



bg

Disfunción sexual persistente: antidepresivos, finasterida y retinoides

Varios grupos de fármacos pueden afectar la función sexual: antihipertensivos, antidepresivos, antipsicóticos y antiandrógenos, entre otros.¹ Las drogas de uso más común (alcohol, cocaína y otros estimulantes y alucinógenos) también son causa frecuente de problemas sexuales. Fármacos y drogas pueden afectar el deseo, la excitación o el orgasmo. La falta de deseo, la falta de lubricación en mujeres, la disfunción eréctil y la eyaculación prematura, retrógrada o ausente en hombres, la anorgasmia y el dolor en los genitales afectan a paciente y pareja. Generalmente, este efecto adverso desaparece al retirar el fármaco.

Sin embargo, en algunos pacientes estos síntomas **pueden persistir**, incluso años tras suspender el tratamiento. En este número revisamos los efectos sobre la sexualidad que pueden aparecer tras un tratamiento con antidepresivos, finasterida y retinoides.

Afectación de la sexualidad durante el tratamiento farmacológico

El comportamiento sexual está relacionado con el estado de ánimo. La depresión puede alterar el interés y la respuesta sexual. Sin embargo, los **antidepresivos**, ya sean **tricíclicos**, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**), de serotonina y noradrenalina (**ISRNA**) o inhibidores de la MAO (**IMAO**), inducen problemas sexuales adicionales con frecuencia.

En una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales con cuestionario específico sobre sexualidad en pacientes en

monoterapia (excepto benzodiazepinas), la prevalencia fue de 25% (**mirtazapina, fluvoxamina**) a 70-80% (**sertralina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, fluoxetina**); **escitalopram, duloxetina, imipramina o fenelcina** mostraron prevalencias intermedias. En el conjunto de los grupos placebo la incidencia fue de 14%. Se registró inhibición del deseo, la excitación y el orgasmo con todos los fármacos, sin grandes diferencias entre ellos.² Hay que tener en cuenta que las incidencias estimadas en diferentes estudios y revisiones sistemáticas han sido variables (véase la tabla 1).^{3,4}

El bloqueo dopaminérgico que producen los **neurolépticos** da lugar a hiperprolactinemia, con supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, que inhibe el deseo, la excitación y el orgasmo en ambos sexos, y causa disfunción eréctil y problemas de eyaculación en el hombre. La incidencia sería particularmente elevada con **risperidona**, seguida en orden decreciente de haloperidol, olanzapina, clozapina, quetiapina y aripiprazol.⁵

La hipertensión es una de las causas de problemas de sexualidad y los **fármacos antihipertensivos** pueden agravar esta disfunción. Los pacientes hipertensos tratados con bloqueadores β -adrenérgicos y diuréticos presentan más alteración de la sexualidad que los tratados con IECA, ARA-II o bloqueadores de los canales de calcio.¹ En hombres se ha descrito disfunción eréctil, y en mujeres pueden reducir el deseo sexual.¹

Los **antiepilépticos** causan problemas de sexualidad con frecuencia. Se ha descrito afectación del orgasmo con **gabapentina** y con **topiramato**, en hombres y en mujeres, así como inhibición del deseo en mujeres.

Tabla 1. Incidencia de problemas de sexualidad en consumidores de antidepresivos.

	Serreti y Chiesa ² (%) ^a	Reichenfader y cols ³ (%) ^b	Montejo y cols ⁴ (%) ^c
Amineptina			7
Citalopram	79	30	73
Duloxetina	42	23,4	
Escitalopram	37		
Fluoxetina	71	23	58
Fluvoxamina	28	62	62
Imipramina	44		
Mirtazapina	24	24	24
Nefazodona	8	8	8
Paroxetina	71	25	71
Sertralina	80	25	63
Venlafaxina	80	30	67

^a Revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales.

^b Revisión sistemática de estudios observacionales.

^c Estudio multicéntrico de seguimiento prospectivo en el Estado Español.

Los **contraceptivos hormonales** dan lugar a disminución del deseo, que se concentra en la fecha de la ovulación,⁶ y que es más persistente y duradera con los de efecto prolongado, como el acetato de medroxiprogesterona depot.⁵

Los **bloqueadores α -adrenérgicos** utilizados en caso de hipertrofia benigna de próstata (**alfuzosina, tamsulosina, terazosina**) no son causa de problemas de sexualidad, excepto que se ha registrado una incidencia de 10% de eyaculación retrógrada con tamsulosina.⁷

Los **antiandrógenos** (como **ciproterona**), **análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, cimetidina, digoxina y espironolactona** bloquean el receptor androgénico, lo que reduce el deseo, inhibe la excitación, afecta el orgasmo y puede inducir galactorrea en ambos sexos.⁵

Los **corticoides** reducen los niveles circulantes de testosterona, lo que reduce el deseo en ambos sexos y causa disfunción eréctil en el hombre.⁸

Los **inmunosupresores**, como **everólino y sirólino**, afectan la función gonadal y causan disfunción eréctil.⁵

Los antirretrovirales **inhibidores de la proteasa** causan problemas sexuales y disfunción eréctil en más de la mitad de los hombres tratados.⁹

Antihistamínicos, pseudoefedrina (contenida en “**antigripales**”), analgésicos **opiáceos** y otras drogas también pueden ser causa de problemas de sexualidad.⁵

Efectos persistentes sobre la sexualidad tras suspender el tratamiento farmacológico

Además de los efectos sobre la sexualidad comentados hasta aquí, en los últimos años se han descrito problemas que persisten meses o años tras dejar un tratamiento con un **antidepresivo ISRS o ISRNA, finasterida e isotretinoína**.¹⁰

El portal <https://rxisk.org/> ha reunido 300 casos notificados por pacientes y médicos de disfunción sexual que persiste tras suspender el tratamiento. Se contabilizan 14 fármacos diferentes: **antidepresivos ISRS** (188 casos, 63%) e **ISRNA** (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina; 30; 11%), **isotretinoína** (54, 18%) e **inhibidores de la 5 α -reductasa** (25, 8%).

Los síntomas, como disfunción eréctil, pérdida del deseo, anestesia genital y orgasmo débil, fueron comunes para los tres grupos de fármacos, mientras que los casos de eyaculación precoz y de **trastorno persistente de la excitación genital** (*persistent genital arousal disorder, PGAD*) sólo se registraron en pacientes tratados con ISRS. En un 20% de los casos, la disfunción sexual apareció o empeoró mucho cuando se detuvo el tratamiento. Diecisiete pacientes sufrieron estos síntomas durante por lo menos 10 años desde la retirada del fármaco.¹¹

Antidepresivos y disfunción sexual persistente

Entre 2006 y 2008 se describieron ocho casos de disfunción sexual persistente tras la retirada de un ISRS.¹² En 2012 el centro de farmacovigilancia holandés había recibido 19 notificaciones de disminución del deseo, disfunción eréctil, retraso del orgasmo y otros síntomas persistentes en pacientes que habían suspendido el uso de un ISRS entre 2 meses y 3 años antes y todavía no se habían recuperado. Trece pacientes eran hombres y seis mujeres.¹³

La **disfunción sexual postISRS** surge después del uso de un ISRS durante períodos variables. Tras la suspensión del fármaco, los pacientes siguen presentando disminución del deseo, anestesia genital, disfunción eréctil y de la eyaculación, pérdida de lubricación en mujeres y/o anorgasmia. No se conoce bien la incidencia, porque se confunde con síntomas de depresión o de ansiedad, que tienen una relación evidente con la sexualidad. En una serie de pacientes de 21 a 39 años con disfunción sexual postISRS el síntoma más específico era la anestesia genital.¹⁴

Se debe considerar el diagnóstico cuando el o la paciente describe que el problema no existía antes de iniciar el tratamiento, que todavía persiste después de la remisión de la depresión y la retirada del fármaco, y que no hay otros problemas físicos relacionados con la disfunción sexual.¹⁴

El **PGAD** se ha descrito casi exclusivamente en mujeres. Se caracteriza por una excitación genital no deseada en ausencia de sensación de deseo sexual. A veces es dolorosa, puede durar horas o incluso días, y normalmente no remite después de un orgasmo. Las pacientes describen los síntomas como angustiantes e intrusivos. Se ha descrito durante el tratamiento con fluoxetina o tras suspender venlafaxina,¹⁵ sertralina, paroxetina,¹⁶ citalopram¹⁷ o fluvoxamina.¹⁸ Para el tratamiento de este trastorno se han utilizado antidepresivos como la clomipramina a dosis bajas.¹⁹

Se ha descrito también un cuadro similar, que se ha denominado **síndrome de los genitales inquietos** (*restless genital syndrome, RGS*). Cursa con malestar, dolor, entumecimiento, vibración, agitación o sensación de quemazón en la vagina, el periné, la pelvis, el pene y la región proximal de extremidades inferiores. Ha sido descrito ocasionalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El síndrome postfinasterida

La **finasterida** es un inhibidor de la 5 α -reductasa. Está autorizada en comprimidos de 5 mg (Proscar® y especialidades farmacéuticas genéricas, EFG) para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y en comprimidos de 1 mg (Propecia® y EFG) para la alopecia androgénica en hombres, con una eficacia modesta en ambas indicaciones.²⁰ La **dutasterida** también inhibe la 5 α -reductasa y ha mostrado una eficacia similar sobre los síntomas de la HBP.

En pacientes con HBP estos fármacos inducen pérdida del deseo y disfunción eréctil,²¹ con un riesgo similar para los dos.²² En ensayos clínicos en pacientes tratados con finasterida, se ha descrito impotencia (5-10%), trastorno de la eyaculación (3-5%) y disminución de la libido (6-7%). En algunos pacientes estos efectos adversos sexuales han sido persistentes,²³ incluso tras suspender el tratamiento.²⁴ El riesgo de estos efectos persistentes aumenta con la duración del tratamiento.²⁵

Desde hace 10 años, algunas agencias de medicamentos han informado de estos efectos: la sueca en 2008, la británica en 2009 y la FDA en 2012, que los incluyó en las fichas técnicas. La mayoría de las notificaciones eran de pacientes afectados.

Se ha propuesto el término **síndrome postfinasterida** para describir estos efectos adversos

persistentes, no sólo sobre la sexualidad, sino también **depresión, trastornos cognitivos, fatiga e ideación suicida**.¹⁴

Isotretinoína

Se han descrito efectos adversos sexuales, sobre todo disfunción eréctil y disminución del deseo, en pacientes tratados con retinoides,²⁶ como **isotretinoína**,²⁷ **etretinato**²⁸ y **acitretina**.²⁹ También se han notificado casos de disfunción sexual persistente tras la suspensión de un tratamiento con isotretinoína.³⁰

En 2017 la EMA incluyó una advertencia de posible disfunción eréctil y disminución del deseo en las fichas técnicas de los medicamentos con isotretinoína para administración oral.³¹ Se desconoce su incidencia. El posible mecanismo se ha relacionado con una reducción de las concentraciones plasmáticas de testosterona.³²

Fisiopatología

En la disfunción sexual observada en pacientes con síndrome postfinasterida i postISRS se han implicado tres neuromoduladores (dopamina, serotonina y esteroides neuroactivos), de manera que ambas entidades podrían compartir mecanismos comunes.

Los mecanismos implicados en la persistencia de los efectos adversos sexuales en los usuarios de **antidepresivos** son todavía casi desconocidos. Se han sugerido varias hipótesis. Una propone un origen central, que relaciona la actividad inhibitoria **serotoninérgica** sobre la liberación de **dopamina** mesolímbica relacionada con el comportamiento sexual. La dopamina facilita el deseo y el comportamiento sexual. La inhibición persistente de la recaptación de serotonina y la consiguiente elevación de sus niveles en la sinapsis producirían desensibilización de los autorreceptores serotoninérgicos, que induciría un aumento de la liberación de serotonina.¹¹ Por otro lado, más serotonina podría implicar más inhibición de la liberación de dopamina, con efectos adversos sobre la respuesta sexual. También se ha implicado la hiperprolactinemia que pueden producir los ISRS, o posibles anomalías del eje hipotálamo-hipofisogonadal en pacientes deprimidos que consumen ISRS.¹⁴

Aparte de estas consideraciones, el reto principal sobre este cuadro es entender los mecanismos de su persistencia.

Tratamiento

Dado que la disfunción sexual persistente por estos fármacos es todavía infraestimada, su

abordaje ha sido poco evaluado y no se dispone de un tratamiento eficaz. Se han probado sildenafil y vardenafil para la disfunción eréctil, y otros fármacos, como bupirona (agonista del receptor de la serotonina 5HT1), trazodona y mirtazapina (antagonistas de los receptores de la serotonina 5HT2 y 5HT3, respectivamente), pero no se les ha reconocido eficacia.¹⁰ Tampoco hay pruebas convincentes de la eficacia de la terapia cognitiva conductual, que ha sido útil en algunos pacientes.

Conclusión

Varios grupos de fármacos pueden afectar la sexualidad. Los antidepresivos pueden causar efectos adversos sexuales con mucha frecuencia, lo que puede tener un impacto negativo sobre el curso clínico del paciente. Neurolépticos, antihipertensivos y otros fármacos también

pueden causar efectos adversos frecuentes sobre diferentes aspectos de la sexualidad.

Datos recientes indican que antidepresivos, inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida, dutasterida) e isotretinoína pueden ser causa de efectos persistentes sobre la sexualidad, que pueden durar meses o años tras la suspensión del tratamiento: disminución del deseo, anestesia genital, dolor genital, disfunción eréctil, inhibición de la lubricación, problemas de eyaculación, anorgasmia, y también excitación genital en ausencia de deseo.

Antes de iniciar un tratamiento con alguno de estos fármacos, conviene informar de ello al paciente. Al mismo tiempo, hay que estar atento al posible papel del tratamiento farmacológico en pacientes con problemas de sexualidad de nueva aparición.

Bibliografía

1. Butll Farmacovigilància Catalunya 2015;13:9-11.
2. Serretti A Chiesa A. J Clin Psychopharmacol 2009;29:259-66.
3. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, et al. Drug Safety 2014;37:19-31.
4. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Actas Esp Psiquiatr 1999;27:23-34.
5. Conaglen HM, Conaglen JV. Aust Prescr 2013;36:42-45.
6. Adams DB, Gold AR, Burt AD. N Engl J Med 1978;299:1145-50.
7. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. J Med Genet 2000; 37: 489-97.
8. Macadams MR, White RH, Chipps BE. Ann Intern Med 1986;104:648-51.
9. Moreno-Perez O, Escoin C, Serna-Candel C, et al. AIDS 2010; 24: 255-64.
10. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Sex Med Rev 2018;6:29-34.
11. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Int J Risk Saf Med 2018; 29: 125-34.
12. Csoka AB, Bahrick A, Mehtonen OP. J Sex Med 2008;1:227-33.
13. Ekhart GC, van Puijenbroek EP. Tijdschr Psychiatr 2014;56:336-40.
14. Giatti S, Diviccaro S, Panzica G, Melcangi RC. Endocrine 2018; 17 d'abril.
15. Leiblum SR, Goldmeier D. J Sex Marital Ther 2008;34:150-59.
16. Eibye S, Jensen HM. Case Rep Psychiatry 2014;2014:529052.
17. de Magalhães FJ, Kumar MT. J Clin Psychopharmacol 2015;35:352-54.
18. arznei-telegramm 2018;3.
19. Yildirim EA, Hacioglu Yildirim M, Carpar E, Sarac I. J Psychosom Obstet Gynaecol 2017;38:260-67.
20. Rev Prescrire 2018;38:182.
21. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. J Sex Med 2014;11:1554-66.
22. Corona G, Tirabassi G, Santi D, et al. Andrology 2017;5:671-78.
23. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Pharmacotherapy 2015;35:687-95.
24. Guo M, Heran B, Flannigan R, Kezouh A, Etminan M. Pharmacotherapy 2016;36:1180-84.
25. Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, et al. PeerJ 2017;5:e3020.
26. Isotretinoin (Roaccutane): rare reports of erectile dysfunction and decreased libido. Drug Safety Update 2017;11:5-6.
27. Tirado Sánchez A, León Dorantes G. Actas Urol Esp 2005;29:974-76.
28. Reynolds OD. Arch Dermatol 1991;127:425-26.
29. Rossi M, Pellegrino M. Cases J 2009;2:210.
30. Hogan C, Le Noury J, Healy D, Mangin D. Int J Risk Saf Med 2014;26:109-16.
31. AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Isotretinoína. Setembre 2017.
32. Butll Farmacovigilància Catalunya 2018;16:5-6.

Director Joan-Ramon Laporte **Redactora jefe** Montserrat Bosch

Comité de redacción M Bosch, I Danés

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal

Maquetación C Figuerola

Fundació Institut Català de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.