

El Residente

## REVISIÓN-ENSAYO

# Tratamiento antidepresivo y el funcionamiento del generador espinal de la eyaculación

*Maria Eugenia Hueletl-Soto, \*, \*\* Gabriela Rodríguez-Manzo\**

**RESUMEN.** La respuesta eyacularia se integra a nivel de la médula espinal y, recientemente, se demostró que está controlada por un generador central de patrones: el generador espinal de la eyaculación. El tratamiento farmacológico crónico frecuentemente tiene entre sus efectos adversos afectar la respuesta sexual. Las disfunciones sexuales asociadas al tratamiento antidepresivo incluyen con frecuencia alteraciones en la respuesta eyacularia. En esta revisión se presenta información novedosa que muestra que algunos de estos tratamientos alteran el funcionamiento del generador espinal de la eyaculación, por lo que es posible que estas alteraciones jueguen un papel en las disfunciones eyacularias asociadas al tratamiento crónico con antidepresivos. La información que surge del análisis del funcionamiento del generador espinal de la eyaculación es relevante para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de las disfunciones eyacularias.

**Palabras clave:** Tratamiento antidepresivo, disfunción eyacularia, generador espinal de la eyaculación, ISRS, IRN.

**ABSTRACT.** The ejaculatory response is controlled by the spinal cord and recently, physiological evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of ejaculation has been provided. Chronic pharmacological treatments elicit adverse effects that frequently affect the sexual response. Sexual effects associated to antidepressant treatment often include ejaculatory dysfunction. This work reviews recent data showing that antidepressant treatment can alter the functioning of the spinal generator for ejaculation, effects that may contribute to antidepressant- associated ejaculatory dysfunctions. Analysis of the functioning of the spinal generator for ejaculation might provide relevant information useful for the design of new strategies for the treatment of ejaculatory dysfunction.

**Key words:** Antidepressant chronic treatment, ejaculatory dysfunction, spinal generator for ejaculation, SSRI, NRI.

\* Departamento de Farmacobiología, CINVESTAV-Sede Sur.

\*\* Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Agrobiología de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Dirección para correspondencia:

Dra. Gabriela Rodríguez-Manzo

Departamento de Farmacobiología

CINVESTAV-IPN, Sede Sur. Czda. de los Tenorios No. 235.

Col. Granjas Coapa, Deleg. Tlalpan,

México, D.F. 14330 Teléfono: (5255) 54832871

Fax: (5255) 54832863 E-mail: grodrigu@cinvestav.mx

Recibido: 2 de julio del 2011.

Aceptado con modificaciones: 1 de agosto del 2011.

## Abreviaturas:

1. AD: Antidepresivos.
2. APOM: Área preóptica media.
3. GCP: Generador central de patrones.
4. GEE: Generador espinal de la eyaculación.
5. IRN: Inhibidor de la recaptura de noradrenalina.
6. ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.
7. LST: Células espinotálámicas lumbares.
8. nPGI: Núcleo paragigantocelular.
9. NPV: Núcleo paraventricular.
10. PME: Patrón motor eyaculario.
11. SGP: Sustancia gris periacueductal.

## Control espinal de la eyaculación

La eyaculación es el proceso fisiológico que describe la expulsión del semen de la uretra. Este proceso consiste en dos etapas: la fase de emisión seminal y la de expulsión seminal. La emisión seminal se refiere a la deposición del fluido seminal proveniente de las vesículas seminales y glándulas accesorias en la uretra posterior, mientras que la fase de expulsión seminal describe la salida del fluido seminal desde la uretra posterior a través del meato uretral.<sup>1</sup> La respuesta eyaculatoria está mediada por mecanismos tanto autonómicos como somáticos. La fase de emisión involucra a un componente autonómico que promueve la contracción de la musculatura lisa de las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales, próstata, epidídimo, vasos deferentes y glándulas bulbouretrales) y el cierre del esfínter del cuello de la vejiga. El componente autonómico está mediado por los nervios hipogástrico (vía simpática) y pélvico (vía parasimpática) y es responsable de la deposición de las secreciones seminales en la uretra prostática. Durante la fase de expulsión, la contracción rítmica y coordinada de los músculos estriados perineales y pélvicos, mediada por los nervios pudendos, produce la expulsión del semen a través del meato uretral (revisado en 2). En el caso de la rata y el humano, los músculos estriados involucrados en la expulsión seminal son el uretralis, bulboesponjoso e isquiocavernoso, apoyados por la contracción de los esfínteres anal y uretral (revisado en 3).

Los comandos neurales que regulan la eyaculación están organizados a nivel espinal, aunque están sujetos a la influencia de estructuras supraespinales. A nivel cerebral se han identificado diversas estructuras que modulan el funcionamiento de los circuitos espinales de la eyaculación, entre las que están el área preóptica media (APOm), el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), la sustancia gris periacueductal (SGP) y el núcleo paragigantocelular (nPGi). El APOm y el NPV ejercen una influencia facilitadora, mientras que el nPGi tiene influencia inhibitoria sobre los centros espinales que controlan la respuesta eyaculatoria.<sup>4</sup> La SGP, en

cambio, sirve como estructura de relevo entre el APOm y el nPGi.<sup>5</sup> Si bien, está establecido que la respuesta eyaculatoria se integra a nivel de la médula espinal; sin embargo, recientemente se demostró que el control espinal de la eyaculación está a cargo de un generador central de patrones (GCP), localizado a nivel lumbosacro.<sup>6</sup>

Los GCPs son circuitos neuronales capaces de generar y mantener patrones de disparo neuronal rítmicos y repetitivos, tipo marcapaso, dirigidos a los músculos implicados en una conducta rítmica, en ausencia de información sensorial y de influencias neurales supraespinales.<sup>7</sup> El generador espinal de la eyaculación (GEE) integra todas las señales genitales y motoras relacionadas con la eyaculación, estas últimas incluyen la expresión de un patrón motor eyaculatorio (PME) que puede ser registrado en los músculos genitales y que se acompaña de erecciones, movimientos peneanos y de la expulsión del líquido seminal.<sup>3</sup>

La propuesta de la existencia de un GCP para la eyaculación se originó a partir del análisis de la eyaculación espontánea en humanos y en otros mamíferos (gatos, hámsteres y ratas). En estos animales se observó que después de la eyaculación que ocurría en respuesta a la estimulación genital, ocasionalmente se presentaba otra eyaculación de manera espontánea, aparentemente en ausencia de estimulación externa.<sup>8</sup> La evidencia fisiológica definitiva de la existencia de un GCP responsable de la eyaculación fue presentada por Carro-Juárez, Cruz y Rodríguez-Manzo en el 2003. Estos autores demostraron que el PME, puede ser registrado en todos los músculos del tracto genital, se expresa de manera espontánea en respuesta a la sección de la médula espinal, en animales deaferentados (a los que se les habían seccionado los nervios pudendos, pélvicos, hipogástricos y genitofemorales). El PME se presenta de manera repetida y siguiendo un ritmo específico, cada 3.5 minutos. Estos patrones motores rítmicos genitales se expresan durante horas en animales anestesiados, con lesión espinal y deaferentados, obteniéndose al menos 50 PME sucesivos. Sin embargo, en animales espinales, pero con las aferentes intactas, la estimulación

sensorial aplicada al pene, al escroto o directamente a la uretra, produce sólo 7 PME sucesivos, en promedio, después de los cuales esta respuesta motora ya no puede ser evocada. Este dato indica que la estimulación sensorial tiene una influencia inhibitoria sobre la actividad del GEE cuando se activa repetidamente.<sup>6</sup>

Por otro lado, se identificó a un grupo de neuronas en la lámina X de la médula espinal, a las que se denominó células espinotalámicas lumbares (LST, por sus siglas en inglés), que proyectan hacia los núcleos talámicos y a la vez se conectan con las motoneuronas pudentas que inervan a los músculos estriados genitales. Estas neuronas se activan específicamente cuando ocurre la eyaculación y no con otros componentes de la cópula; y su lesión selectiva inhibe específicamente la conducta eyaculatoria, por lo que se propone que pudieran formar parte del GEE.<sup>9,10</sup> Recientemente se ha mostrado que las células LST también establecen conexiones directas con las neuronas autonómicas que inervan a la próstata y a las vesículas seminales.<sup>11</sup>

### Antidepresivos y disfunción eyaculatoria

Los antidepresivos (AD) constituyen un grupo de psicofármacos que es utilizado cada vez más por la población mundial.<sup>12,13</sup> Uno de los problemas más frecuentes que se presentan en pacientes que reciben tratamiento crónico con AD son sus efectos secundarios indeseables que incluyen el aumento o disminución de peso, la resequedad de boca, agitación, sudoración, insomnio, constipación y disfunción sexual.<sup>12,14,15</sup> Este último es uno de los efectos más comunes asociados al tratamiento con AD y una de las principales causas de abandono de la terapia.<sup>16,17</sup>

Existen distintas clases de AD que afectan la función sexual, entre ellos están los tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y los inhibidores de la recaptura de diferentes monoaminas.<sup>18</sup> Este último grupo está conformado por los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recap-

tura de noradrenalina (IRN) y los inhibidores duales, que inhiben la recaptura de noradrenalina al mismo tiempo que la de dopamina o la de serotonina. Estudios clínicos muestran que los AD inhibidores de la recaptura de monoaminas afectan la función sexual en un alto porcentaje de la población que los consume (77%).<sup>12,18</sup> Se ha reportado que los ISRS como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y sertralina producen disfunción erétil, retardo y/o inhibición de la eyaculación o incapacidad para completar la eyaculación (por reducción o ausencia de la emisión seminal) afectando al 60% de los pacientes.<sup>19,20</sup> Los IRN como imipramina, desipramina y clorimipramina pueden producir anorgasmia, disfunción erétil, aneyaculación y eyaculación dolorosa.<sup>16,20,21</sup> Por otro lado, se ha reportado que los inhibidores duales de recaptura de dopamina/noradrenalina, como el buropipron, tienen menos efectos adversos sexuales pues afectan sólo del 15-25% de la población que los consume. Estos efectos incluyen principalmente una disminución de la libido y ausencia de orgasmo.<sup>12,22,23</sup>

### Mecanismo de acción de los antidepresivos

Todos los fármacos AD utilizados en la actualidad ejercen sus efectos antidepresivos a través de aumentar la neurotransmisión de distintas monoaminas. Esto lo hacen a través de diferentes mecanismos como, por ejemplo, inhibir a la monoaminooxidasa, que es una enzima involucrada en la degradación de las monoaminas o, bloquear a los diferentes transportadores de las monoaminas, encargados de recapturar a estos neurotransmisores, después de que han sido liberados de la terminal sináptica, para terminar con su acción. Así, los ISRS aumentan la disponibilidad de serotonina, los IRN la de noradrenalina y los inhibidores duales la disponibilidad de dopamina y de noradrenalina o de serotonina y de noradrenalina. En cualquier caso, el incremento en la disponibilidad de las monoaminas en el espacio sináptico aumenta su tiempo de interacción con

los diferentes receptores pre y postsinápticos y es este efecto el responsable de las acciones terapéuticas de los AD.<sup>24,25</sup>

### Papel de las monoaminas en el funcionamiento del generador espinal de la eyaculación

Tanto la serotonina, como la noradrenalina y la dopamina juegan un papel en el control de la respuesta eyaculatoria a nivel espinal. Se sabe que el GEE está sometido a una influencia inhibitoria tónica, de naturaleza serotonérgica, que desciende del nPGi.<sup>26</sup> Sin embargo, a nivel espinal local, la serotonina tiene un papel excitatorio en el funcionamiento del GEE, que está mediado por receptores serotonérgicos 5HT1A y 5HT2C. Así, el agonista de receptores 5-HT1A, la 8-OH-DPAT activa al GEE induciendo la expresión de la respuesta eyaculatoria que incluye al PME, la emisión seminal y erecciones peneanas y revierte también la inhibición de la expresión del PME producida por la activación repetida del GEE.<sup>27</sup> En cuanto a los receptores 5-HT2C, se ha mostrado que su agonista específico, el Ro600175, evoca un patrón de descarga rítmico que puede ser registrado en el vaso deferente.<sup>28</sup>

Tanto la noradrenalina como la dopamina (DA) juegan también un papel facilitador de la eyaculación a nivel espinal, pues el incremento en el tono noradrenérgico producido por yohimbina, un antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico, también induce la expresión del PME acompañado de la expulsión del contenido uretral y de erecciones peneanas y además revierte la inhibición de la expresión del PME resultante de la activación repetida del GEE.<sup>29</sup> Por otro lado, la administración de un agonista dopaminérgico inespecífico, la apomorfina, evoca el patrón de descarga rítmico en el vaso deferente.<sup>30</sup>

Dado que las monoaminas juegan un papel importante en la operación del GEE, el análisis de su funcionamiento en animales de experimentación como la rata, ofrece la oportunidad de identificar como el GEE es afectado por el tratamiento crónico con AD inhibidores de la recaptura de monoaminas.

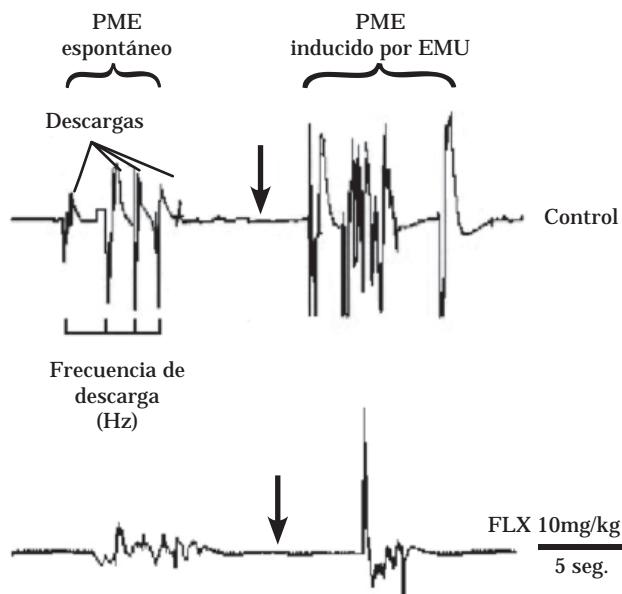
### Evaluación del efecto del tratamiento antidepresivo sobre funcionamiento del generador espinal de la eyaculación

El método para evaluar el funcionamiento del GEE consiste en registrar el PME en uno de los músculos del tracto genital, usualmente el bulboesponjoso, en ratas anestesiadas con uretano y con sección de la médula espinal a nivel T6. Los animales tienen, además, un catéter insertado dentro de la uretra pélvica, conectado a una bomba de infusión, por el que se hace pasar solución salina.

Inmediatamente después de la sección de la médula espinal, el PME se expresa espontáneamente y puede ser registrado en el músculo bulboesponjoso.<sup>6,31</sup> Sin embargo, esta respuesta eyaculatoria también se puede evocar al estimular mecánicamente a la uretra, simulando el aumento en la presión intrauretral que tiene lugar en el momento de la emisión seminal. Esto se logra con la inyección de solución salina, a través del catéter, a una velocidad de 200  $\mu$ L/min durante 10 seg, simultáneamente a la oclusión del meato uretral. El PME puede ser activado repetidamente con este método, aplicando este tipo de estimulación cada 3 minutos.

Utilizando esta metodología se ha evaluado el efecto del tratamiento crónico (14 días) con dos AD, un ISRS, la fluoxetina (10 mg/kg i.p) y un IRN, la desipramina (15 mg/kg, i.p) sobre el funcionamiento del GEE. Los animales reciben el tratamiento AD, por vía sistémica, durante 14 días y posteriormente se someten a la cirugía descrita. Los parámetros del PME que se registran son el número de descargas y la frecuencia de descarga en el tren motor (*Figura 1*), además del número de PME sucesivos que pueden ser evocados por estimulación mecánica.<sup>3,6,31</sup>

Tras el tratamiento crónico con FLX, sólo el 60% de los animales presentó espontáneamente el PME en respuesta a la sección de la médula espinal y el 75% presentó un PME con la estimulación mecánica de la uretra. Estos PME tuvieron un número de descargas disminuido (*Figura 1*), además, también se redujo el número total



**Figura 1.** Electromiogramas representativos del patrón motor eyaculatorio (PME) espontáneo e inducido por estimulación mecánica de la uretra (EMU). En el registro superior (control) se señalan los parámetros que se cuantifican: el número de descargas y la frecuencia de descarga. El registro inferior muestra el PME espontáneo e inducido por estimulación uretral obtenido en ratas tratadas crónicamente con fluoxetina (FLX, 10 mg/kg, i.p) durante 14 días. Nótese la reducción en el número de descargas en este registro en comparación con el registro control. Las flechas dirigidas hacia abajo señalan el momento de aplicación del estímulo mecánico. La barra corresponde a 5 seg de registro.

de PME sucesivos que pudieron ser evocados por la estimulación repetida. Estos datos muestran que la FLX crónica afecta negativamente el funcionamiento del GEE,<sup>32</sup> lo que concuerda con los efectos inhibitorios sobre la conducta sexual, principalmente sobre la eyaculación, que se han reportado como resultado de la administración crónica de fluoxetina a ratas<sup>33-37</sup> y con los efectos sexuales indeseables, documentados en la clínica, que se presentan con el tratamiento con fluoxetina y que incluyen el retardo y/o inhibición de la eyaculación, inhibición del orgasmo y disminución de la libido.<sup>12,15,19</sup> Los efectos de este AD sobre la eyaculación pudieran deberse a la alteración del funcionamiento del GEE.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento con DMI, se encontró que tras la administración crónica de este AD el 100% de los animales presentó

PME, tanto espontáneos como en respuesta a la estimulación uretral. Los PME espontáneos presentaban una reducción en el número de descargas y un incremento en la frecuencia de descarga. Así mismo, el tratamiento con DMI aumentó significativamente el número de PME que pudieron ser evocados antes de la inhibición de la respuesta eyaculatoria, lo que se puede interpretar como un aumento en la capacidad eyaculatoria. Estos datos sugieren que la DMI facilita el funcionamiento del GEE.<sup>38</sup> Sólo hay un estudio en ratas que valora el efecto de este AD sobre la respuesta sexual y lo hace evaluando una respuesta muy particular: las denominadas erecciones sin contacto (erecciones presentadas por ratas macho en presencia de una hembra receptiva a la que no tienen acceso), cuyo número se reduce después del tratamiento crónico con DMI.<sup>39</sup> Este resultado se interpreta como un efecto negativo sobre la motivación sexual. Entre los efectos sexuales reportados en la clínica como resultado del tratamiento crónico con DMI están el retardo o ausencia de orgasmo, disfunción eréctil y eyaculación dolorosa.<sup>20,21,40</sup> ninguno de los cuales puede ser relacionado con una facilitación en el funcionamiento del GEE, por lo que otros mecanismos, que no involucran al GEE, deben estar implicados en esos efectos secundarios. De cualquier manera, los datos obtenidos señalan que el tratamiento crónico con DMI no tiene efectos inhibitorios sobre el funcionamiento del GEE, lo que pudiera estar relacionado con la menor incidencia de disfunciones sexuales observada en pacientes que reciben tratamiento AD con DMI, la cual junto con nortriptilina, ha sido considerada de los AD tricíclicos con un perfil sexual más benigno.<sup>41</sup>

Los resultados aquí presentados muestran que a través del análisis del PME se puede establecer si los efectos sexuales adversos, relacionados con la respuesta eyaculatoria, resultantes del tratamiento crónico con diferentes fármacos tienen un componente espinal. Esta información es relevante para el diseño de nuevas estrategias farmacológicas dirigidas al tratamiento de las disfunciones eyaculatorias. Por otro lado, la caracterización precisa del funcionamiento del

GEE puede proveernos de información importante que posibilite una mejor comprensión de

las bases biológicas que subyacen a las diferentes disfunciones eyaculatorias.

## Bibliografia

1. Newman H, Reiss H, Northrup JD. Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male. *Urology* 1982; 19(4): 341-350.
2. Hull EM, Rodríguez-Manzo G. Male sexual behavior. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, eds. *Hormones, Brain and Behavior*. 2nd ed. Vol.1. San Diego; Academic Press, 2009: 5-65.
3. Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. The spinal pattern generator for ejaculation. *Brain Res Rev* 2008; 58(1): 106-120.
4. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(3): 438-453.
5. Coolen LM, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. Central control of ejaculation. *Physiol Behav* 2004; 83(2): 203-215.
6. Carro-Juárez M, Cruz SL, Rodríguez-Manzo G. Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation. *Brain Res* 2003; 975(1-2): 222-228.
7. Grillner S. Neurobiological bases of the rhythmic motor acts in vertebrates. *Science* 1985; 228(4696): 143-149.
8. Orbach J. Spontaneous ejaculation in the rat. *Science* 1961; 134(3485): 1072-1073.
9. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002; 297(5586): 1566-1569.
10. Truitt WA, Shipley MT, Veening JG, Coolen LM. Activation of a subset of lumbar spinothalamic neurons after copulatory behavior in male but not female rats. *J Neurosci* 2003; 23(1): 325-331.
11. Xu C, Giuliano F, Yaici ED, Conrath M, Trassard O, Benoit G, Verge D. Identification of lumbar spinal neurons controlling simultaneously the prostate and the bulbospongiosus muscles in the rat. *Neuroscience* 2006; 138(2): 561-573.
12. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 357-366.
13. Guze BH, Gitlin M. New antidepressants and the treatment of depression. *J Fam Pract* 1994; 38(1): 49-57.
14. Bettocchi C, Verze P, Palumbo F, Arcaniolo D, Mirone V. Ejaculatory disorders: pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5(2): 93-103.
15. De Leo D, Magni G. Sexual side effects of antidepressant drugs. *Psychosomatics* 1983; 24(12): 1076-1082.
16. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69(1-3): 119-140.
17. Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 11): 28-36.
18. Smith S. Drugs that cause sexual dysfunction. *Sex dysfunctions* 2007; 111-114.
19. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 6): 33-37.
20. Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(3): 22-34.
21. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25(2): 191-201.
22. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23(7): 1040-1058.
23. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Psychiatry. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J* 2009; 43(9): 795-808.
24. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(3): 106-113.
25. Maas JW. Biogenic amines and depression. Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32(11): 1357-1361.
26. Marson L, McKenna KE. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res* 1992; 88(2): 313-20.
27. Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Exhaustion of the coital reflex in spinal male rats is reversed by the serotonergic agonist 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res* 2001; 118(2): 161-168.
28. Stafford AS, Tang K, Coote JH. Activation of lumbosacral 5-HT2C receptors induces bursts of rhythmic activity in sympathetic nerves to the vas deferens in male rats. *Br J Pharmacol* 2006; 148(8): 1083-1090.
29. Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. alpha-Adrenergic agents modulate the activity of the spinal pattern generator for ejaculation. *Int J Impot Res* 2006; 18(1): 32-38.
30. Stafford SA, Coote JH. Activation of D2-like receptors induces sympathetic climactic-like responses in male and female anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 2006; 148(4): 510-516.
31. Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Sensory and motor aspects of the coital reflex in the spinal male rat. *Behav Brain Res* 2000; 108(1): 97-103.
32. Huelet-Soto ME, Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Fluoxetine chronic treatment inhibits male rat sexual behavior by affecting both copulatory behavior and the genital motor pattern of ejaculation. *J Sex Med* 2011; doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02339.
33. Cantor JM, Binik YM, Pfaus JG. Chronic fluoxetine inhibits sexual behavior in the male rat: reversal with oxytocin. *Psychopharmacology* 1999; 144(4): 355-362.
34. Frank, JL, Hendricks, SE, Olson CH. Multiple ejaculations and chronic fluoxetine: effects on male rat copulatory behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66(2): 337-342.
35. Taylor G, Bardgeti IM, Csernansky J, Early T, Haller J, Scherrer J, Womack S. Male reproductive systems under chronic fluoxetine or trimipramine treatment. *Physiol Behav* 1996; 59(3): 479-485.
36. Vega-Matuszczyk J, Larsson K, Eriksson E. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sexual motivation in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(2): 527-532.

37. Yells DP, Prendergast MA, Hendricks SE, Nakamura M. Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behavior: modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(1): 121-127.
38. Hueletl-Soto ME, Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. DMI-induced sexual effects in male rats: analysis of DMI's acute and chronic actions on copulatory behavior and on the genital motor pattern of ejaculation. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 94(3): 423-430.
39. Sukoff-Rizzo SI, Schechter LE, Rosenzweig-Lipsson S. A novel approach for predicting antidepressant-induced sexual dysfunction in rat. *Psychopharmacology* 2008; 195: 459-467.
40. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(4): 337-341.
41. Yang BK, Donatucci CF. Drugs that affect male sexual function. In: Mulcahy JJ, ed. *Male sexual function: a guide to clinical management*, 2nd ed. Current Clinical Urology Series. Totowa, NJ; Humana Press Inc., 2006: 155-193.