



Disfunción sexual asociada a antidepresivos

Sergio Pablo Vázquez Urbina,* Ricardo Secín Diep[‡]

Resumen

El tratamiento antidepresivo, aunque es efectivo al mejorar las manifestaciones de la depresión mayor, también puede ser capaz de inducir o exacerbar algunos síntomas de disfunción sexual; estos síntomas afectan negativamente la calidad de vida del sujeto que los padece y su autoestima, puede conducir a la falta de apego al tratamiento y, en consecuencia, a la recaída de la sintomatología depresiva. Los objetivos de la presente revisión son evaluar la frecuencia de la disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo, realizar una actualización sobre la gama de efectos adversos sobre la sexualidad asociados con los diferentes antidepresivos, analizar cuáles de ellos se asocian más con este problema y cuáles son relativamente "nobles" en este aspecto; así mismo, proporcionar algunas recomendaciones de tratamiento, tanto farmacológicas como no farmacológicas para contrarrestar este efecto adverso de los medicamentos antidepresivos.

Palabras clave: Disfunción sexual, antidepresivos, inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.

Summary

Antidepressant treatment, although effective in treating the manifestations of major depression, may also be able to induce or exacerbate some symptoms of sexual dysfunction, these symptoms negatively affect quality of life of the person who suffers, his self-esteem and can lead to lack of adherence to treatment and subsequent relapse of depressive symptoms. The objectives of this review are to assess the frequency of sexual dysfunction associated with antidepressant treatment, an update on the range of adverse effects on sexuality associated with different antidepressants, analyze which ones are most associated with this problem and which are relatively "noble" in this regard, also provide some recommendations for treatment, both pharmacological and nonpharmacological to counter this adverse effect of antidepressant drugs.

Key words: Sexual dysfunction, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antidepresivo, aunque es efectivo al mejorar las manifestaciones de la depresión mayor, también puede ser capaz de inducir o exacerbar algunos síntomas

de disfunción sexual. Durante la terapia antidepresiva los síntomas de disfunción sexual pueden ser: disfunción eréctil, disminución de la libido, dificultades en la excitación, dificultades en la lubricación vaginal, retraso en la eyaculación y anorgasmia, entre otros; estos síntomas afectan negativamente la calidad de vida del sujeto que los padece y su autoestima, puede conducir a la falta de apego al tratamiento y, en consecuencia, a la recaída de la sintomatología depresiva.

OBJETIVO

Los objetivos de la presente revisión son evaluar la frecuencia de la disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo reportada en los artículos seleccionados, realizar una actualización sobre la gama de efectos adversos sobre la sexualidad asociados con los diferentes antidepresivos, analizar cuáles de ellos se asocian más con este problema y cuáles son relativamente "nobles" en este aspecto; así mismo, proporcionar algunas recomendaciones de trata-

* Residente de Psiquiatría. Universidad La Salle. México, D.F.

† Psiquiatra. Hospital Ángeles Pedregal. México, D.F.

Correspondencia:

Sergio Pablo Vázquez Urbina
Galicia Núm. 165 Depto. 402 Col. Álamos, Benito Juárez,
México D.F.
Correo electrónico: sepava@hotmail.com

Aceptado: 28-11-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

miento, tanto farmacológicas como no farmacológicas para contrarrestar este efecto adverso de los medicamentos antidepresivos.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura utilizando la base de datos PubMed, la búsqueda incluyó artículos publicados entre 1986 y marzo de 2011, mediante la estrategia de búsqueda de términos como: *sexual function*, *sexual dysfunction*, *sexual desire*, *sexual side effects*, *sexual functioning*, *antidepressants*, *SSRI*, *selective serotonin reuptake inhibitors*, *tricyclic antidepressants*, *monoamine oxidase inhibitors*; nombres de los diferentes antidepresivos (moclobemide, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina, milnacipran, mirtazapina, bupropion, clomipramina, imipramina, amitriptilina, trazodona, reboxetina, agomelatina) y combinaciones de estos términos.

LA RESPUESTA SEXUAL HUMANA

La respuesta sexual humana fue estudiada en 1966 por el ginecólogo William Masters y la trabajadora social Virginia Johnson¹ (conocidos popularmente por sus dos apellidos juntos: Masters y Johnson), ellos diferenciaron cuatro fases de la respuesta sexual, tanto para hombres como para mujeres, a saber: fase de excitación, de meseta, de orgasmo y de resolución.

Las cuatro fases de la respuesta sexual de Masters y Johnson fueron conjuntadas posteriormente en dos básicas: excitación y orgasmo, en lo que se conoció como “la respuesta bifásica”. Posteriormente, Kaplan² propuso que se debería considerar una fase más: la del deseo, lo que concretó “la respuesta trifásica”, discutida por los master-johnsonianos que consideraban que el deseo no podía ser mensurable fisiológicamente, tal como se había demostrado en el laboratorio con las dos fases precedentes. Sin embargo, el concepto trifásico: deseo-excitación-orgasmo terminó por imponerse, y con este esquema se comenzaron a trabajar las alteraciones de cada una de estas tres fases, con el nombre de disfunciones (del deseo, de la excitación y del orgasmo).

DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual (DS) puede ser definida como una alteración, ya sea psicológica, o bien fisiológica, en cualquiera de las etapas involucradas en la respuesta sexual humana. Se trata de una serie de síndromes en los que los procesos de la respuesta sexual resultan no deseables para el individuo o para el grupo social y que se presentan en forma recurrente y persistente (*Cuadro I*).

Establecer con precisión la prevalencia de la DS resulta complicado, debido a dos factores principalmente: la escasa frecuencia con que se reportan este tipo de problemas de forma espontánea por parte del paciente hacia el médico y la falta de un interrogatorio propositivo por parte del médico hacia el paciente; sin embargo, los estudios realizados al respecto reportan que las mujeres tienden a padecer con mayor frecuencia algún tipo de DS que los varones (43 vs 31%).³ Laumann hizo un reporte sobre la prevalencia de las disfunciones sexuales por género (*Cuadro II*).⁴

En el caso de los sujetos con trastornos afectivos (trastorno depresivo mayor, distimia, depresión recurrente), la prevalencia de trastornos sexuales es cerca del doble en comparación con los controles (50 vs 24%), y en pacientes que toman antidepresivos, la prevalencia se incrementa en comparación con sujetos deprimidos que no toman dichos medicamentos (65 vs 45%).⁵

La DS secundaria a antidepresivos puede ser un factor agregado de malestar para los pacientes con depresión que, si se deja de lado, podría prolongar o empeorar los síntomas depresivos, afectando la calidad de vida y generando una falta de apego al tratamiento farmacológico; Rosenberg⁶ reportó que 42% de los hombres y 15% de las mujeres descontinúan el tratamiento antidepresivo debido a los efectos sexuales adversos que les generó.

Cuadro I. Disfunciones sexuales por fase.

Deseo	Deseo sexual hipoactivo, aversión al sexo.
Excitación	Trastorno de la excitación sexual en la mujer, disfunción eréctil.
Orgasmo	Orgasmo inhibido, eyaculación precoz.

Cuadro II. Disfunción sexual por género.

Hombres	Mujeres
Eyaculación precoz 21%	Deseo sexual hipoactivo 22%
Disfunción eréctil 5%	Problemas de excitación 14%
Deseo sexual hipoactivo 5%	Trastornos por dolor 7%

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL

El cerebro juega un papel fundamental en la respuesta sexual, que involucra una combinación de factores neurológicos, psicogénicos, vasculares y hormonales que son mediados a través del hipotálamo, sistema límbico y la corteza cerebral.⁷ Varios neurotransmisores y neuropéptidos han sido implicados en la respuesta sexual y la DS ha sido relacionada con un incremento de serotonina, decremento de dopamina, bloqueo de receptores colinérgicos y alfa1-adrenérgicos, inhibición de óxido nítrico sintetasa y elevación de los niveles de prolactina.⁸ Un incremento en la disponibilidad de serotonina inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo, principalmente a través de agonismo de los receptores 5-HT2 y 5-HT3, mientras que la liberación de dopamina incrementa la función sexual.

DISFUNCIÓN SEXUAL Y ANTIDEPRESIVOS

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

La DS por IMAOs incluye: inhibición del deseo, dificultades en la erección y una incidencia de 20-40% de retardo en la eyaculación y eyaculación inhibida.^{9,10} Sin embargo, existen estudios que han demostrado la presencia de menos efectos adversos con la utilización de moclobemide, en relación con otros antidepresivos.

En relación con la fluoxetina (estudio de cinco pacientes), se observó una mejoría después de la suspensión de este medicamento (20-40 mg), el periodo de lavado fue de dos semanas y el cambio a moclobemide (300-600 mg), la respuesta antidepresiva fue similar.¹¹

Otro estudio comparó el moclobemide con la paroxetina, sertralina y venlafaxina, los dos primeros mostraron un aumento considerable en los efectos adversos en relación con el moclobemide, mientras que la venlafaxina se situó entre ambos valores.¹²

Phillip et al encontraron una tasa 10 veces superior de DS con el uso de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina (21.6%), en comparación con el moclobemide (1.9%), siendo también similar la eficacia antidepresiva.¹³

La administración del moclobemide en sujetos sanos (300 mg/día) por tres semanas, comparado con placebo, no demostró diferencias significativas en la tasa de DS.¹⁴

Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)

Los ISRS son los antidepresivos más ampliamente prescritos, pueden causar DS por decremento en la libido e incremento en la latencia al orgasmo, dificultades para obtener y mantener la erección también han sido reportadas.

La fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluvoxamina han demostrado un aumento considerable de efectos sexuales adversos en los diferentes estudios, los cuales parecen estar relacionados con los efectos agonistas sobre los receptores 5-HT2; no obstante, otros mecanismos pueden también estar involucrados; por ejemplo, la alta tasa de DS asociada con la paroxetina puede ser atribuida no sólo a su mayor selectividad por receptores serotoninérgicos, sino también a su bloqueo sobre los receptores colinérgicos y los efectos inhibitorios sobre el óxido nítrico sintetasa; esto puede explicarse porque los pacientes que reciben paroxetina comparado con otros ISRS tienen significativamente mayor incidencia de disfunción eréctil y problemas de lubricación vaginal.⁷

El uso de ISRS se ha asociado con el doble de riesgo de presentar deseo sexual hipoactivo y un mayor deterioro de la función eréctil; empero, no se han observado diferencias en el flujo sanguíneo peneano.

También se ha observado en quienes utilizan ISRS un mayor riesgo (siete veces más) de eyaculación retardada.¹⁵

Modell et al encontraron un grado similar de DS inducido por la fluoxetina, paroxetina y sertralina en comparación con el bupropion, sólo el 27% de los pacientes con uso de ISRS, no reportaron efectos adversos, en contraste con un 86% con el uso de bupropion.¹⁶

Waldinger et al estudiaron el efecto de la fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina sobre la eyaculación masculina (fluoxetina 20 mg/día, fluvoxamina 100 mg/día, paroxetina 20 mg/día, sertralina 50 mg/día) o placebo por seis semanas. La prueba fue completada por 51 sujetos. En el grupo de paroxetina, fluoxetina y sertralina, el incremento de la latencia a la eyaculación se incrementó alrededor de 110 segundos, en comparación con 40 segundos en el grupo de fluvoxamina. Comparado con la línea de base, la paroxetina ejerció un retardo mayor en comparación con los otros ISRS.¹⁷ Cuando se comparó la paroxetina 20 mg/día vs citalopram 20 mg/día, la paroxetina ejerció un retraso mayor en la eyaculación comparado con el citalopram (incremento de 8.9 vs 1.8 veces).¹⁸

En otro estudio¹⁹ se compararon los ISRS (citalopram, fluoxetina y paroxetina) vs mirtazapina y venlafaxina, resultando citalopram el medicamento que con mayor prevalencia generó DS con 60% contra 18.2% de mirtazapina que obtuvo la menor prevalencia.

Se ha publicado un caso de reversión en la DS inducida por fluoxetina con el cambio a escitalopram,²⁰ y se han reportado, por otro lado, tres casos de priapismo clitorideo y dos de eyaculación espontánea con el uso de citalopram.^{21,22}

Los efectos negativos de los ISRS sobre la función sexual se hacen evidentes en diversos metaanálisis realizados; en el estudio de Serretti,²³ se reportó que los antidepresivos

que mayor grado de afectación generan sobre la función sexual son, en orden decreciente: sertralina, venlafaxina, citalopram, paroxetina y fluoxetina.

Montejo et al⁷ reportaron las siguientes tasas de DS asociada con antidepresivos en una muestra de 1,022 pacientes (610 mujeres y 412 hombres): citalopram 72.7%, paroxetina 70.7%, venlafaxina 67.3%. sertralina 62.9%, fluvoxamina 62.3%, fluoxetina 57.7%, mirtazapina 24.4% y moclobemide 3.9%.

Montgomery²⁴ realizó en 2002 una revisión sobre la DS en pacientes deprimidos, prevalencia y diferencia entre los diferentes antidepresivos, donde la paroxetina y sertralina presentaron los mayores efectos sexuales adversos.

Antidepresivos con acción dual sobre la serotonina y noradrenalina (IRSN)

Duloxetina

La duloxetina 40-120 mg/día tiene una mayor incidencia de DS comparado con el placebo, pero significativamente menor que con la paroxetina 20 mg/día (61 vs 46%).²⁵ En comparación con el escitalopram, la duloxetina demostró tener una menor incidencia de efectos sexuales en el tratamiento a corto plazo (cuatro semanas), se equipararon a las 12 semanas y a los ocho meses fue ligeramente superior para el escitalopram (43.6 vs 33.3%).²⁶ Por otro lado, la presencia de DS en un estudio a largo plazo (52 semanas), en pacientes que tomaban duloxetina, se relacionó más al propio trastorno depresivo que a la utilización de este medicamento.²⁷

Por lo anterior, se puede suponer que el uso de duloxetina tiene un menor efecto adverso sobre la función sexual comparado con ISRS.

Venlafaxina

Inhibe el orgasmo y la eyaculación en el 12% de pacientes masculinos, menos que los ISRS pero más que la trazodona o la mirtazapina. En un caso se reportó incremento en la libido y erecciones espontáneas.²⁸ Otros estudios han reportado un decremento en el deseo y orgasmo retardado en aproximadamente 60% de los pacientes que toman venlafaxina, una tasa equivalente a la observada con ISRS.²⁹

Milnacipran

El mecanismo principalmente noradrenérgico de milnacipran resulta en una menor incidencia de efectos sexuales adversos; en un estudio de evaluación de la función sexual entre pacientes tomando este antidepresivo a las 6 y 12 semanas de tratamiento, se observó una mejoría en el deseo sexual en un 56% asociado con una reducción de los síntomas depre-

sivos en un 60%.³⁰ De la misma manera, Takahashi³¹ reporta la mejoría en los efectos sexuales adversos relacionados con paroxetina, después del cambio a milnacipran, en paralelo con la mejoría en los síntomas depresivos.

Mirtazapina

Estimula la actividad serotoninérgica y noradrenérgica a través de sus efectos agonistas sobre los receptores 5HT1a postsinápticos y antagonismo alfa2-adrenérgico, asociado al antagonismo de los receptores 5HT2 y 5HT3; el bloqueo de 5HT2 previene los efectos sexuales adversos.

La administración aguda de mirtazapina mejora algunos parámetros del desempeño copulatorio en ratas macho y estimula de forma considerable la motivación sexual. Este efecto de la mirtazapina es atribuible al antagonismo alfa2-adrenérgico, con el consecuente incremento de noradrenalina y serotonina, y antagonismo de los receptores 5-HT2c involucrados en la influencia negativa de la serotonina sobre la conducta sexual masculina.³²

Diferentes estudios han evaluado los efectos de la mirtazapina sobre la función sexual. En uno de ellos, llevado a cabo por Gelenberg et al, se estudió a 19 pacientes (12 mujeres y siete hombres) con DS inducida por ISRS, en remisión de un trastorno depresivo, que fueron cambiados a mirtazapina por seis semanas (7.5-45 mg/día); 11 pacientes (58%) retornaron a su funcionamiento sexual normal y otros 2 (11%) reportaron mejoría significativa.³³

Después de un periodo de lavado de 4-14 días, la mirtazapina fue administrada por seis semanas a seis hombres y cinco mujeres que descontinuaron el tratamiento con ISRS debido a DS, ninguno de los pacientes reportó síntomas de DS;³⁴ en pacientes que experimentaron problemas de DS asociados con ISRS, la estrategia de agregar mirtazapina al tratamiento ha llevado a reducciones significativas de este problema, principalmente después de la cuarta semana.³⁵ Existe también evidencia de que la mirtazapina agregada a duloxetina mejora la DS secundaria a duloxetina.³⁶

Bupropion

Es uno de los antidepresivos que ha demostrado una menor afectación de la función sexual en los estudios realizados, incluso aumentando el deseo sexual por su acción como agonista dopamínérgico. Ya se describieron previamente en esta revisión algunos estudios comparativos de este medicamento con fluoxetina, paroxetina, sertralina y escitalopram, con resultados favorables. Otros estudios que se han reportado se describen en este apartado.

Cuatrocientos cincuenta y seis pacientes con trastorno depresivo recurrente fueron tratados con bupropion 150-400 mg/día, fluoxetina 20-60 mg/día o placebo durante ocho semanas (150 con bupropion, 154 con fluoxetina y 152 con placebo), empezando a la segunda semana y continuando a lo largo del estudio. Los pacientes tratados con fluoxetina experimentaron significativamente más trastornos sexuales ($p < 0.0001$).³⁷

Ciento cuarenta y un sujetos deprimidos (68 mujeres y 73 hombres) fueron estudiados por Kennedy et al, fueron evaluados en la línea de base, a las dos, cuatro, seis y ocho semanas y se les administró bupropion (150-300 mg/día) o paroxetina (20-40 mg/día), durante el tratamiento no hubo diferencias en las medidas de DS a lo largo del tiempo en las mujeres; sin embargo, los hombres que utilizaron paroxetina sí reportaron un empeoramiento en la escala de DS a diferencia de los pacientes con bupropion.³⁸

Seagraves et al³⁹ estudiaron 248 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, asignados aleatoriamente a recibir bupropion (100-300 mg/día) o sertralina (50-200 mg/día) por 16 semanas. Se encontró un porcentaje significativamente mayor de pacientes que desarrollaron DS con el uso de sertralina (63% de los hombres y 41% de las mujeres), comparado con bupropion (15 y 17% para hombres y mujeres). La DS se presentó desde los siete días en pacientes con sertralina a dosis de 50 mg/día y persistieron hasta el final del tratamiento.

Por otro lado, la terapia adjunta de ISRS con bupropion resultó en una disminución de la DS medida por las escalas IIEF (*International Index of Erectile Function*) y ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*) en comparación con el uso de ISRS solamente.⁴⁰

Thase y cols⁴¹ reportan que el bupropion resulta en menor DS que la fluoxetina, paroxetina o sertralina (18 vs 27% de los ISRS en conjunto), específicamente la disfunción del orgasmo fue significativamente más prominente con ISRS que con bupropion (40 vs 11%).

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los ADT que causan mayor decremento de la función sexual son la clomipramina, amitriptilina y doxepina. Tasas de 41 y 96% de DS fueron reportadas en dos estudios con clomipramina.^{42,43} En sujetos con eyaculación precoz, la clomipramina incrementa la latencia a la eyaculación en aproximadamente 2-8 minutos (25 mg en caso necesario).⁴⁴

La imipramina induce DS pero en menor nivel que la clomipramina; de hecho, la asociación encontrada entre el uso de imipramina y DS ha sido relacionada con una disminución en el apetito sexual solamente, sin encontrarse asociación con otras DS.⁴⁵

Trazodona

Está asociada con muy bajas tasas de incidencia de DS. La trazodona puede actuar incrementando el deseo, las erecciones y prolongar el tiempo de latencia al orgasmo.⁴⁶ El priapismo ha sido documentado en hombres y mujeres.⁴⁷ Este medicamento disminuye la actividad alfa1-adrenérgica periférica y bloquea al receptor 5-HT2, quien se piensa responsable de la DS.

La trazodona se ha utilizado como terapia adjunta en casos de DS asociada a ISRS con buenos resultados.⁴⁸

Reboxetina

La eyaculación dolorosa se ha descrito en dos pacientes tratados con reboxetina, ambos fueron tratados satisfactoriamente con un bloqueador alfa1-adrenérgico (tamsulosina).⁴⁹ Se ha reportado otro caso de disfunción eréctil y eyaculación espontánea durante la defecación en un hombre de 44 años, en quien se hizo cambio farmacológico por sertralina 50 mg/día y los síntomas remitieron en dos semanas.⁵⁰ La reboxetina también ha demostrado tener significativamente menos efectos sexuales adversos comparada con la paroxetina y fluoxetina.^{51,52}

Agomelatina

La agomelatina es un antidepresivo novel, agonista melatoninérgico y antagonista de 5-HT2c. Fue comparada con la paroxetina y placebo para medir sus efectos sobre la función sexual, demostrando significativamente menor DS usando el *Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Salamanca Sex Questionnaire* (PRSEXDQ-SALSEX) (22.7% con 25 mg y 4.8% con 50 mg de agomelatina vs 87.5% con 20 mg de paroxetina y el 8.7% con placebo). Los porcentajes de DS moderada a severa fueron de 4.5% con agomelatina, 61.9% con paroxetina y 0% con placebo.⁵³

En otro estudio,⁵⁴ se compararon los efectos sexuales adversos con el uso de agomelatina y venlafaxina, 276 pacientes recibieron agomelatina (50 mg) o venlafaxina (titulado hasta alcanzar 150 mg) por 12 semanas, la DS asociada al tratamiento fue significativamente menor en los pacientes que utilizaron agomelatina 2.2 vs 8.6% con venlafaxina, (utilizando la *Sex Effects Scale*), con una buena respuesta en la remisión de los síntomas depresivos en ambos casos (73% con agomelatina vs 66.9% con venlafaxina).

ABORDAJE RECOMENDADO

El médico debe realizar una evaluación inicial integral, incluyendo el funcionamiento sexual desde la primera consulta, ya que es bien conocido que los padecimientos

psiquiátricos frecuentemente alteran el funcionamiento sexual de los pacientes.

Es importante considerar que diversos padecimientos médicos (diabetes, hipertensión, etcétera.) puedan afectar la función sexual. Es necesario instruir al paciente acerca de los posibles efectos indeseables en su funcionamiento sexual con el uso de psicofármacos; se debe entonces pedir al paciente que notifique cualquier efecto y evaluarlo directamente en cada visita. Cuando la DS resulta en un marcado malestar y genera dificultades interpersonales por los efectos de los antidepresivos, que no es posible explicarla por otro trastorno, podemos hablar de disfunción sexual inducida por antidepresivos.

Además de una buena historia clínica, resultan útiles diversos instrumentos para evaluar el grado de DS; uno de ellos es el *Arizona Sexual Experiences Scale*⁵⁵ (Anexo 1), escala de cinco preguntas tipo Likert, que toma 5-10 minutos en realizarse; evalúa el deseo, la excitación, erección (en hombres) o lubricación (en mujeres) y la satisfacción con el orgasmo.

Si la DS interfiere con la calidad de vida del sujeto, se deben realizar ajustes en su tratamiento dirigidos a disminuir el problema, mismos que deben ser discutidos con el paciente. Recomendamos iniciar con técnicas no farmacológicas, ya que en ocasiones el efecto adverso puede desaparecer gradualmente con el paso del tiempo; tales medidas contribuyen a reducir la ansiedad del paciente, pueden hacer que no empeore el efecto indeseable y contribuyen a mejorar su desempeño; además que, la adición o cambio de medicamento resulta en un gasto extra, otros efectos adversos y/o la inconveniencia de dosis adicionales de medicación y pudiera perderse el efecto benéfico antidepresivo.

A continuación mencionaremos una guía para el manejo de la DS por antidepresivos con base en diferentes estudios revisados:^{56,57}

1. Iniciar, si es posible, con un antidepresivo que no esté asociado con DS.
2. Esperar la resolución espontánea de los efectos adversos: los efectos adversos tienden a ser más severos en las semanas iniciales de la toma del medicamento y disminuir con el avance del tratamiento.
3. Disminuir la dosis: la DS puede ser dosis-dependiente, así que la disminución de la misma puede ser útil, esto debe ser tomado con precaución con el objetivo de evitar llegar a una dosis subterapéutica.
4. Interrupción periódica del tratamiento: la DS por fluvoxamina, sertralina y paroxetina ha sido satisfactoriamente tratada con períodos de interrupción en la toma del medicamento (disminuirlo o suspenderlo el fin de

semana).^{58,59} Esto pudiera no resultar útil con fluoxetina por su larga vida media.

5. Sugerir que la actividad sexual se lleve a cabo justo antes de la toma del antidepresivo: la evidencia de esta estrategia es limitada y puede ser útil sólo para antidepresivos de vida media corta (paroxetina y sertralina).
6. Cambiar a un antidepresivo que tenga una menor incidencia de DS: esta estrategia puede dificultarse en casos en los que el paciente ya ha probado otros antidepresivos sin éxito para su depresión, y el medicamento que le genera problemas de DS sea el único que ha sido útil en mejorar los síntomas depresivos. Lo que deberá discutirse con el paciente, para evaluar riesgo vs beneficio.
7. Uso de un agente secundario para disminuir la DS: diversos medicamentos han sido utilizados en la DS inducida por antidepresivos:

- a) Agonistas dopaminérgicos y psicoestimulantes: La amantadina 100-200 mg/día ha sido útil en la DS por fluoxetina.⁶⁰ Otro estudio arrojó datos contradictorios.⁶¹ Dextroanfetamina y metilfenidato: han sido usados en algunos casos de DS por ISRS y pueden ser especialmente útiles en pacientes con TDAH concomitante; las mujeres reportan aumento de los niveles de excitación y sensación orgásrica y los hombres reportan erecciones más firmes. La adición de bupropion 75 mg/día o 75 a 150 mg 1-2 horas antes de la actividad sexual puede mejorar la DS secundaria a monoterapia con ISRS.^{62,63} Una mesa de expertos psiquiatras en el área de DS por antidepresivos concluyeron que agregar un agente dopaminérgico como dextroanfetamina, metilfenidato o bupropion fue la estrategia de primera línea más común para contrarrestar la DS por antidepresivos.⁶⁴
- b) Ciproheptadina (antagonista 5HT2): 2-8 mg/día o 4-12 mg 1-2 horas antes de la actividad sexual es efectivo en revertir la DS inducida por imipramina, clomipramina e ISRS.^{65,66} Los pacientes pueden experimentar sedación al día siguiente si se usa en combinación con tricíclicos o IMAOs como resultado de sus propiedades antihistamínicas. Recaída en la depresión, bulimia y pensamientos suicidas han sido reportados con su uso.⁶⁷
- c) Yohimbina (antagonista alfa-adrenérgico): 5.4-10.8 mg antes de la actividad sexual ha sido efectivo en reducir la DS por ISRS. Los efectos adversos incluyen náusea y ansiedad;⁶⁸ sin embargo, otro estudio no encontró mejoría con su uso.⁶⁹
- d) Medicamentos que aumentan niveles de acetilcolina: neostigmina (inhibidor de la colinesterasa), ha sido usado para aumentar la libido y revertir la dificultad

eyaculatoria en dosis de 7.5-15 mg, 30 minutos antes de la actividad sexual. Betanecol 10-20 mg/día o 30 mg 1-2 horas antes del coito, es útil para tratar la disfunción eréctil causada por los efectos anticolinérgicos de los ADT. Ambos medicamentos deben ser prescritos cuidadosamente en pacientes con enfermedad de Parkinson, hipertrofia prostática, enfermedad ácido-péptica o enfermedad cardiovascular.

- e) Trazodona: puede incrementar la libido cuando es utilizada como tratamiento adyuvante con otros antidepresivos.⁴⁸
- f) Buspirona (agonista serotoninérgico parcial 1A) a dosis de 30 mg/día puede revertir la DS por ISRS a través de dos mecanismos: agonista serotoninérgico parcial y antagonista alfa-adrenérgico.
- g) Mirtazapina: Puede revertir la DS por ISRS sin disminuir la eficacia antidepresiva al hacer el cambio a este medicamento.
- h) Sildenafil y tadalafil (agonistas óxido nítrico). Facilitan la erección por inhibición de la fosfodiesterasa-5, resultando en un incremento del óxido nítrico con vasodilatación del cuerpo cavernoso. Contraindicado en pacientes bajo tratamiento con nitratos.
- i) Remedios herbales: Ginkgo-biloba 60-180 mg puede ayudar en la DS vasoconstrictiva. Cohen⁷⁰ reportó un estudio con Ginkgo-biloba en el cual 91% de las mujeres y 71% de los hombres que tomaban antidepresivos tuvieron resolución de la DS. Se debe tener precaución con el uso de este medicamento por la falta de información científica y reportes de hematomas subdurales espontáneos con su uso crónico. Efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales y cefalea.
- j) Pregabalina: Se han reportado dos casos en la literatura de remisión de los efectos sexuales adversos de citalopram agregando pregabalina al tratamiento farmacológico.⁷¹

CONCLUSIONES

Nuestra revisión muestra una alta prevalencia de disfunción sexual asociada al manejo antidepresivo, especialmente entre aquellos fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico. La DS puede manifestarse como una reducción del deseo, de la excitación y/o del orgasmo. Este problema tiende a ser subestimado tanto por los pacientes como por los propios médicos.

La DS secundaria a antidepresivos puede facilitar la falta de apego y la interrupción del tratamiento y como consecuencia la recaída o recurrencia del episodio depresivo.

Bupropion, mirtazapina, reboxetina, trazodona, moclobemide, milnacipran y agomelatina presentan una proporción considerablemente menor de DS en comparación con otros antidepresivos.

El tratamiento es similar para todas las DS. Se han realizado múltiples ensayos de terapia adyuvante, con resultados contradictorios en los diferentes estudios. Sildenafil y tadalafil han presentado los mayores beneficios, aunque solamente para la disfunción eréctil.

Es necesario hacer énfasis en la elaboración de rutina de la historia psicosexual durante el interrogatorio habitual del paciente, para poder incidir en un área que, hasta el momento, no es abordada adecuadamente por el médico y que repercute de manera indudable en la calidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response*. Boston, Mass; Little Brown and Co., 1966.
2. Kaplan HS. *Disorders of sexual desire*. New York, NY: Bruner/Mazel Inc., 1979.
3. Mass General Hospital Psychiatry. *Sexual disorders and Sexual Dysfunction*, 2005.
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281(6): 537-544.
5. Ernst C, Földényi M, Angst J. The Zurich Study: XXI. Sexual dysfunctions and disturbances in young adults. Data of a longitudinal epidemiological study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243(3-4): 179-188.
6. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Kosci J et al. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 289-296.
7. Montejano AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3): 10-21.
8. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002; 38: 111-116.
9. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Wtewart JW et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: A controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-149.
10. Crenshaw TL, Goldberg JP. *Sexual pharmacology: drugs that affect sexual functioning*. New York, NY: WW Norton & Company, 1996.
11. Ramasubbu R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24(1): 45-50.
12. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchichio JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(4): 276-281.
13. Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohnen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German study groups. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(5): 305-314.
14. Kennedy SH, Ralevski E, Davis C, Neitzert C. The effects of moclobemide on sexual desire and function in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6(3): 177-181.

15. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6(5): 1259-1269.
16. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, DePalma RL. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(4): 476-487.
17. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4): 274-281.
18. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(6): 556-560.
19. Lee KU, Lee YM, Nam JM, Lee HK, Kweon YS et al. Antidepressant-Induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig* 2010; 7(1): 55-59.
20. Ashton AK. Reversal of fluoxetine-induced sexual dysfunction by switching to escitalopram. *J Sex Marital Ther* 2004; 30(1): 1-2.
21. Berk M, Acton M. Citalopram-associated clitoral priapism: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 121-122.
22. Virit O, Savas HA. Citalopram-associated spontaneous ejaculations. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 360-361.
23. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259-266.
24. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69: 119-140.
25. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F, Watkin JG, Detke MJ. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6): 686-692.
26. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlrreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007; 4(4 Pt 1): 917-929.
27. Montejo AL, Perahia DG, Spann ME et al. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *J Sex Med* 2011; 8(3): 773-782.
28. Owen AM. Venlafaxine-induced increased libido and spontaneous erections. *Br J Psychiatry* 1986; 170: 193.
29. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(2): 157-164.
30. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(6): 527-532.
31. Takahashi H, Ishigooka J. Improvement of selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction without worsening of depressive symptom after switching to milnacipran. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(3): 177-178.
32. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibáñez A, Díaz M et al. Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(6): 435-440.
33. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(5): 356-360.
34. Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(4): 253-255.
35. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(4): 321-326.
36. Ravindran LN, Eisfeld BS, Kennedy SH. Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 107-108.
37. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23(7): 1040-1058.
38. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51(4): 234-242.
39. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher J et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in non-depressed women. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(3): 303-316.
40. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int* 2010; 106(6): 840-847.
41. Thase ME, Haight BR, Richard N et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 974-981.
42. DeVeauge-Geiss J, Landau P, Katz R. Preliminary results from a multi-center trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharm Bull* 1989; 25: 36-40.
43. Monteiro WO, Norsirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: as controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-112.
44. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KT. Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol* 1996; 156(4): 1310-1315.
45. Karp JF, Frank E, Ritenour A, McEachran A, Kupfer DJ. Imipramine and sexual dysfunction during the long-term treatment of recurrent depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11(1): 21-27.
46. Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 781-782.
47. Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, Goldstein I. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *J Urology* 1993; 149: 1559.
48. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(2): 82-84.
49. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(4): 337.
50. Sivrioglu EY, Topaloglu VC, Sarandol A, Akkaya C, Eker SS, Kirli S. Reboxetine induced erectile dysfunction and spontaneous ejaculation during defecation and micturition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(2): 548-550.
51. Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psychopharmacol* 2006; 20(1): 91-96.
52. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. Lack of sexual dysfunction with the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(3): 151-156.
53. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSESDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol* 2010; 24(1): 111-120.
54. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 329-333.
55. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Manber R et al. The Arizona sexual experiences scale: validity and reliability. Presented at

- the New Research, American Psychiatric Association 150th Annual Meeting, San Diego, May 17–22, 1997.
56. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 9.
 57. Boyarsky BK, Hirschfeld RM. The management of medication-induced sexual dysfunction. *Essent Psychofarmacol* 2000; 3: 2.
 58. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1991; 152: 1514-1516.
 59. Nemeth A, Arato M, Treuer T, Vandlik E. Treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia with a partial drug holiday. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1365.
 60. Balough S, Hendricks S, Kang J. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 212-213.
 61. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2005; 88(3): 241-254.
 62. Bodkin JA, Lasser MD, Wines JD, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 137-145.
 63. Aston AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 112-115.
 64. Balon R, Segraves RT. Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants. *J Sex Marital Ther* 2008; 34: 353-365.
 65. Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A. Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibition. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(4): 320-324.
 66. Arnott S, Nutt S. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 838-839.
 67. Katz R, Rosenthal M. Adverse interaction of cyproheptadine with serotonergic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 314-315.
 68. Hollander E, McCarley A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 207-209.
 69. Michelson D, Kociban K, Tamura R, Morrison MF. Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res* 2000; 36: 147-152.
 70. Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1998; 24(2): 139-143.
 71. Oulis P, Kouzoupis AV, Koulouris G, Masdrakis VG, Kontoangelos K, Matsoukas T, Papadimitriou GN. Acute pregabalin reversal of citalopram-induced sexual dysfunction in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 362-363.

Anexo I. Arizona Sexual Experiences Scale.

Para cada ítem, por favor, indique su nivel *global* durante la *última semana*, incluyendo el *día de hoy*

1. ¿Cómo es de fuerte su deseo/impulso sexual?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fuerte	Muy fuerte	Algo fuerte	Algo débil	Muy débil	No deseo

2. ¿Con qué facilidad se excita sexualmente?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca excitado/a

3a. Varones: ¿Puede alcanzar y mantener fácilmente una erección?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca

3b. Mujeres ¿Con qué facilidad su vagina se vuelve húmeda durante la actividad sexual?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca

4. ¿Con qué facilidad alcanza el orgasmo?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca alcanza el orgasmo

5. Sus orgasmos, ¿son satisfactorios?

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente satisfactorios	Muy satisfactorios	Algo satisfactorios	Algo insatisfactorios	Muy insatisfactorios	No puede alcanzar el orgasmo

Para el diagnóstico de disfunción sexual pueden seguirse tres criterios:

- Puntuación total mayor o igual a 19.
- Puntuación en al menos un ítem mayor o igual a 5.
- Puntuación en al menos 3 ítems mayor o igual a 4.