierte al añadirse aripiprazol al tratamiento con otros antipsicóticos.

Casos clínicos. Se presentan dos casos clínicos con un primer episodio psicótico en tratamiento con antagonistas dopaminérgicos D2, que desarrollan amenorrea y disfunción eréctil respectivamente. Tras añadir aripiprazol a su tratamiento antipsicótico previo remiten estos efectos secundarios manteniendo adherencia y eficacia terapéutica.

Conclusiones. Los fármacos que pueden disminuir los efectos secundarios en la esfera sexual pueden mejorar la aceptación al tratamiento y la calidad de vida, especialmente en pacientes jóvenes con primeros episodios psicóticos. En los casos presentados, el uso de aripiprazol como fármaco adyuvante, se tradujo en una mejoría en los efectos secundarios de la esfera sexual, sin comprometer la eficacia terapéutica.

Palabras clave: Adherencia, Agonismo parcial dopaminérgico, Antipsicótico, Disfunción sexual, Hiperprolactinemia

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(2):130-2

Dopamine partial agonism in antipsychotic-induced sexual dysfunction

Introduction. Sexual dysfunction is a frequent side effect associated with antipsychotic treatment. It is known to be caused by the hyperprolactinemia that results from the D2 receptor blockade that is characteristic of antipsychotic drugs.

The D2 partial dopaminergic agonism of aripiprazole could explain why its use does not usually cause this side effect, and may even revert it when added to another antipsychotic.

Case reports. We present the cases of two patients treated with D2 dopaminergic antagonists for a first episode of psychosis, who complained of amenorrhea and erectile dysfunction during follow-up. After the addition of aripiprazole to their previous antipsychotic treatment, these side effects reverted without a negative impact on treatment adherence or therapeutic efficacy.

Conclusions. Pharmacological treatments with the potential of reverting sexual dysfunction secondary to antipsychotic treatment can improve compliance and quality of life of our patients, especially in those who are younger and are being treated for a first psychotic episode. In the cases reported here, the use of aripiprazole as an adjunctive treatment resulted in the disappearance of the undesirable effects without affecting the efficacy already achieved with the previous antipsychotic treatment.

Key words: Adherence, Partial dopaminergic agonism, Antipsychotic, Sexual dysfunction, Hyperprolactinemia

Correspondencia:

Dra. Natalia Mesa Rodas
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Correo electrónico: nataliamr79@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los antipsicóticos tienen la capacidad de bloquear los receptores dopaminérgicos D2. Ese bloqueo de la vía mesolímbica se ha relacionado con su eficacia antipsicótica. Sin embargo dicho bloqueo receptorial en otras vías dopaminérgicas puede causar efectos indeseables. Dentro de estos efectos adversos, los relacionados con la esfera sexual (amenorrea en mujeres, y disfunción eréctil en varones)¹⁻⁴ se han puesto en relación con la hiperprolactinemia causada por el bloqueo de los receptores D2 en la vía tuberoinfundibular.

El aripiprazol es un agonista parcial de los receptores D2 y 5-HT1A, y un antagonista en los receptores 5-HT2A. La unión a receptores D2 impide la unión de la dopamina y, por su capacidad de agonista parcial, estimula el receptor dopaminérgico aunque en un menor grado que la dopamina endógena. Gracias a ello actúa como antagonista D2 en áreas de hiperactividad dopaminérgica y como agonista en regiones de hipoactividad. Esta dualidad funcional tiene una importancia clave en su perfil de efectos terapéuticos y efectos adversos en el tratamiento de la esquizofrenia.

La sustitución del antipsicótico previo por aripiprazol consigue reducir los niveles elevados de prolactina⁵, restaurar los ciclos menstruales en mujeres⁶⁻⁹, y mejorar la disfunción eréctil en el caso de varones^{7,10-11} inducidos por el tratamiento anterior. Aunque existen algunas publicaciones sobre mejoría en los efectos adversos de la esfera sexual al añadir al tratamiento antipsicótico previo aripiprazol como coadyuvante¹²⁻¹⁵, hasta la fecha no hay datos sobre esta cuestión referidos a pacientes con primeros episodios psicóticos.

Describimos dos casos de pacientes con un primer episodio psicótico y en los que el tratamiento con antagonistas D2 provocó efectos secundarios en la esfera sexual con repercusión en una pobre adherencia en un caso y baja cumplimentación terapéutica en el otro. En ellos, al añadir un agonista parcial D2 al tratamiento previo, se produjo una remisión completa de dichos efectos secundarios.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 35 años con un primer episodio psicótico y tratamiento con risperidona 9 mg/día. Presentó una adecuada remisión de la clínica psicótica en la primera fase del tratamiento. Durante el seguimiento la evolución fue favorable pero la paciente se quejó de la aparición de amenorrea y clínica extrapiramidal. Debido a estos síntomas, la paciente inició por su cuenta una disminución progresiva del tratamiento. Tras ello, a los dos meses, se presentó exacerbación de la clínica psicótica y se aconsejó el inicio de tratamiento

con un antipsicótico depot. El mal control de los síntomas y la persistencia de los efectos secundarios motivó un ingreso hospitalario 8 meses después. En este ingreso se decide añadir aripiprazol al tratamiento previo (risperidona 6 mg/día y zuclopentixol 200 mg intramuscular cada 3 semanas), incrementándose la dosis gradualmente hasta 30mg/día. Cuatro días después, la paciente presentó retorno de la menstruación y mejoría en la clínica extrapiramidal. Fue dada de alta a las 3 semanas con clara mejoría de su clínica psicótica y una buena tolerancia al tratamiento, decidiéndose suspender la administración del zuclopentixol. Tras seis meses de seguimiento la paciente continuaba estable en la mejoría psicopatológica lograda, sin efectos secundarios de la esfera sexual y buena adherencia y cumplimentación terapéutica.

Caso 2

Varón de 30 años sin antecedentes psiquiátricos previos con un primer episodio psicótico de características esquizofreniformes. Inició tratamiento con amisulpride 600mg/día, mejorando de manera progresiva la sintomatología psicótica y tras 20 días de ingreso fue dado de alta. Un mes y medio después, manifestó quejas de disfunción eréctil y comunicó su deseo de abandonar el tratamiento si el síntoma persistía. Se decidió añadir 15 mg de aripiprazol a su tratamiento previo. Una semana después del ajuste realizado, el paciente refirió que había remitido la disfunción eréctil. Cuatro meses después, se mantenía la estabilidad psicopatológica, así como la no existencia de disfunción eréctil.

Discusión

La evidencia de las consecuencias negativas que la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos tiene sobre la sexualidad¹⁻⁴ aconseja la identificación de antipsicóticos con un perfil endocrinológico favorable que permita evitar o disminuir dichos efectos secundarios. Ellos son uno de los principales factores para el abandono del tratamiento¹⁶, especialmente en pacientes jóvenes con primeros episodios psicóticos; lo cual es determinante de la aparición de recaídas, número de hospitalizaciones, funcionalidad global y pronóstico de estos pacientes^{17,18}.

Dentro de los antipsicóticos con un perfil endocrinológico favorable, se han publicado varios estudios sobre el aripiprazol mostrando escasa o nula elevación de niveles de prolactina en pacientes tratados con dicho antipsicótico en comparación con pacientes tratados con otros antipsicóticos de segunda generación como risperidona, olanzapina o quetiapina^{12,19,20}. Y existe además creciente interés en el posible efecto beneficioso del aripiprazol, como tratamiento adyuvante, asociado a otros antipsicóticos relacionados con la inducción de hiperprolactinemia¹²⁻¹⁵.

En el caso 1, tras la introducción de aripiprazol hubo una resolución de la amenorrea, y en el caso 2 desapareció la disfunción eréctil. En ambos casos la mejoría se produjo sin presentarse aumento de la incidencia de otros efectos secundarios y manteniéndose un adecuado control de los síntomas psicóticos. Como limitaciones de este trabajo, ha de señalarse que sería recomendable la utilización de escalas de evaluación de la función sexual como la PRSexDQ-SALSEX validada en nuestro medio²¹. Además, hubiese sido conveniente contar con mediciones de niveles séricos de prolactina previo y posterior a la intervención farmacológica, lo que nos habría permitido tener un dato objetivo que apoyaría la relación entre el cambio farmacológico y la mejoría clínica. En este sentido, consideramos que la mejoría en la esfera sexual observada tras la adición de aripiprazol en ambos casos, aunque altamente sugerente de ser una consecuencia de esta modificación del tratamiento, no permite establecer una firme relación causa-efecto. En los últimos 4 años se ha publicado un ensayo clínico¹² y varios casos¹³⁻¹⁵ en los que al añadir aripiprazol sobre el antipsicótico previo se logró una mejoría en la función sexual y/o una disminución en los niveles de prolactina. Sin embargo, hasta la fecha no conocemos publicaciones referidas a pacientes en tratamiento por un primer episodio psicótico. En este sentido, los 2 casos presentados ponen de relevancia cómo la combinación racional de determinados fármacos antipsicóticos puede ser una opción terapéutica a considerar, incluso en pacientes con primeros episodios psicóticos. Continuar los estudios en este sentido, llevará a la adquisición de estrategias terapéuticas con mayor impacto positivo en la calidad de vida y adherencia al tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, et al.; Spanish Working Group for the study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med.* 2010;7:3404-13.
- Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:130-40.
- Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res.* 1999;35 Suppl:S67-73.
- Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, Engl J, et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:711-5.
- Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res.* 2009;107:218-22.
- Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 ;32:1978-81.
- Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol.* 2008;22:244-53.
- Anghelescu I, Wolf J. Successful switch to aripiprazole after induction of hyperprolactinemia by ziprasidone: a case report. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1286-7.
- Lin SK, Chen CK. Reversal of antipsychotic-induced hyperprolactinemia, weight gain, and dyslipidemia by aripiprazole: A case report. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1307.
- Chen CY, Lin TY, Wang CC, Shuai HA. Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: a case series. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Feb;65:95-7.
- Jeong HG, Lee MS, Lee HY, Ko YH, Han C, Joe SH. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:177-83.
- Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1404-10.
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko SJ. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *Clin Psychopharmacol.* 2010;30:596-9.
- Lorenz RA, Weinstein B. Resolution of haloperidol-induced hyperprolactinemia with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:524-5.
- Basterreche N, Zumárraga M, Arrue A, Olivas O, Dávila W. Aripiprazole reverses Paliperidone induced Hyperprolactinemia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:290-2.
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;23:637-51.
- Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;176:109-13.
- Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:453-60.
- Montejo AL, Riesgo Y, Luque J, Barber I; Spanish Working Group for the study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Observational, open-label, prospective multicenter study of sexual function in patients starting treatment with aripiprazole. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38:13-21.
- Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. 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). *BMC Psychiatry.* 2008;8:95.
- Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther.* 2008;34:227-39.