

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, PSICOLOGÍA MÉDICA,
MEDICINA LEGAL E Hª DE LA CIENCIA**



TESIS DOCTORAL

**DETECCIÓN Y PATRONES DE INTERVENCIÓN EN LA
DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA AL USO DE
ANTIDEPRESIVOS**

JULIA CALAMA MARTÍN

2014

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, PSICOLOGÍA MÉDICA,
MEDICINA LEGAL E Hª DE LA CIENCIA**

Director: Prof. Dr. Ángel Luis Montejo González

Co-director: Prof. Dr. Ginés Llorca Ramón

Realizada por Dª Julia Calama Martín.

2014



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de
PSIQUIATRÍA, PSICOLOGÍA MÉDICA,
MEDICINA LEGAL e HISTORIA de la CIENCIA

Los Doctores D. Ginés Llorca Ramón, del Departamento de Psiquiatría, Psicología Médica, Medicina Legal e Historia de la Ciencia, de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Salamanca y D. Ángel Luis Montejo González, del Departamento de Enfermería, de la Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia, de la Universidad de Salamanca, como Directores de la Tesis Doctoral de D^a **JULIA CALAMA MARTÍN**, titulada “**DETECCIÓN Y PATRONES DE INTERVENCIÓN POR DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA AL USO DE ANTIDEPRESIVOS**”,

CERTIFICAN:

Que la Tesis titulada “**DETECCIÓN Y PATRONES DE INTERVENCIÓN POR DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA AL USO DE ANTIDEPRESIVOS**”, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Psiquiatría, Psicología Médica, Medicina Legal e Historia de la Ciencia, de la Universidad de Salamanca, por D^a **JULIA CALAMA MARTÍN** y que reúne los requisitos para que su autora pueda optar con ella al Título de Doctor en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Salamanca, por lo que autorizan la presentación y defensa de dicha Tesis Doctoral.

Y para que así conste se firma el presente certificado en Salamanca, a 25 de abril de 2014.

Los Directores de la Tesis,

Dr. D. Ginés Llorca Ramón

Dr. D. Ángel Luis Montejo González

“Para Pablo, mis padres y Elena”

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Ángel Luis Montejo González, psiquiatra del Hospital Universitario de Salamanca, profesor titular de Psiquiatría en la Universidad de Salamanca, coordinador de investigación de la Sociedad Castellano Leonesa de Psiquiatría, experto y máxima referencia en Sexualidad y Salud Mental, de cuya Asociación Española es creador y director científico, que ha hecho posible la elaboración de este trabajo, corrigiendo y brindándome su ayuda, con indicaciones, consejos y enorme experiencia, y me ha honrado con la dirección de esta tesis doctoral.

Al Profesor Dr. Ginés Llorca Ramón, Catedrático de Psiquiatría, director del Departamento de Psiquiatría, Psicología Médica, Medicina Legal e Historia de la Ciencia, miembro fundador de la sociedad de Psicooncología, académico de la Real Academia de Medicina de Salamanca, que con su enorme trayectoria docente, profesional e investigadora, me ha facilitado el desarrollo y lectura de esta tesis doctoral.

A la Asociación Española de Sexualidad y Salud Mental (AESexSAME) que promovió este estudio y a los laboratorios GSK que financiaron este proyecto y llevaron a cabo la recogida de cuestionarios.

A todos los profesionales y miembros del Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos, que participaron a nivel nacional, colaborando en la recogida de datos y facilitando una muestra final tan amplia.

A mis compañeros del Servicio de Psiquiatría-Psicología de Hospital, que con sus ánimos han hecho más fácil llegar a este momento.

-ÍNDICE-

	Págs.
I. INTRODUCCIÓN	8
1. INTERÉS DEL TEMA.....	8
2. DEPRESIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	11
2.1 Disfunción sexual en población general.....	11
2.2 Disfunción sexual en pacientes deprimidos.....	14
2.3 Evaluación de la función sexual.....	20
3. ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	25
3.1 Concepto y clasificación de la Disfunción Sexual.....	25
3.2 Etiología de Disfunción Sexual.....	31
3.3 Fisiopatología de Disfunción Sexual.....	34
3.4 Bases farmacológicas de disfunción sexual por antidepresivos.....	36
4. ANTIDEPRESIVOS Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	42
4.1 Grupos de Antidepresivos y disfunción sexual.....	45
4.1.1 Antidepresivos tricíclicos, IMAOS y DS.....	45
4.1.2 INSRS y DS.....	48
4.1.3 ISRNS (duales) y DS.....	49
4.1.4 ISRS y DS.....	57
4.1.5 ISRN y DS.....	62
4.1.6 Otros antidepresivos y DS.....	63
4.2 Fases de Respuesta Sexual afectadas por antidepresivos.....	75
4.2.1 Interés o deseo sexual.....	75
4.2.2 Fase de excitación y erección.....	76
4.2.3 Orgasmo y eyaculación.....	77
5. ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS PARA LA DS IATROGÉNICA.....	79
5.1 Utilizar antidepresivos con baja probabilidad de DS.....	79
5.2 Espera de remisión espontánea.....	80
5.3 Reducción de dosis o retirada del tratamiento.....	81
5.4 Adición de un “antídoto”.....	81
5.5 Interrupción por periodos cortos.....	87
5.6 Cambio de medicación antidepresiva.....	87
6. ESCALAS DE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	94
6.1 Instrumentos generales de DS.....	96
6.2 Instrumentos de DS en pacientes deprimidos.....	99
6.3 Instrumentos específicos de DS.....	103

	Págs.
II. JUSTIFICACIÓN	110
III. HIPÓTESIS	112
IV. OBJETIVOS	114
V. MATERIAL Y MÉTODO	116
1. SUJETOS DE ESTUDIO.....	116
1.1. Criterios de inclusión.....	116
1.2 Criterios de exclusión.....	116
1.3 Número de pacientes e investigadores principales.....	117
2. VARIABLES.....	118
2.1 Variable principal.....	118
2.2 Variables secundarias.....	118
3. RECOGIDA DE DATOS:.....	118
3.1 Entrevista única.....	118
3.2 Escalas de medida.....	119
3.2.1 Impresión Clínica Global (ICG).....	119
3.2.2 Cuestionario PRSexDQ- SALSEX.....	120
4. DISEÑO.....	125
5. TRATAMIENTO.....	125
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	126
6.1 Información al paciente.....	126
6.2 Confidencialidad.....	126
6.3 Consideraciones.....	126
7. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	127
7.1 Criterios de evaluación y tratamiento de los datos.....	127
7.2 Valoraciones del análisis estadístico.....	127

	Págs.
VI. RESULTADOS	130
VI. I <u>VARIABLES DESCRIPTIVAS</u>	130
1. EDAD.....	130
1.1 Edad por sexos en muestra global.....	131
1.2 Distribución de muestra por rangos de edad.....	132
1.3 Edad media por grupos de antidepresivos.....	134
2. SEXO.....	136
3. DIAGNÓSTICOS.....	137
3.1 Diagnósticos DSM-IV-TR.....	138
3.2 Diagnósticos agrupados.....	140
3.3 Diagnósticos por sexos.....	141
4. ESTADO CLÍNICO DE MUESTRA GLOBAL (ICG).....	143
5. TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO.....	145
5.1 Número de fármacos por paciente.....	145
5.2 Benzodiacepinas en muestra global.....	147
5.2.1 Benzodiacepinas por género.....	149
5.2.2 Benzodiacepinas por edades.....	150
5.3 Tratamientos antidepresivos.....	151
5.3.1 Tratamientos antidepresivos por grupos (según mecanismo de acción).....	151
5.3.2 Frecuencia de antidepresivos en muestra global.....	153
5.3.3 Dosis de tratamientos antidepresivos.....	156

	Págs.
VI. II. <u>VARIABLE PRINCIPAL</u> (Resultados de DISFUNCIÓN SEXUAL).....	157
1. FRECUENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	157
1.1 Disfunción sexual en muestra global.....	158
1.2 Disfunción sexual por sexos.....	159
1.3 Disfunción sexual por edades.....	160
1.4 Disfunción sexual por antidepresivos.....	161
1.5 DS por ítems en antidepresivos.....	163
1.6 DS por ítems en grupos de antidepresivos.....	165
2. INTENSIDAD DE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	169
2.1 Intensidad de disfunción sexual en muestra global.....	169
2.2 Intensidad de disfunción sexual por sexos.....	170
2.3 Intensidad de disfunción sexual por edades.....	172
2.4 Intensidad de disfunción sexual por antidepresivos.....	173
2.5 Intensidad de disfunción sexual por grupos de antidepresivos.....	175
2.6 Intensidades de DS en ítems según género.....	176
3. MEDIA DE PUNTUACIÓN ESCALA SALSEX.....	180
3.1 Medias de puntuación total de escala Salsex por sexos.....	180
3.2 Diferencias de medias entre grupos de antidepresivos.....	181
3.3 Diferencias de medias por sexo entre grupos de ATD.....	185
3.4 Diferencias de medias entre antidepresivos del mismo grupo.....	187
3.5 Diferencias de puntuación total Salsex por edades.....	193
4. DIFERENCIAS POR GÉNERO EN ÍTEMS DE DS.....	195
5. RIESGO DE PRESENTAR DS EN LOS ANTIDEPRESIVOS RESPECTO A AGOMELATINA (Odds Ratio).....	197
6. COMUNICACIÓN ESPONTÁNEA.....	199
6.1 Comunicación espontánea en muestra global.....	199
6.2 Comunicación espontánea por género.....	200
7. ACEPTACIÓN DE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	201
7.1 Aceptación de DS en muestra global.....	201
7.2 Aceptación de DS por género.....	202
7.3 Aceptación de DS por grupos de fármacos.....	203
7.4 Aceptación de DS por edades.....	205

	Págs.
8. RELACIÓN TIEMPO DE TRATAMIENTO Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	206
8.1 Tiempo de tratamiento en DS y no DS.....	206
8.2 Diferencias por sexo entre tiempo de tratamiento y DS.....	206
8.3 Correlación entre duración de tratamiento y DS global.....	208
9. RELACIÓN DOSIS DE TRATAMIENTO Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	209
9.1 Diferencias en dosis media de tratamiento en DS y no DS.....	209
9.2 Diferencias entre dosis media de tratamiento por sexos.....	209
9.3 Correlación dosis de tratamiento antidepressivo y DS global.....	210
9.4 Correlación dosis de tratamiento y DS por sexos.....	211
9.5 Correlación dosis de tratamiento y DS por antidepressivos.....	212
10. RELACIÓN BENZODIACEPINAS Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	213
10.1 Riesgo de DS con benzodiazepinas.....	213
10.2 Diferencias por ítems de DS con benzodiazepinas.....	215
11. RELACIÓN GRADO DE SEVERIDAD DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO Y DISFUNCIÓN SEXUAL.....	220
11.1 Grado de severidad (ICG) de Trastorno Psiquiátrico y DS.....	220
11.2 Diferencias de ICG en Trastorno Psiquiátrico y DS.....	223
11.3 Diferencias de ICG en grupos de antidepressivos.....	225
11.3.1 Diferencias de ICG entre ISRS y antidepressivos duales.....	227
12. INFLUENCIA DE VARIABLES EN DS.....	229
12.1 Modelo de regresión.....	229
12.2 Diferencias por género; en edad, benzodiazepinas e ICG.....	230
12.3 Diferencias entre ISRS y duales; en sexo, edad, benzodiazepinas e ICG	232
13. ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS ANTE DISFUNCIÓN SEXUAL.....	235
13.1 Estrategia 5. Sustitución por otro antidepressivo.....	238
13.2 Estrategia 6. Adición de un antídoto.....	240
VII. DISCUSIÓN.....	242
VIII. CONCLUSIONES.....	270

	Págs.
IX. BIBLIOGRAFÍA	274
X. ABREVIATURAS	296
XI. ANEXOS	298
Anexo 1. Escala PRSexDQ-SALSEX.....	299
Anexo 2. Informe comisión investigación.....	300
Anexo 3. Consentimiento informado.....	301
Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	302

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. INTERÉS DEL TEMA

La disfunción sexual (DS) es hoy en día un problema muy importante en los países occidentales, con gran número de causas, entre las que se encuentran factores psicosociales, enfermedades médicas generales, trastornos psiquiátricos y tratamientos psiquiátricos y no psiquiátricos. Se produce tanto en personas sanas, como en personas con depresión, aunque la prevalencia es mayor en personas con problemas emocionales que en controles sanos, siendo fuertemente relacionada al trastorno depresivo mayor y a las medicaciones antidepressivas. (Clayton A 2006, Montejo AL 2008)

La depresión supone una pérdida del interés general, con dificultad para experimentar experiencias placenteras, incluyendo el interés sexual (Baldwin DS, 1996). Sin embargo, existe el riesgo de sobrevalorar a la depresión como causa única de la disfunción sexual y de suponer por parte del clínico que no puede mejorar el bienestar del paciente, si éste no mejora de su depresión.

Aunque la depresión pueda explicar por sí misma un descenso del interés sexual, los pacientes suelen notificar empeoramientos claramente definidos desde el inicio del tratamiento antidepressivo. (Clayton A, 2007)

Los tratamientos con antidepressivos se requieren en muchas ocasiones como tratamiento a largo plazo o incluso de manera indefinida, pudiendo verse comprometida la calidad de vida del paciente y de su pareja, y conduciendo en numerosas ocasiones a un incumplimiento terapéutico (Montejo AL, 2006). El mayor problema derivado de la DS es el incumplimiento del tratamiento, ya que incrementa el riesgo de recaídas y provoca consecuencias sanitarias, económicas y sociales muy relevantes (Marshall EJ, 1971).

La DS provocada por antidepressivos es uno de los efectos adversos más frecuentes y duraderos asociados al tratamiento, (Bousoño 1999, Baldwin 1998) subestimado en las fichas técnicas, donde se establecen incidencias del 2 al 16%, muy inferiores a las

estimadas en la práctica real. (Montejo AL, 2001). Esto se debe a que se trata de incidencias de DS obtenidas de ensayos clínicos de registro, estudios de eficacia a corto plazo, resultando poco fiables, ya que las muestras están sesgadas, incluyendo pacientes no sexualmente activos o con problemas sexuales previos, y las evaluaciones abarcan cortos periodos de tiempo.

Existe un gran acuerdo en que la incidencia de la disfunción sexual secundaria al uso de antidepresivos es en gran medida subestimada por los clínicos, e infracomunicada a los mismos. Los pacientes que toman medicaciones antidepresivas, no suelen referir espontáneamente este problema en la práctica clínica, pero sí lo hacen en mayor medida cuando se les pregunta directamente sobre ello. (Clayton A, 2002 y 2006, Montejo AL 2001). De ahí la necesidad de emplear cuestionarios específicos.

En los últimos 10 años se ha observado un incremento muy importante de las publicaciones relacionadas con este tema, detectando un incremento en las cifras de disfunción sexual al utilizar cuestionarios específicos (SALSEX, Montejo 2001, ASEX McGauey 2001, CSFQ Clayton 2000), comparadas con las estimaciones iniciales obtenidas por comunicación espontánea de los pacientes. Los datos iniciales sobre incidencia de DS obtenidos de forma retrospectiva, presentaban grandes oscilaciones entre el 5% y el 75% dependiendo de la metodología de estudio.

Los tratamientos con antidepresivos, muchas veces son necesarios a largo plazo o incluso como tratamiento de mantenimiento crónico, empeorando la calidad de vida del paciente y su pareja. Esto conlleva en muchos casos al abandono del tratamiento, por lo que es necesario investigar directamente este problema en todos los pacientes que reciben antidepresivos. (Montejo AL, 2001)

Afortunadamente, poco a poco se va prestando mayor atención a la disfunción sexual provocada por fármacos antidepresivos, y se van adoptando diferentes enfoques para su manejo. Pero se necesita un mayor número de estudios donde se mida la efectividad de la intervención de forma más controlada.

Se han podido probar posibilidades de manejo de la disfunción sexual mediante la espera de la remisión espontánea, reducción de dosis, o bien cambio por otro fármaco con menor perfil de afectación de la función sexual (Zajecka JM 2001, Baldwin D 2003, Taylor JF 2005) o empleo de “antídotos” como sildenafil u otros.

Pretendemos sensibilizar a los médicos sobre la importancia de la vida sexual de los pacientes e introducir en la clínica cuestionarios específicos que pongan de manifiesto esta problemática para evitar abandonos del tratamiento y mejorar en lo posible la calidad de vida de los pacientes.

Se plantea por tanto que el clínico permanezca alerta ante la aparición de DS y que sepa manejar este efecto adverso para evitar así el posible abandono de la medicación, ya que lamentablemente no existe una formación homogénea ni estandarizada sobre sexualidad, por lo que su abordaje queda supeditado al interés de cada profesional, dejando la exploración del paciente casi siempre incompleta.

2. DEPRESION Y DISFUNCION SEXUAL

Las alteraciones de la función sexual son un problema frecuente en la población general, así como en aquellos individuos que padecen trastornos psiquiátricos y/o reciben tratamiento farmacológico. A pesar del impacto que estos trastornos puedan tener en las relaciones interpersonales y la calidad de vida, (Morokoff PJ, 1993, Fugl-Meyer AR, 1997), la investigación en esta área ha sido relativamente escasa y presenta limitaciones importantes.

El interés público y profesional por la disfunción sexual se ha desarrollado recientemente, quizá debido a los avances habidos tras la comprensión de los mecanismos neurovasculares de la respuesta sexual humana y el desarrollo de fármacos como el sildenafil, con eficacia demostrada en el tratamiento de algunos tipos de disfunción sexual (Laumann EO, 1999).

A continuación se revisan datos relevantes de la literatura médica sobre la prevalencia de la disfunción sexual en la población general, para posteriormente comentar la prevalencia de estos problemas en pacientes con depresión

2.1 DISFUNCION SEXUAL EN POBLACION GENERAL:

Los estudios epidemiológicos indican que la disfunción sexual es un problema común en la población general aunque los datos disponibles son escasos y poco fiables.

Establecer con precisión la prevalencia de la DS resulta complicado, debido a dos factores principalmente ya mencionados: 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;

Nathan reanalizó los hallazgos de 22 encuestas de población general realizadas entre 1929 y 1981, que incluían la encuesta Kinsey y el informe Hite, para evaluar prevalencia y distribución de las disfunciones sexuales definidas por el DSM- III (Nathan

SG, 1986). Los resultados reflejan un hecho constante a lo largo de la literatura médica: la prevalencia de disfunción sexual era más alta en mujeres que en varones. **Tabla I.**

<i>Categoría</i>	<i>Varones</i>	<i>Mujeres</i>
Inhibición de deseo sexual	1- 15 %	1-35%
Inhibición excitación sexual	10-20 %	Indeterminada
Inhibición orgasmo	5 %	5- 30 %
Eyacuación precoz	35 %	---

Tabla I.- Disfunción sexual en 22 encuestas en población general. (Nathan SG, 1986)

Los datos de la encuesta sobre la conducta sexual en EEUU, La Nacional Health and Social Life Survey (NHSLS), realizada en 1992 en 1410 varones y 1749 mujeres de 18- 59 años representativos de la población de este país, muestran globalmente una elevada prevalencia de disfunción sexual en la población general, más alta en mujeres (43%) que en varones (31%) (Laumann EO, 1999). En mujeres se encontró una prevalencia del 22% de disminución del deseo sexual y del 14% de problemas de excitación, mientras que en varones la disminución del deseo estaba presente en el 5%, la disfunción eréctil en el 5% y un 21 % tenían eyacuación precoz. **Tabla II.**

La NHSLS ofrece además un dato de gran interés, extensible a otras poblaciones como la depresiva: a pesar de que la disfunción sexual estaba altamente asociada con experiencias negativas en las relaciones sexuales y el bienestar general, sólo un 10 % y un 20% de los varones y mujeres con disfunción sexual respectivamente, buscaban ayuda médica para sus problemas sexuales.

Disfunción sexual por género

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

Tabla II. Lauman y cols, 1999

En otro estudio (Clogg CC, 1995) donde se evalúan las distintas formas clínicas de disfunción sexual durante un periodo de 12 meses y según el sexo, encuentran que en las mujeres las disfunciones sexuales más prevalentes son el deseo sexual disminuido (22%), los problemas de excitación sexual (14%) y la dispareunia (7%), mientras que en los hombres son la eyaculación precoz (21%), la disfunción eréctil (5%) y el deseo sexual disminuido (5%). Estos porcentajes indican que la disfunción sexual es un trastorno frecuente en la población general.

Los datos de una encuesta de carácter fundamentalmente periodístico, realizada en 1986 a 2500 personas de 14 años o más, mostraban que un 17,1% de las mujeres “nunca, o casi nunca” conseguían un orgasmo, un problema (eyaculación) que era mucho menos frecuente en varones (5,3%). En general, un 14% de las mujeres y un 13,5 % de los hombres decían haber tenido “algún tipo de problema sexual” (Malo de Molina, 1988). Más recientemente, en el estudio EDEM, un estudio transversal que incluyó 2476 varones de 14 comunidades autónomas, la prevalencia de disfunción eréctil estimada fue del 12,1% cuando era percibida por el paciente y el 18,95 si se determinaba mediante cuestionario. (Martín- Morales 2001) **Tabla III**

	Malo de Molina 1988	Ballester y Gil 1995	Hurtado 1996	Martín- Morales 2001
Varones				
Trastorno de libido				
Disfunción eréctil	2,4%**			18,9%
Trastorno de la eyaculación	5,3%			
Mujeres				
Trastorno de la libido		37%	45%	
Trastorno de la excitación		22%		
Trastorno orgásmico	17,1%	42%	21,25%	
Dispareunia		29%	11,25%***	

Tabla III. Disfunción sexual en la población general española.

*Datos de referencias (Malo de Molina 1988, Martín- Morales 2001, Carrasco MJ 2001)

**Encuesta a universitarios

***Incluye dispareunia y vaginismo

La literatura médica disponible sobre disfunción sexual tanto en población normal como en pacientes deprimidos, presenta numerosas limitaciones. Todo apunta a que los problemas en la función sexual en la población general son bastante frecuentes por lo que al evaluarlos en pacientes depresivos, estamos enfrentándonos a un importante “ruido de fondo”

2.2 DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES DEPRIMIDOS

La depresión se caracteriza por una pérdida del interés, de autoestima, reducción de la energía, e inhabilidad para experimentar placer (DSM IV, APA, 1994; Hamilton M, 1967) La irritabilidad y el aislamiento social que se producen, puede afectar la capacidad para iniciar y mantener relaciones cercanas interpersonales. Es posible que ese conjunto de síntomas produzcan dificultades en las relaciones sexuales (Baldwin DS, 1996) y, de hecho, se ha comprobado en varios estudios que los pacientes deprimidos presentan mayores niveles de disfunción sexual que los controles normales.

En el estudio de Cohortes de Zúrich (Angst J, 1998) destaca una prevalencia de problemas sexuales en pacientes deprimidos, con o sin tratamiento, de aproximadamente el doble que en individuos control (50% frente al 24%). Concretamente en este estudio, la prevalencia de cualquier problema sexual era de 63 % en los pacientes deprimidos tratados, frente al 45 % en los deprimidos no tratados. **Tabla IV.**

Entre disfunción sexual y depresión, aunque en muchos casos desconozcamos la relación de causalidad, parece existir una relación biunívoca; no sólo se ha observado, como describiremos más adelante, que la depresión se acompaña de disfunción sexual, sino que las personas con disfunción sexual pueden presentar con más frecuencia síntomas depresivos.

La enfermedad depresiva se asocia en mayor o menor medida con alteraciones de todas las fases del ciclo sexual: deseo, excitación/erección y orgasmo/ eyaculación. (Rico-Villademoros J, 2003). Sin embargo, es la alteración de la libido el hallazgo más reconocido y distintivo en el trastorno depresivo. Así en uno de los primeros trabajos de Cassidy WL, en 1957 encontraron una disminución de la libido en el 83 % de los varones y el 53% de las mujeres con enfermedad maniaco- depresiva.

También son frecuentes dificultades en la excitación, dando lugar a sequedad vaginal en mujeres y disfunción eréctil en hombres, así como ausencia o retraso del orgasmo. (Kennedy SH, 2009).

De manera similar, Beck AT en 1967 primero y Casper RG en 1985 con posterioridad, también hallaron una elevada frecuencia de pérdida de interés por el sexo en pacientes depresivos (61 y 72 % respectivamente) con respecto a controles. **Tabla IV**.

Aunque más elevadas que en el grupo control, cifras notablemente inferiores (alrededor de un 30%) de disminución de la libido fueron encontradas por Mathew y Weinman ML en 1982, en un estudio controlado (**Tabla VI**), y por Angst J (**Tabla IV y V**) en el estudio de cohortes de Zurich, si bien en este último la muestra estaba representada por individuos entre 28 y 35 años.

Categoría	Frecuencia		Autor, año
	Depresivos	Control	
Alteración del deseo			
- Disminución de la libido.	61%	27%	Beck, 1967
	31%	6%	Mathew, 1982
	72%	5%	Casper, 1985
	32%	17,9%	Angst, 1998
- Aumento de la libido	22%	0%	Mathew, 1982
	14,6%	5,2%	Angst, 1998
Alteración de la excitación			
- Impotencia	35%	0%	Mathew, 1982
Alteración de orgasmo/ eyaculación.			
- Eyaculación precoz.	38%	0%	Mathew, 1982
- Eyaculación retardada.	47%	6%	Mathew, 1982
- Anorgasmia (mujer)	34%	11%	Mathew, 1982
Otras			
- Disminución de función sexual.	63%	39% a	Cassidy, 1957
- Cualquier problema sexual.	45,1%	25,8%	Angst, 1998

Tabla IV. Disfunción sexual en pacientes depresivos en diferentes estudios con grupo control.

(a) En pacientes con enfermedad maniaco- depresiva

En un estudio no controlado de Kennedy M en 1999, comunicaron una frecuencia de disminución del deseo sexual superior al 40 % en varones y 50% en mujeres utilizando un cuestionario de función sexual, no obstante, los problemas relacionados con el orgasmo se presentaron en un porcentaje mucho más bajo (25%).

El estudio llevado a cabo por Bonierbale SH en el año 2003, presenta cifras de disfunción sexual en pacientes con diagnóstico de depresión mayor (con y sin tratamiento) en un 35 % si se contabilizan las comunicaciones espontáneas, y de hasta un 69 % si eran específicamente preguntados por el clínico sobre la cuestión. Este mismo estudio parece confirmar que el tratamiento con antidepresivos empeora este efecto, con cifras de mantenimiento de la DS del 71 % en pacientes tratados frente al 65 % de pacientes no tratados.

En España el estudio Disorder, un estudio transversal realizado en 1235 pacientes con trastorno depresivo mayor según criterios del DSM- IV, la frecuencia de alteración de la libido de acuerdo al ítem 14 de la escala de Hamilton para evaluación de la depresión fue del 87% (Ayuso JL, 1998). En general, parece que, excepto en mujeres mayores de 70 años, un cambio en la libido puede ser considerado un indicador de depresión (Kivela SL y Pakhala K, 1998)

Como ocurre con la población general, las alteraciones de la fase de excitación sexual en la mujer depresiva están muy poco estudiadas. En el estudio de Kennedy de 1999, entre un 50 % y un 40% de las mujeres presentaron disminución de la excitación y dificultades en la lubricación vaginal respectivamente.

En hombres la frecuencia de impotencia es relativamente elevada en estudios controlados (35% frente a 0 %) en estudio de Mathew RJ y Weinman ML de 1982) (**Tabla VI**), cifras también superiores a las ya mencionadas en la población general fueron encontradas por Woodruff en 1967 (23%).

Los estudios realizados con pruebas más objetivas como la tumescencia peneana nocturna, arrojan resultados similares: de un 25 a un 30 % de los varones con un episodio de depresión mayor presentan una disminución del tiempo de tumescencia y una reducción de las medidas de rigidez del pene (Thase ME, 1987 y 1988)

Finalmente, las alteraciones de la eyaculación en el hombre y del orgasmo en la mujer parecen ser también frecuentes en los pacientes depresivos. La frecuencia de eyaculación precoz y eyaculación retardada fueron muy similares y relativamente altas (alrededor del 40 %) en el estudio de Mathew y Weinman de 1982, con una mayor frecuencia del retraso en la eyaculación que de eyaculación precoz. (**Tabla VI**)

La anorgasmia oscila entre el 15% (Kennedy SH, 1999) y el 60% de las mujeres del estudio Disorder donde el 84,2% de las mujeres depresivas tenían escasa satisfacción con su capacidad para llegar al orgasmo. (Ayuso JL, 1998)

Estudio	Sujetos con depresión	Sujetos control	Problema investigado, método de valoración	Prevalencia en pacientes deprimidos %		Prevalencia en pacientes control %	
				Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Angst 1998	Selección aleatoria de 126 pacientes de una población con puntuación por encima del percentil 85 en SCL-90-R. Incluye a depresión mayor, distimia y depresión recurrente.	Selección aleatoria de 365 sujetos de una población con puntuación por debajo del percentil 85 en SCL-90-R.	Entrevista SPIKE. = - Aumento de la libido. - Disminución de la libido. - Disfunción sexual. - Cualquier problema sexual.	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
				23.3	8.8	6.9	1.7
				25.7	35.3	11.1	31.6
				11.1	25.7	6.9	18.0
				48.2	50.9	17.6	31.9
Tratados	Sin tratar	Combinados					
~14.0	14.6	5.2B					
~42.0	32.0	17.9C					
~32.0	13.1	10.7C					
~63.0	45.1	25.8C					
Kockott and Pfeiffer, 1996	58 pacientes ambulatorios estables con enfermedad maniaco-depresiva.	30 pacientes dermatológicos ambulatorios, emparejados por edad y sexo	La disfunción sexual de acuerdo con semi-entrevista estructurada para evaluar el comportamiento y función sexual.	36.2 B		13.3	
Nofzinger et al, 1993	40 pacientes ambulatorios con depresión sin tto con criterios de depresión del DSM-III y puntuación de 14 puntos o más en escala de Hamilton-D.	15 controles sanos sin antecedentes de vida psiquiátrica previa y puntuación actual de 4 pts o menos en la escala de 17 pts de Ham- D.	Función sexual evaluada con el cuestionario de Función Sexual y el inventario de función sexual Derogatis.	Mayor insatisfacción de la función sexual con el BSFQ A		No declarado.	

Tabla V. Estudios caso- control de disfunción sexual en depresión.

A: p<0.05; B: p<0.01; C: p<0.001

Adaptada y traducida de Baldwin DS. EODS 2004; 3: 457-470.

Estudio	Sujetos con depresión	Sujetos control	Problema investigado, método de valoración	Prevalencia en pacientes deprimidos %	Prevalencia en pacientes control %
Kivelä and Pahkala,1988	Muestra de comunidad de 264 sujetos (91 hombres y 173 mujeres) mayores de 60 años, identificados por respuestas a lista de control de síntomas y resultados de 40 ptos o mas en ZSDS, sujetos a nueva entrevista.	Muestra de comunidad de 330 sujetos (138 hombres y 192 mujeres) emparejados por edad.	- Pérdida de libido , medida con entrevista clínica.	Hombres 20 C	Mujeres 53,0
Reynolds et al, 1988	42 pacientes ambulatorios varones deprimidos con criterios del DSM-III para depresión mayor y puntuación de 14 o mas ptos en escala de 17 item- HAM-D.	37 varones controles sin historia psiquiátrica previa o diagnóstico psiquiátrico actual.	Disfunción sexual medida con breve cuestionario de funcionamiento o sexual.	-Pensamientos sexuales A. -Actividad sexual C. -Placer sexual C. -Satisfacción C. -Erecciones matutinas C.	No valorado.
Casper et al, 1985	132 pacientes deprimidos (85 unipolares y 47 bipolares) que reúnen criterios diagnósticos para los tnos afectivos principales.	80 controles emparejados por edad y género sin diagnóstico previo de tnos afectivos.	Pérdida de interés sexual (derivado de puntuaciones en ítem 14 de escala HMA-D, 32 de VIBES, 5 de HSCL y 230 de SADS-C)	Total 72.7 C	5
Mathew and Weinman, 1982	51 pacientes sin tto (35 mujeres, 16 hombres) con criterio Feighner para los Trastornos afectivos primarios.	51 controles con salud, emparejados por edad y género.	- Pérdida de libido. - Libido excesiva - Impotencia. - Eyacuación precoz. - Retraso en eyacuación. - Anorgasmia.	31 A 22 A 35 38 47 34	6 0 0 0 6 11

Tabla VI. Estudios caso- control de disfunción sexual en depresión.

A: $p < 0.05$; B: $p < 0.01$; C: $p < 0.001$

Adaptada y traucida de Baldwin DS. EODS 2004; 3: 457-470

En la literatura médica existen muy pocos estudios controlados, y en el caso de los estudios con pacientes depresivos, en varios de ellos el grupo control está compuesto por individuos con otras enfermedades.

Son muy pocos los estudios que utilizan una herramienta validada para la evaluación de la disfunción sexual y esto comporta, entre otros, que en la mayoría de los estudios disponibles no se evalúan de forma completa las diversas fases del ciclo sexual; en este sentido llama la atención la escasez de datos sobre alteraciones de la excitación en mujeres. Con algunas excepciones el tamaño muestral de los estudios es escaso. Todo ello junto a las distintas metodologías utilizadas puede explicar la gran diferencia de resultados de unos estudios a otros.

Es necesaria una mayor y mejor investigación de este aspecto de la enfermedad depresiva y una mayor atención por parte de los profesionales a un problema que es expresado por el paciente en muy pocas ocasiones.

2.3 EVALUACIÓN DE FUNCIÓN SEXUAL:

Debido a que los problemas sexuales son síntomas frecuentes presentes en la depresión y también pueden aparecer como consecuencia del tratamiento antidepresivo, la función y satisfacción sexual son aspectos primordiales a tener en cuenta durante el tratamiento farmacológico.

El objetivo del tratamiento del trastorno depresivo con un fármaco antidepresivo es lograr la recuperación sintomática completa con los mínimos efectos secundarios, incluidas la función y satisfacción sexual. No alcanzar estos objetivos puede tener graves consecuencias, como una recuperación inadecuada, un deterioro en la calidad de vida, una falta de seguimiento del tratamiento y por tanto una recaída.

Antes de instaurar un tratamiento antidepresivo, el médico debe obtener la mayor información posible sobre la función y satisfacción sexual que el paciente presenta en ese momento. La función sexual debe evaluarse como un síntoma más de la enfermedad, así como tener en cuenta todos los posibles factores de confusión que pueden influir en su vida sexual.

Una adecuada investigación sobre el funcionamiento sexual en este primer contacto proporciona una información esencial. Gitlin MJ, en 1994, sugirió evaluar sobre seis áreas como parte de la evaluación basal en los pacientes con depresión. **Tabla VII.**

<ol style="list-style-type: none">1. Pretratamiento y si es posible, funcionamiento sexual premórbido.2. Trastornos psiquiátricos comórbidos y abuso de sustancias (incluyendo tabaco)3. Enfermedades médicas.4. Todos los medicamentos concurrentes, incluidos los medicamentos de venta libre (por ejemplo, cimetidina se asocia con la disfunción sexual)5. Funcionamiento sexual durante el episodio depresivo pero antes del inicio del tratamiento antidepresivo.6. El contexto interpersonal de la disfunción sexual (problemática de pareja...)

Tabla VII. Elementos de evaluación de la actividad sexual durante la evaluación basal de los pacientes con depresión. Gitlin MJ, 1994.

A pesar de tener claras las áreas de evaluación y los objetivos de la misma, a la hora de llevarla a la práctica, los clínicos nos encontramos con que esta parcela de la psicofisiología presenta unas peculiaridades que hacen que la evaluación de la función sexual sea hasta cierto punto problemática, especialmente a la hora de obtener información. A este respecto A. Clayton en 1998, identifica tres fuentes que pueden dificultar la obtención de información: el propio paciente, el clínico y el instrumento de evaluación. **(Tabla VIII)**

Fuente	Factores
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Vergüenza, miedo, ignorancia - Ajuste psicosexual premórbido - Falta de interés o colaboración - Sexo del paciente - Comorbilidad con trastornos del eje I y/o II - Otros factores (estrés, cambios en relación Inter.) - Efectos de enfermedad (pensamientos negativos, pérdida de placer, descenso de la libido)
<ul style="list-style-type: none"> • Clínico 	<ul style="list-style-type: none"> - Incomodidad con el tema - No realizar preguntas específicas para cada fase. - Déficit de información (ajuste psicosexual a lo largo de la vida, disfunción sexual en las enfermedades mentales, efectos de la medicación, enfermedades médicas comórbidas) - Efectos interpersonales (prejuicios relacionados con edad, diferencia de edad entre clínico y paciente, temor a interpretaciones erróneas: seducción, inmoralidad...)
<ul style="list-style-type: none"> • Instrumento 	<ul style="list-style-type: none"> - Entrevista personal - Brevedad - No intruso - Evaluación específica para cada fase - Percepción del paciente - Función sexual premórbida - Efectos de la medicación y de la enfermedad

Tabla. VIII Factores que dificultan la obtención de información en la evaluación de la función sexual. (Clayton A, 1998)

Al inicio del tratamiento debe informarse a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios al tratamiento, incluidos los problemas sexuales. Esto facilitará al paciente la comunicación de cualquier dificultad sexual y al clínico le proporciona un mejor conocimiento de los problemas sexuales desde el inicio del tratamiento. El médico debe intentar definir qué parte del ciclo sexual está alterada, el deseo (libido), la excitación y/o

el orgasmo. También es importante considerar cómo se afectan secundariamente otros aspectos de la función sexual (p. ej; la incapacidad para alcanzar el orgasmo puede producir disminución del deseo)

La detección de la disfunción sexual puede verse influida por muchos factores. En primer lugar el método con el que se obtiene la información puede ser variable. **Tabla IX.**

En un estudio abierto y prospectivo con pacientes deprimidos ambulatorios la incidencia de quejas espontáneas de disfunción sexual fue de un 14% y estas quejas aumentaron a un 58% cuando estos mismos pacientes fueron directamente interrogados sobre el tema (Montejo AL, 1997). En los resultados del año 2001, de este mismo grupo de investigación, ya con una muestra de 1022 pacientes, de todos los pacientes que presentaban algún tipo de disfunción sexual, sólo el 20.2% de los pacientes la refirieron espontáneamente. El restante 79.8% hubiera quedado sin diagnosticar de no haber utilizado un cuestionario estandarizado. (Montejo AL, 2001) Por tanto, es importante obtener una buena información para poder detectar todos los casos. **Figura 1.**

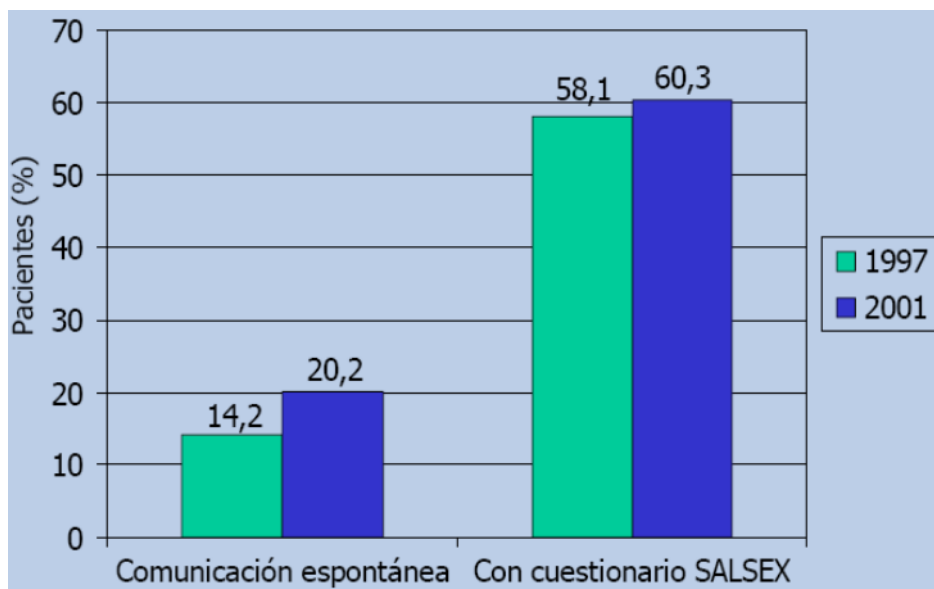


Figura 1. Detección de DS con y sin cuestionario estandarizado.

Montejo y cols. *J Sex Marital Ther* (1997), Montejo y cols. *J Clin Psychiatry* (2001)

Se deben también tener en cuenta los factores culturales y sociales. Por ejemplo, las expectativas del sujeto respecto a su propia actividad sexual o el deseo. La facilidad de tratar estos temas con su médico puede variar de acuerdo a las diferentes culturas.

Los estudios realizados en los Estados Unidos muestran tasas más altas de disfunción sexual que los realizados en Suiza (Angst J, 1998). Desgraciadamente, estos estudios no usaron definiciones estandarizadas para la disfunción sexual, por lo tanto es imposible establecer si esta diferencia es debido a factores metodológicos o a factores culturales entre la población norteamericana y europea.

Por el momento, la influencia de factores culturales y sociales en la disfunción sexual está poco estudiada y dificulta la valoración exacta de la verdadera incidencia de disfunción sexual y también de la causada por fármacos.

- Culturales
- Individuales (Edad, sexo, estado civil etc...)
- Metodológicos
Queja espontánea 14%
Pregunta directa 58% (PRSexDQ)

Tabla IX. Factores implicados en la detección de la D.S. Montejo y cols., 1997

3. ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGÍA DE DISFUNCIÓN SEXUAL

3.1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA DS

El término disfunción sexual describe una alteración en el deseo sexual y en los cambios psicofisiológicos que caracterizan a la respuesta normal del ciclo sexual y causan una angustia y dificultad interpersonal marcadas en la persona. (Baldwin DS, 2004).

Es un concepto complejo, e incluye diversas condiciones: el deseo sexual inhibido o disminuido, la excitación sexual disminuida, la inhibición del orgasmo en mujeres, la eyaculación retardada, precoz o ausente en hombres y las relaciones sexuales dolorosas.

Cada una de las disfunciones sexuales se clasifica según:

- Etiología
 - Funcional o de origen psíquico: cuando no se encuentre una causa orgánica que la justifique
 - Orgánica
- Momento de aparición:
 - Primaria: ha estado presente desde el inicio de la actividad sexual del sujeto
 - Secundaria: ha habido un período previo de funcionamiento normal
- Contexto en el que se manifiesta
 - Situacional: sólo se presenta en determinadas situaciones (con una determinada pareja, en determinadas condiciones, etc...)
 - Global o generalizada: ocurre siempre independientemente del contexto o situación sexual

La respuesta humana sexual fue estudiada en 1966 por el ginecólogo William Masters y la trabajadora social Virginia Johnson (conocidos popularmente por sus dos apellidos juntos: Masters y Johnson), quienes diferenciaron cuatro fases de la respuesta sexual, tanto para hombres como para mujeres estableciendo el modelo clásico de Masters y Johnson. (Masters W, Johnson V, 1966) Las cuatro fases de la respuesta sexual fueron conjuntadas posteriormente en dos básicas: excitación y orgasmo, en lo que se conoció como “la respuesta bifásica”. Posteriormente Kaplan propuso que se debería de 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 y 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)

El modelo clásico continúa resultando operativo y válido para estudiar las disfunciones. Los trastornos de la respuesta sexual pueden ocurrir en una o más de estas fases (**Figura 2**). Las cuatro fases en las que se divide el ciclo tendrían características diferentes en el hombre y en la mujer:

- **Fase I, excitación:** Se desencadena por estimulación psicológica (fantasía) o fisiológica (caricias, besos). Puede durar minutos u horas. Sus características son: a) Hombre: erección del pene. b) Mujer: lubricación vaginal y turgencia del clítoris.
- **Fase II, meseta:** Puede durar de treinta segundos a varios minutos y sus características son: a) Hombre: aumento del tamaño del pene y glande, aumento del tamaño testicular; emisión de líquido mucoide. b) Mujer: contracción del tercio externo de la vagina; elevación del clítoris y retracción tras la sínfisis pubiana; aumento del tamaño de las mamas; edematización de labios mayores, cambio en la coloración de los labios menores. c) En ambos: contracciones musculares, elevación de la tensión arterial, taquicardia y aumento de la frecuencia respiratoria.
- **Fase III, orgasmo:** Percepción subjetiva de máxima reactividad a los estímulos sexuales, seguida de un breve período de liberación de la vasoconstricción y miotonía. Sus características son: a) Hombre: inevitabilidad eyaculatoria y emisión de semen; cuatro o cinco espasmos rítmicos de próstata, vesículas seminales y uretra a intervalos de 0,8 segundos; contracciones de distintos órganos. b) Mujer: contracciones de la plataforma vaginal; contracciones del útero, desde el fondo hasta el cuello. c) En ambos: contracciones involuntarias del esfínter interno y externo del ano.

- **Fase IV, resolución:** Vaciamiento sanguíneo de los genitales (detumescencia) que inicia el retorno del organismo hacia el estado de reposo. Sus características son: a) Hombre: detumescencia total en cinco a diez minutos; si no hay orgasmo, la detumescencia se prolonga de seis a ocho horas. b) Mujer: detumescencia del clítoris en cinco a diez minutos; si no hay orgasmo, ingurgitación que dura horas, recuperación del tamaño de los labios mayores; vuelta a la coloración normal en los labios menores.

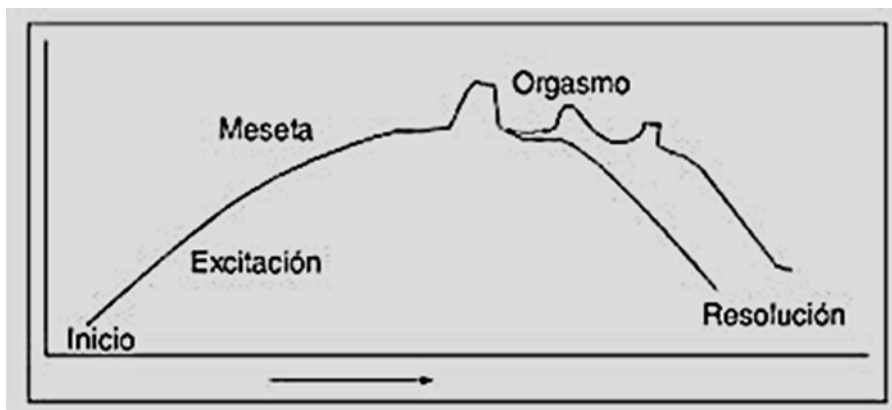


Figura 2. Fases de la respuesta sexual por Masters y Johnson, 1966.

Según la fase del ciclo de la respuesta sexual que se vea afectada, las disfunciones son (Kaplan, H. L., Sadock, B. J., 1990) **Tabla X.**

- En la Fase I: disminución de la libido; hipersexualidad; fallos en la erección, vaginismo. Pérdida de lubricación vaginal.
- En la Fase II: imposibilidad de completar la erección; eyaculación precoz; contracciones dolorosas vaginales, dispareunia.
- En la Fase III: eyaculación retardada o retrógrada; incapacidad para eyacular; anorgasmia. Orgasmo retardado; orgasmos dolorosos.
- En la fase IV: erección u orgasmos mantenidos; imposibilidad de detumescencia.
- Otros: priapismo; orgasmos espontáneos.

No obstante, actualmente puede afirmarse que tanto a partir de las aportaciones de Marsters y Johnson y posteriormente de Kaplan (1974), existe consenso acerca de que las fases del ciclo de la respuesta sexual son las siguientes: (Mass M, 2000, Clayton 2000):

1. **Fase de deseo:** propensión a realizar actos sexuales y obtener gratificación de ellos, se genera en el cerebro e incluye fenómenos afectivos y cognitivos; parece claramente influenciado por los valores de hormonas sexuales, en particular los andrógenos; asimismo, se han identificado varios neurotransmisores que influyen en este estado y que pueden ser interferidos por diversos tratamientos farmacológicos.
2. **Fase de excitación:** se caracteriza por el aumento considerable de aporte sanguíneo a la pelvis y la región genital, debido a la vasodilatación de los órganos que contienen. En el varón se traduce en la erección del pene y aumento de secreciones del tracto genital, como la prostática; en la mujer da lugar a la erección del clítoris y la vasocongestión del suelo de la pelvis, con aumento y dilatación de la vulva y lubricación vaginal.
3. **Fase de orgasmo:** se caracteriza por contracciones intermitentes tanto de la musculatura lisa de los órganos genitales como de la esquelética. En el varón se manifiesta con la contracción del conducto deferente, enviándose los espermatozoides allí almacenados en la uretra, y de las vesículas seminales y la próstata, que vierten su contenido en ésta. En la mujer pueden presentarse contracciones uterinas; la contracción rítmica de los músculos estriados del suelo de la pelvis, en el varón propulsa el líquido seminal a lo largo de la uretra, mientras que en la mujer hace estrecharse intermitentemente las paredes vaginales; el esfínter anal se contrae también de modo intermitente en ambos sexos.

Ciclo de respuesta sexual	DSMIII-R y IV	CIE-10
Fase I	- Deseo sexual inhibido - T. por aversión al sexo	- Ausencia o pérdida de deseo sexual - Rechazo sexual - Impulso sexual excesivo
Fase II	- T. de excitación sexual en la mujer - Vaginismo - Dispareunia	- Fracaso de respuesta genital (impotencia, t de erección, t de estímulo sexual) - Vaginismo no orgánico - Dispareunia no orgánica
Fase III-IV	- Disfunción orgásmica fem - Disfunc orgásmica masc - Eyaculación precoz - Dispareunia	- Disfunc orgásmica (inhibic orgasmo anorgasmia) - Eyaculación precoz

Tabla X. Clasificación de las disfunciones en diferentes fases de Ciclo Sexual.

Merino MJ, 1995

La CIE- 10 (**World Health Organisation, 1992**) utiliza el término “disfunción sexual” para abarcar a las situaciones en las que un individuo es incapaz de participar en una relación sexual como desearía.

El DSMIV (**American Psychiatric Assosiation, 1994**) utiliza un esquema de clasificación general en términos similares. (**Tabla XI**)

- Trastornos del deseo sexual:
 - F. 52.0 Deseo sexual hipoactivo
 - F. 52.10 Trastorno por aversión al sexo
- Trastornos de la excitación:
 - F. 52.2 Trastorno de la excitación sexual en la mujer
 - F. 52.2 Trastorno de la erección en el hombre
- Trastornos orgásmicos:
 - F. 52.3 Trastorno orgásmico femenino
 - F. 52.3 Trastorno orgásmico masculino
 - F. 52.4 Eyaculación precoz

- Trastornos sexuales por dolor:
F.52.6 Dispareunia (no debida a enfermedad médica)
F. 52.5 Vaginismo (no debido a enfermedad médica)
- Trastorno sexual debido a enfermedad médica
- Trastorno sexual inducido por sustancias
- Disfunción sexual no especificada.

La clasificación del DSM III-R incluye las disfunciones sexuales dentro del capítulo de los trastornos sexuales (American Psychiatric Association 1987) como ya se hiciera en el DSM III, a diferencia de las clasificaciones anteriores de DSM I y II que las incluían dentro del gran grupo de los trastornos psicofisiológicos genitourinarios.

En el DSM IV la clasificación American Psychiatric Association, DSM IV, 1994 de las disfunciones es similar a la de su predecesor, pero incluye las disfunciones sexuales inducidas por el uso de sustancias, incluidas en éstas las medicaciones (antihipertensivos, antihistamínicos, antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos, antiepilépticos). La **tabla XI** compara las clasificaciones del DSM IV y la CIE 10 (OMS, 1992).

DSM- IV	CIE- 10
Trastornos del deseo sexual (TDS)	
Deseo sexual Hipoactivo Trastorno por aversión al sexo	Ausencia o pérdida del deseo sexual Rechazo sexual y ausencia de placer sexual
Trastornos de la excitación sexual (TES)	
Trastorno de la excitación sexual Trastorno de la erección	Fracaso de la lubricación Disfunción eréctil.
Trastornos orgásmicos (TO)	
Trastorno orgásmico Eyaculación precoz	Disfunción orgásmica Eyaculación precoz
Trastornos sexuales por dolor (TSD)	
Dispareunia Vaginismo	Dispareunia Vaginismo

Tabla XI. Clasificación de disfunciones en DSM IV y CIE- 10.

El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluiría la correcta combinación de factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales, que están coordinados por centros en el hipotálamo, en el sistema límbico y en la corteza cerebral. Hoy en día se acepta que gran número de neurotransmisores influyen en la función sexual humana y se han intentado describir los mecanismos de acción. Entre los neurotransmisores que se describen están la dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA, oxitocina, vasopresina, angiotensina II...etc. entre otros. (Baldwin DS, 1997).

3.2 ETIOLOGÍA DE DISFUNCIÓN SEXUAL

Entre las posibles causas de disfunción sexual se incluyen tanto factores psicológicos (por ejemplo, relaciones interpersonales insatisfactorias, enfermedades psiquiátricas) y físicos (por ejemplo, en los hombres, los trastornos circulatorios pueden causar disfunción eréctil). **Tabla XII.**

<p><u>Fisiológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Otras condiciones psiquiátricas (ej: ansiedad) - Otras condiciones medicas - Cambios hormonales (estrógenos en mujeres, testosterona en ambos sexos) <p><u>Farmacológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prescripciones farmacológicas (ej. Antidepresivos, antihipertensivos...) - Sustancias químicas o medicaciones sin receta (alcohol, opiáceos) <p><u>Psicológicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas de relación - Estrés, frustración - Relativos a temor a embarazo o enfermedades de transmisión sexual
--

Tabla XII. Causas de disfunción sexual (Nurnberg HG, 2001)

Durante los últimos años el interés en la disfunción sexual ha ido en aumento, ya que los problemas sexuales han dejado de ser un tema tabú. En las sociedades occidentales las imágenes sexuales son ampliamente utilizadas en anuncios publicitarios, lo que ha aumentado tanto en los hombres como en las mujeres la presión para alcanzar una vida sexual idealizada (probablemente irreal).

La introducción del sildenafil en 1997, primer tratamiento por vía oral para la disfunción eréctil, ha hecho que la visión general de la población se modifique y que la disfunción sexual pase a tratarse como un problema médico, con el consiguiente aumento de consultas a los profesionales del tema. Por otro lado, también existe un aumento en la preocupación concerniente a la disfunción sexual secundaria a algunos fármacos, entre los que destacan los antidepresivos.

Un gran número de fármacos psicotrópicos como antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, narcóticos (Clayton A, 2006) así como de tratamientos no psicotrópicos como antihipertensivos, hipolipemiantes, betabloqueantes...etc, pueden provocar disfunción sexual. (**Tabla XIII**). El abuso de alcohol y drogas, los cambios psicosociales y situacionales también son factores a tener en cuenta en las alteraciones de la función sexual.

<ul style="list-style-type: none">• Antihipertensivos: tiazidas, clonidina, metildopa, IECA, β-bloqueantes• Antipsicóticos, antidepresivos: antidepresivos tricíclicos, ISRS, IMAO, IRNS.• Anticolinérgicos• Hormonas: estrógenos, progestágenos• Otros: anti H2-cimetidina, digital, opiáceos, hipolipidemiantes
--

Tabla XIII. Medicación que interfiere en la función sexual.

Montejo y Grupo de Trabajo para el Estudio de Disfunciones Sexuales (2001).

El terapeuta sexual se encuentra con gran frecuencia con pacientes tratados o politratados con fármacos, y/o consumidores de sustancias de abuso, principios que habitualmente alteran una o más fases del ciclo de la respuesta sexual humana (RSH). Estos efectos secundarios no son siempre recogidos o, en todo caso aparecen con insuficiente detalle, en el Vademécum general.

En un trabajo realizado por Jon Mir, médico de familia español, llamado “Vademécum de efectos antisexuales de fármacos y drogas”, se describen más de 200 principios activos que pueden alterar la respuesta sexual humana. La finalidad de este

trabajo es facilitar e incrementar la detección de disfunciones de la esfera sexual secundarias a fármacos y drogas en la práctica diaria, por parte de los profesionales de la salud en general, y más en particular, del Médico de Atención Primaria, Psiquiatra, Psicólogo y, obviamente, del especialista en Sexología.

Entre la larga lista de fármacos descrita en este trabajo, psicotrópicos y no psicotrópicos, destacamos una lista realizada con los psicofármacos que se describen en el trabajo y su repercusión en las diferentes etapas de la respuesta sexual. **Tabla XIV**

	DESEO	EXCITACIÓN	ORGASMO
Alprazolam	-	-	-
Bromazepam	+	-	-
Bupropion	+	-	-
Citalopram	+	+	+
Clobazam	+	-	+
Clomipramina	+	+	+
Clonacepam	-	+	+
Clorazepato dipot.	+	-	+
Clordiacepóxido	+	-	+
Clorpromacina	+	+	+
Clotiazepam	+	-	-
Clozapina	-	-	+
Diacepam	+	-	+
Disulfiram	-	+	+
Flufenazina	+	+	-
Flunitracepam	+	+	-
Fluoxetina	+	+	+
Fluvoxamina	+	+	+
Haloperidol	+	+	+
Imipramina	+	+	+
Litio	+	+	-
Loracepam	-	-	-
Lormetazepam	+	-	-
Maprotilina	+	+	+
Metadona	+	+	+

Oxacepam	+	-	-
Paliperidona	+	+	+
Pimozida	+	+	+
Risperidona	+	+	+
Sertralina	+	+	+
Tiaprida	-	+	-
Trazodona	+	+	+
Trifluoperazina	-	-	+
Venlafaxina	-	-	+

Tabla XIV. Adaptado de Jon Mir, “Vademécum de efectos antisexuales de fármacos y drogas”,
 +: descritos en ambos sexos. - : no hay alteraciones sexuales descritas

3.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL:

Los estrógenos, la testosterona y la progesterona son básicos en el adecuado funcionamiento del ciclo sexual, ya que la testosterona está implicada en el inicio de la actividad sexual (el deseo y la puesta en marcha), mientras que los estrógenos desempeñan un papel modulador de permisividad fisiológica en las mujeres.

La progesterona ocupa su función en la receptividad de la mujer para la relación sexual. Los desequilibrios que aparecen con frecuencia en mujeres menopáusicas y los posibles cambios en estas hormonas provocados por antidepresivos y otros psicofármacos desempeñan sin duda un papel importante en el deterioro de la función sexual. **Figura. 3.**

La dopamina facilita la función sexual en el sistema nervioso central en animales de experimentación y en humanos, especialmente mediada por el sistema mesolímbico. (Baldezarani RJ, 1990)

Por el contrario, la serotonina actúa como un frenador del impulso e inhibe el deseo sexual (a nivel central) así como la eyaculación y el orgasmo, mediada por los receptores postsinápticos 5HT2 (a nivel periférico) (Remy L, 1986). Los ISRS, al estimular estos receptores, originan retraso de diferente intensidad en el orgasmo y la eyaculación.

La noradrenalina interviene en el inicio y el mantenimiento de la actividad sexual y su equilibrio con el sistema colinérgico es responsable de la capacidad de erección. Los fármacos con potente acción anticolinérgica y/o bloqueadora de los receptores alfa-1 (como algunos antidepresivos y antipsicóticos) alteran el proceso de excitación sexual (Sorscher SM, 1986)

El óxido nítrico es un mediador muy importante en el proceso de la erección (Naylor AM, 1998 y Sussman N, 1998). Las sustancias que estimulan la liberación de óxido nítrico (sildenafil, vardenafilo y tadalafilo) resultan una alternativa en el tratamiento de las disfunciones eréctiles secundarias a psicofármacos

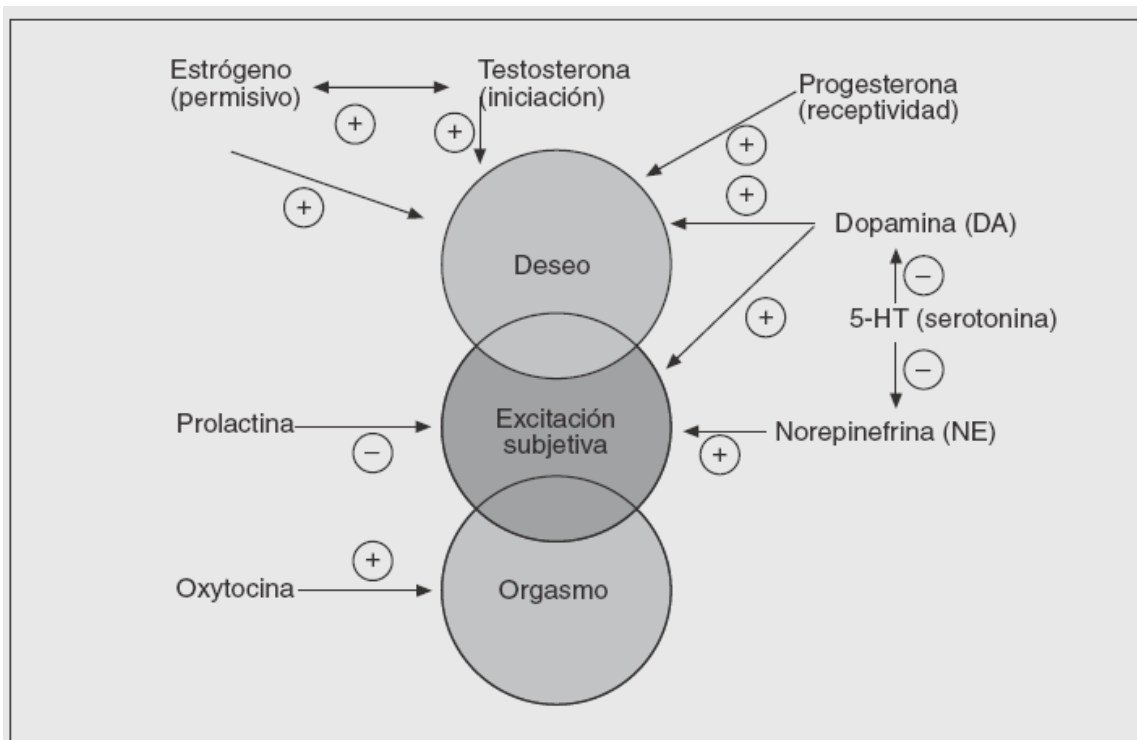


Figura 3. Regulación central de la función sexual.

Clayton AH, 2003 (Psychiatrics Clinics of North- America, 2003; 26; 673

3.4 BASES FARMACOLÓGICAS DE DISFUNCIÓN SEXUAL POR ANTIDEPRESIVOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Para determinar una estrategia en el manejo de los efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual se requiere una comprensión básica de los aspectos fisiológicos del ciclo sexual normal y del impacto de los antidepresivos en el mismo.

El efecto de los antidepresivos sobre la libido resulta de la acción de múltiples factores que afectan a distintas áreas del sistema nervioso central asociadas con el interés sexual. Una de estas áreas es el sistema mesolímbico que junto a la dopamina han sido implicados en el interés sexual. La inhibición potente y selectiva de la recaptación de serotonina, que se logra con algunos antidepresivos, se ha visto que reduce la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico a través de los receptores de serotonina 5-HT₂. Esto podría explicar que los antidepresivos que antagonizan al receptor 5-HT₂ (nefazodona) o los que no actúan mediante el sistema de recaptación de serotonina (bupropion) presenten una baja incidencia de disfunción sexual. El aumento de la prolactina que se ha asociado a muchos antidepresivos (ISRS) produce como efecto secundario en el sistema nervioso central una disminución de la libido. El efecto de los antidepresivos sobre la excitación y/o el orgasmo se asocia frecuentemente a la disminución de la libido mantenida en el tiempo, por lo tanto debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que inicialmente se quejan de estas dificultades (por ejemplo, erección o lubricación vaginal). Por otro lado, las alteraciones en las fases más tardías del ciclo sexual pueden afectar indirectamente la libido.

La excitación sexual en hombres incluye la capacidad para alcanzar y mantener una erección, y en mujeres el agrandamiento del clítoris y la lubricación vaginal durante la estimulación sexual. La excitación sexual está mediada por el sistema nervioso central y periférico. A nivel central, el sistema mesolímbico, que está regulado de manera parcial por la dopamina (placer/recompensa), puede verse alterado por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como se ha mencionado antes. La dopamina ha sido sugerida como un importante neurotransmisor necesario para mantener el interés sexual en esta área mesolímbica. (Segraves RT, 1989 y Baldessarini RJ, 1990)

A nivel periférico, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático regulan la actividad espinal refleja (erección y agrandamiento del clítoris) a través de la serotonina y otros neurotransmisores. La inhibición selectiva y potente de la recaptación de serotonina puede dar como resultado la inhibición de estos reflejos espinales. Esto explica, en parte, la alta incidencia de dificultades en la excitación con fármacos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, los ATC)

Recientemente se ha implicado al óxido nítrico en la regulación de la excitación sexual a nivel periférico al producir los cambios vasculares necesarios para la erección. Se ha encontrado que la paroxetina es un potente inhibidor del NO tanto in vivo como in vitro. (Finkel MS, 1996)

La excitación sexual también puede alterarse secundariamente a la libido disminuida o a alteraciones en el orgasmo.

Es muy importante conocer, en este contexto fisiológico, que, el Sistema Nervioso Simpático es principalmente antieréctil y que el Sistema Nervioso Parasimpático (sacro) es principalmente proeréctil. Los psicofármacos tienen importantes acciones sobre el sistema nervioso autónomo y por tanto, no es de extrañar que en base a disfunciones del simpático/parasimpático se altere la función eréctil normal. (Giuliano et al., 1995)

Existe en el Sistema Nervioso una importante integración sensorial y motora, este hecho, que es de gran importancia para la esfera sexual, toma en consideración la estrecha relación de diferentes estructuras y circuitos neuronales que se encuentran implicados en la erección. (Micó Segura JA 2003)

Los núcleos, áreas o sistemas más importantes en este sentido son:

- córtex prefrontal,
- amígdala,
- hipotálamo,
- cerebro medio (o mesencéfalo),
- tronco cerebral
- médula espinal.

Los neurotransmisores y sus receptores juegan un papel importante, así como su distribución en estas importantes áreas. Los antidepresivos y antipsicóticos deben su eficacia terapéutica a la actuación preferencial sobre receptores para neurotransmisores que se encuentran ampliamente distribuidos en estas zonas cerebrales, pero también a este mecanismo van a deber sus efectos indeseables como es el caso de la disfunción eréctil. Si tuviéramos que destacar algunos núcleos y neurotransmisores destacaríamos a: serotonina en los núcleos dorsal y magno del rafe (NDR y NMR) en el cerebro medio o mesencéfalo, a noradrenalina en el locus coeruleus (LC) y a serotonina y noradrenalina en el núcleo reticular paragigantocelular (NRPGC) (Goldstein I., 2002).

Si vemos el caso de los antidepresivos, es conocido que tienen una actuación preferente inhibiendo la recaptación de noradrenalina y/o serotonina en el NDR, el NMR, LC y NRPGC, conduciendo a un aumento de los niveles de estos neurotransmisores a ese nivel.

En nuestro cerebro y en los mamíferos en general, existe un núcleo regulador de las erecciones, este núcleo sería el anteriormente mencionado NRPGC. Este núcleo pertenece al rombencéfalo y como se ha dicho, es uno de los centros afectados por los antidepresivos, con estrechas relaciones con el NRD y LC. Hay que recordar que el rombencéfalo forma parte evolutivamente del cerebro primitivo que entre otras, como la erección, regula importantes funciones como presión sanguínea y ritmo cardíaco. El NRPGC, se reconoce actualmente como un centro inhibitorio de las erecciones. En efecto, las neuronas del NRPGC extienden sus axones a las neuronas de la médula espinal inferior generadoras de erecciones. A este nivel, estas terminaciones nerviosas del NRPGC liberan serotonina, y es posible que a este nivel este neurotransmisor se oponga a los efectos de los neurotransmisores proeréctiles. Si se tiene en cuenta que los inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan la disposición de este neurotransmisor a este nivel, se entenderá que, actualmente, al margen de otros mecanismos que comentaremos más adelante, es posible que este sea el mecanismo por los que los ISRS inducen disfunción eréctil (Rosen RC, 1999). Una prueba de que este núcleo es fundamental resulta del hecho de que su destrucción favorece las erecciones y su estimulación las inhibe. Un ejemplo claro es la observación de que la destrucción de este núcleo en el animal de experimentación aumenta la frecuencia e intensidad de las erecciones. A esta circunstancia se suma el hecho conocido de que cuando se produce una desconexión de este núcleo, como sería el caso de las secciones medulares transversales aumentan las erecciones. Por tanto vemos que, uno

de los posibles mecanismos por los que los antidepresivos inducirían disfunción eréctil sería el aumento en la actividad de estos núcleos frenadores del proceso fisiológico de la erección.

Otra prueba de que el aumento de serotonina a este nivel sería el responsable de la disfunción eréctil, es que fármacos antiserotonínicos pueden oponerse a este efecto inducido por los antidepresivos o que con los antidepresivos que poseen acción antiserotonínica 5HT₂ como la nefazodona, la incidencia de este trastorno es menor (Aizenberg D, 1995; Foreman M, 1989; Montejo AL, 1997).

En relación con la noradrenalina, la situación es más confusa, ya que si bien se ha podido demostrar que un aumento de la actividad noradrenérgica incrementa el comportamiento sexual, ha sido demostrado que ciertos inhibidores de la recaptación de noradrenalina selectivos como nortriptilina o protriptilina pueden producir un retraso en la eyaculación. Este hecho, creemos que hay que disociarlo de lo que sería el propio proceso de la erección en sí mismo.

Sin embargo la acción anticolinérgica que inducen varios antidepresivos, sí jugaría un factor importante al no favorecer el inicio y mantenimiento de la erección, ya que como se dijo, el sistema colinérgico es proeréctil. La activación de fibras colinérgicas contribuye al llenado de los cuerpos cavernosos, por lo que el efecto anticolinérgico provoca falta de erección. **Figura 4.** En efecto ha podido ser demostrado que la estimulación del parasimpático a nivel del sacro produce vasodilatación y relajación del tejido cavernoso, conduciendo a la producción de erecciones que son antagonizadas por un anticolinérgico como es la atropina.

Otros dos últimos mecanismos de acción serían, por un lado el aumento de los niveles de prolactina que inducen ciertos antidepresivos y la acción sobre el óxido nítrico. En el primero de los casos, varios inhibidores de la recaptación de serotonina son capaces de a través de este neurotransmisor aumentar los niveles de prolactina a nivel hipotalámico y esta elevación ha sido estrechamente relacionada con la producción de inhibición sexual principalmente en hombre (Montgomery SA, 2002).

En relación con el óxido nítrico, conocemos que su implicación en la regulación de las erecciones es mayor a través de sus efectos sobre el lecho vascular. Sabemos que ciertos antidepresivos como la paroxetina, ejercen potentes efectos inhibidores de la óxido nítrico sintetasa tanto “in vitro” como “in vivo”, por lo que se disminuiría la producción de óxido nítrico que conduce a vasodilatación y erección (Finkel MS, 1996). **Figura 4.** Basta decir que sildenafil parece que ejerce sus acciones, al menos en parte aumentando las acciones del óxido nítrico en el lecho vascular del pene.

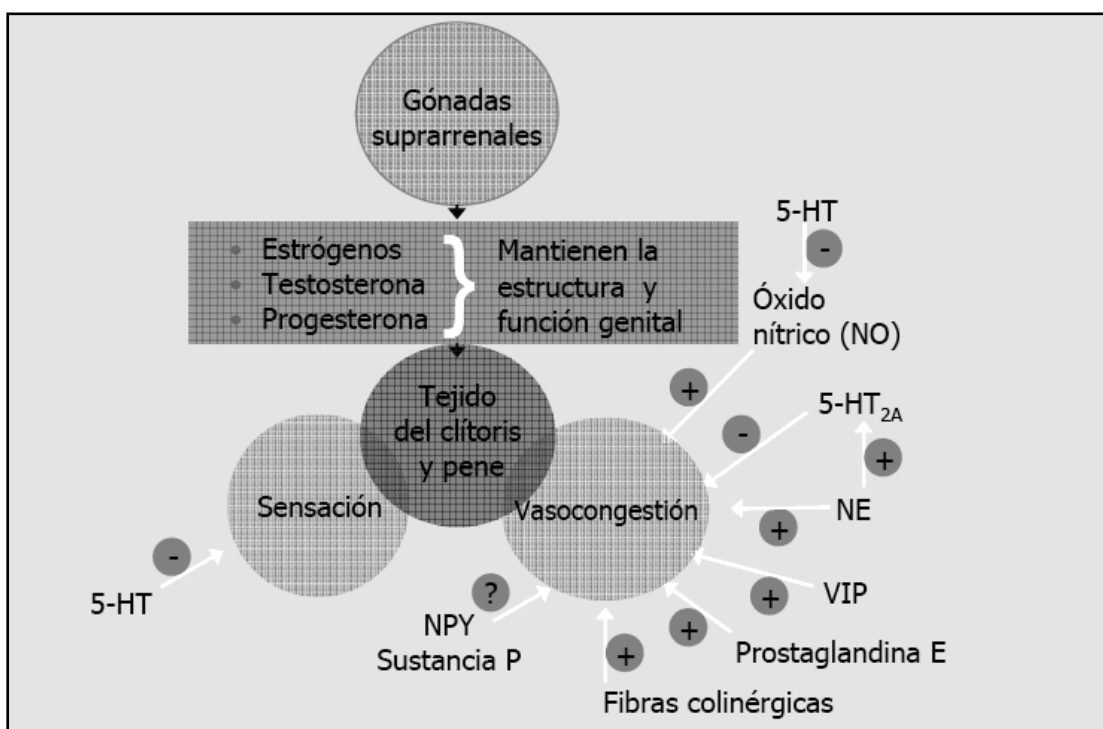


Figura 4. Efectos periféricos de la función sexual.

Clayton AH, 2003 (Psychiatrics Clinics of North- America, 2003; 26; 673- 682).

En resumen, y en relación con los antidepresivos, podríamos decir que los mecanismos que se barajan como los más implicados en las alteraciones de la esfera sexual serían: un incremento de serotonina, descenso de la dopamina, bloqueo de los receptores colinérgicos y alfa1 adrenérgicos, inhibición de óxido nítrico sintetasa y elevación de los niveles de prolactina (Keltner NL, 2002, Montejo AL, 2001) **Tabla XV.**

Un incremento en la disponibilidad de serotonina inhibe el deseo sexual, eyaculación y orgasmo, principalmente a través del agonismo de los receptores 5-HT2 y 5-HT3, mientras que la liberación de dopamina incrementa la función sexual.

Si bien el sistema nervioso central tiene importancia en el orgasmo y la eyaculación, éstos están mediados principalmente por el sistema nervioso periférico, regulado parcialmente por el sistema simpático y parasimpático, por la actividad noradrenérgica y dopaminérgica, a través del receptor 5-HT2. Por lo tanto, se postula que una inhibición potente y selectiva de la recaptación de serotonina puede disminuir la actividad noradrenérgica y dopaminérgica, necesarias para el orgasmo y la eyaculación. Esto explica la alta incidencia de retardo en el orgasmo/ anorgasmia que se presenta con los pacientes en tratamiento con ISRS.

<p>Incremento de actividad serotoninérgica (5- HT 2A)</p> <p>Efecto anticolinérgico</p> <p>Bloqueo D2</p> <p>Bloqueo 5- HT 2c</p> <p>Inhibición del oxido nítrico</p> <p>Sistema endocrino:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperprolactinemia, hipotestosterona, - FSH, LH <p>Receptores alfa1 presinápticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloqueantes alfa- 1: priapismo - Estimulantes alfa- 1: disfunción eréctil.
--

Tabla XV. Mecanismos implicados en la disfunción sexual secundaria a psicofármacos.

Montejo AL y Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones sexuales secundarias a psicofármacos, 2001.

4. ANTIDEPRESIVOS Y DISFUNCIÓN SEXUAL:

La disfunción sexual asociada al uso de antidepresivos es el efecto secundario más frecuente y duradero asociado al tratamiento. (Bousoño M, 1999, Baldwin D 1998). Su frecuencia tiende a ser variable y distinta para los diferentes antidepresivos. Los que se asocian con mayor frecuencia a la aparición de disfunción sexual (DS) son principalmente los que tienen un perfil alto de bloqueo de recaptación de serotonina; Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), inhibidores de la aminooxidasa (IAMOs), antidepresivos tricíclicos o inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNS).

Otros con diferente mecanismo de acción, con incremento de la recaptación de la noradrenalina o dopamina y que bloqueen los receptores 5HT_{2c} parecen provocar menos efectos adversos sexuales. (Clayton A 2002, Montejo AL 1999)

Han pasado más de treinta años desde el descubrimiento de estas moléculas y nuestra farmacopea ha seguido enriqueciéndose de nuevas sustancias con propiedades antidepresivas. Por otra parte, las aplicaciones clínicas de los antidepresivos han ido ampliándose más allá de los trastornos depresivos: trastorno obsesivo-compulsivo, crisis de angustia, trastornos de la alimentación, etc. Estos hechos, unidos a la popularización, en ocasiones inadecuada, de los antidepresivos, han servido para que su uso en la actualidad sea importante.

El mejor conocimiento de la neurofisiología de la disfunción sexual nos ayudará a entender mejor los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos y su repercusión en la respuesta sexual.

Como ya hemos visto previamente, en la disfunción sexual se ven involucradas la transmisión adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica.

El resumen de la interacción de estos sistemas podría ser el siguiente:

1. La **neurotransmisión adrenérgica** está involucrada en la disfunción eréctil por alteración en el balance de α y β en receptores con predominio del α -adrenérgico que desvía el flujo sanguíneo de los cuerpos cavernosos produciendo flaccidez (Bourgeois M 1990), sobre el receptor β_2 , que mantiene la sangre en los cuerpos cavernosos (erección). Así, los β bloqueantes dificultan la erección; por contra, el bloqueo α -adrenérgico facilita la erección como es el caso de la fentolamina, yohimbina, trazodona. La estimulación α -adrenérgica es necesaria para la eyaculación. Todos los antidepresivos con antagonismo adrenérgico (imipramina, clorimipramina, amoxapina, amitriptilina), pueden originar por tanto problemas eyaculatorios. (**Tabla XVI**)
2. Respecto a los mecanismos **colinérgicos** implicados en la disfunción, se creyó que las fibras colinérgicas parasimpáticas eran responsables de la erección del pene y que la impotencia secundaria a los antidepresivos tricíclicos la producía directamente el efecto colinérgico de éstos. Sin embargo, no existe correlación entre la presencia notable de otros efectos secundarios anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, dificultades de acomodación) y disfunción sexual. La neurotransmisión colinérgica actuaría como «moduladora» de la influencia de otros neurotransmisores. (**Tabla XVI**). El betanecol, un agente muscarínico que se utiliza para tratar la disfunción sexual por algunos antidepresivos, actúa a través de su acción agonista muscarínica potenciando la función adrenérgica (Bourgeois M 1990).
3. Los **efectos serotoninérgicos** pueden ser centrales, espinales o periféricos. Los centrales serían responsables de la anorgasmia; los espinales inhiben la eyaculación; los periféricos relajan la musculatura lisa del tejido eréctil (Zajecka J, 1991). La serotonina produce «inputs» de inhibición hacia el hipotálamo, afectando a la respuesta sexual. Los resultados son contradictorios: puede aumentar o disminuir el funcionamiento sexual según produzca antagonismos de algunos subtipos de receptores, agonismos parciales, o baja regulación del receptor que altera la liberación de serotonina. La serotonina puede también inhibir los «inputs»

adrenérgicos que son necesarios para la erección, eyaculación y orgasmo. Las neuronas serotoninérgicas pueden afectar a las vías dopaminérgicas originando bostezos y anorgasmia, por estimulación e inhibición dopaminérgica respectivamente (Cohen AJ, 1992) Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina causan depleción de los depósitos de dopamina en algunas regiones cerebrales. Pueden producir efectos secundarios similares a los antagonistas dopaminérgicos (acatisia y extrapiramidalismo). La amantadina, agonista dopaminérgico, resuelve la acatisia y la anorgasmia (Balogh S, 1992).

4. La **dopamina** actúa facilitando la erección. Agonistas dopaminérgicos como la apomorfina y bromocriptina, producen respuesta eréctil, al igual que inhibidores de la recaptación de dopamina (anfetamina, cocaína) y precursores de la dopamina (L-dopa) (Bourgeois M 1990). La dopamina no interviene en la eyaculación. (**Tabla XVI**)

	Erección	Eyaculación	Orgasmo
Dopamina	+	0	0
Serotonina	0	-	-
Adrenérgico α 1	-	+	0
Adreérgico β 2	+	0	0
Colinérgico	M	M	M

+: efecto positivo, -: efecto negativo, 0: sin efecto, M : efecto modulador.

Tabla XVI: Neurotransmisores y función sexual. Merino MJ, Actas Esp Neurop. 1995.

4.1 GRUPOS DE ANTIDEPRESIVOS Y DISFUNCIÓN SEXUAL (DS):

4.1.1 Antidepresivos tricíclicos, Imaos y DS

Tras el nacimiento de los primeros antidepresivos en la década de los años 60, los antidepresivos tricíclicos: Imipramina (tofranil), amitriptilina (tryptizol) y clorimipramina (anafranil) fundamentalmente, comenzaron a utilizarse ampliamente por todo el mundo. Estos antidepresivos interactúan con los transportadores de las monoaminas (Serotonina, Noradrenalina) a nivel presináptico. Son escasamente específicos sobre estas estructuras de la membrana neuronal con una potencia de bloqueo enormemente variable. Ejercen efectos potentes antagonizando los receptores α_2 - muscarínicos, histamínicos, con los canales iónicos (especialmente cardiacos) y con receptores NMDA induciendo múltiples y en ocasiones graves efectos adversos.

De ahí la gran cantidad de efectos adversos. Entre los que aparecen con más frecuencia en este grupo, están los de tipo anticolinérgico; sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, hipertrofia prostática, visión borrosa, agravamiento del glaucoma, empeoramiento cognitivo y problemas cardiovasculares como prolongación del QT, con el consiguiente riesgo de arritmias potencialmente letales. Derivados de su efecto antihistamínico aparecen sedación e incremento de peso. Otros efectos son la hipotensión ortostática severa y diversas formas de disfunción sexual; problemas eyaculatorios, descenso de la libido y dificultades en la excitación sexual. Estos efectos constituían una importante dificultad para el cumplimiento a corto y largo plazo, además de poner en peligro la seguridad del paciente. En casos de intoxicación por intentos de suicidio, los problemas eran tales que el paciente precisaba de su ingreso en UVI y monitorización general con un riesgo elevado de mortalidad.

Dentro de los IMAO (Inhibidores de la Mono Amino Oxidasa) se presentaron al principio como primera generación los inhibidores de la MAO A y B (fenelcina, trancilpromina, iproniacida, nialamina...etc) La segunda generación compuesta por los IMAO –B (seleginina) fallaron como antidepresivos pero hoy siguen utilizándose en la enfermedad del Parkinson. La tercera generación la representaron los inhibidores reversibles de la MAO A (moclobemida, pirlindol). Aunque resultaban de probada eficacia, tenían un perfil similar de efectos secundarios a los tricíclicos, con el agravante de su

incompatibilidad con gran número de medicamentos al uso por el riesgo de aparición de un gran número de crisis hipertensivas por inhibición de la degradación de la tiramina. Por idéntico motivo tampoco podían asociarse a alimentos ricos en tiramina (quesos curados, vísceras, vino tinto...etc.). Esto supuso una importante restricción de su uso.

Los primeros estudios sobre la función sexual secundaria a antidepresivos, se hicieron con los antidepresivos Tricíclicos (imipramina) y los IMAOs (fenelzina). Estos estudios fueron realizados por Harrison 1986, quien encontró afectación de la respuesta sexual en el 30% de los tratados con imipramina y en el 40% de los tratados con fenelzina. Señalando dentro de estos efectos secundarios sexuales, una disminución de la libido y anorgasmia en las mujeres y afectación de todas las fases de la respuesta sexual en los hombres.

Los antidepresivos Tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina...) actúan bloqueando, en mayor o menor medida, la recaptación presináptica de serotonina y/o noradrenalina. Tienen también efectos antagonistas colinérgicos, alfa-adrenérgicos, histaminérgicos y algunos de ellos dopaminérgicos. **Tabla XVII.**

Los IMAOs (fenelzina, moclobemida), bloquean el catabolismo de las monoaminas (NA, 5HT, dopamina, etc.), incrementando su disponibilidad en la sinapsis. **Tabla XVII.**

Los antidepresivos Tricíclicos e IMAOs se asocian con reducción del deseo sexual, de la excitación, retraso del orgasmo y eyaculación dolorosa. Concretamente los IMAO con retardo en eyaculación o eyaculación inhibida en un 20-40%. (Harrison WM 1986, Crenshaw TL, 1996).

- Directamente: vinculado a subtipos de receptores específicos.
- Indirectamente: debido al aumento de peso, sequedad de la membrana de las mucosas, reducción del volumen de semen.

Sin embargo, moclobemida es un inhibidor reversible de la Mono Amino Oxidasa tipo A (MAO-A) que ha demostrado la presencia de menos efectos adversos en relación con otros antidepresivos. (Schweitzer I, 1989). De los ensayos preclínicos se obtuvieron datos que indicaron que alrededor del 1% presentaba distintos grados de afectación de alguno de los parámetros sexuales (erección, eyaculación, capacidad para alcanzar libido y el orgasmo). Los estudios con moclobemida son escasos. Además este medicamento no

fue aprobado por la FDA hasta 1996. A esto podría añadirse que las expectativas de eficacia similar a los IMAOs resultaron truncadas por los peores resultados clínicos, aunque los índices de seguridad y la tolerancia resultaban mejores que con fenelzina. La frecuencia de descenso de libido y retardo de la eyacuación es similar al placebo, mientras las cifras de fenelzina (IMAO clásico no reversible) representaron el 28.6% y el 42.8% respectivamente (Versiani M, 1992).

Philipp y cols encontraron una tasa 10 veces superior de DS con el uso de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina (21,6%), en comparación con moclobemida (1,9%), siendo también similar la eficacia antidepressiva. (Philipp M, 2000)

La administración de moclobemida en sujetos sanos (300mg/día) durante tres semanas, comparado con placebo, no demostró diferencias significativas en la tasa de DS (Kennedy SH 2000).

Se observó en otro estudio, una mejoría de la función sexual después de la suspensión de fluoxetina (20-40 mg), y posterior cambio a moclobemida (300-600 mg), con un periodo de lavado de dos semanas (Ramasubbu R, 1999).

Inhibe recaptación				Antagonismo		
Fármaco	5HT	NA	Colinérg.	α - adren.	DA	H1
Amitriptilina	++	++	+++	+++	+/-	+++
Clorimipramina	+++	++	++	++	+/-	+
Imipramina	++	++	++	++	-	++
Trazodona	+	-	-	++	-	-
Fuoxetina	+++	+	-	-	-	-
Paroxetina	+++	+	-	-	+	-
Sertralina	+++	-	-	-	-	-
Inhibición del metabolismo				Antagonismo		
Fármaco	5HT	NA	Colinérg.	α - adren.	H1	
Fenelzina	++	++	+	++	+	
Moclobemida	++	++	+	-	-	

Tabla XVI. Farmacología de los antidepressivos.

Merino MJ, Actas Esp Neurop. 1995.

4.1.2 Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina y DS: INSRS (nefazodona y trazodona)

Nefazodona: Inhibe la recaptación presináptica de la serotonina y bloquea específicamente receptores postsinápticos 5-HT₂. También antagoniza los receptores noradrenérgicos y α ₁-adrenérgicos.

Este bloqueo específico y potente de los receptores 5-HT₂ que no poseen los ISRS, le confiere un perfil interesante, así como el hecho de realizar un menor bloqueo presináptico de la serotonina. A ello se le une su baja afinidad por los receptores H₁, α ₂ adrenérgicos, 5-HT_{1A}, colinérgicos, dopaminérgicos D₁ y D₂, así como el discreto antagonismo α ₁-adrenérgico, que podría explicar la baja incidencia de disfunción sexual de este fármaco.

Así se presentaba como uno de los fármacos con menos perfil de efectos adversos sobre la respuesta sexual, con una incidencia similar a la del placebo (Feiger A, 1996, Serreti A 1999, Montejo AL 2001). En la muestra del estudio realizado por Montejo del año 2001, la incidencia de efectos secundarios varió desde el 0% para disfunción eréctil hasta el 6% para la disminución de la libido. Los resultados de Feiger confirmaron que la nefazodona tenía importantes ventajas sobre la sertralina con respecto a la función sexual en pacientes con depresión. El 67% de los hombres experimentaron dificultades eyaculatorias y el 91% de las mujeres dificultades orgásmicas después del tratamiento con sertralina, comparado con el 19% de los hombres y el 67% de las mujeres tratados con nefazodona. A dosis terapéuticas (400 mg/día) podría ser el más parecido a los ISRS, pero con la ventaja de no empeorar la actividad sexual. Este tratamiento fue retirado del mercado por la Agencia Española del medicamento en el año 2003 tras relacionarlo con trastornos hepáticos importantes.

Trazodona: Su acción más potente es el bloqueo de los receptores de serotonina 5HT_{2A}. También inhibe la recaptación de la serotonina, y bloquea los receptores α ₁-adrenérgicos y de histamina. No tienen efectos sobre la acetil-colina, luego no se asocian con los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento). Sin embargo, si se ha asociado con aparición de priapismo como resultado del bloqueo α -adrenérgico que favorece la erección, sin oposición colinérgica. El priapismo y excitación permanente ha sido documentado en hombres y en mujeres (Pescatori ES, 1993)

La trazodona puede actuar incrementando el deseo, las erecciones y prolongar el tiempo de latencia del orgasmo. (Gartrel N 1986)

Se ha utilizado más recientemente como terapia adjunta en casos de DS asociada a ISRS con buenos resultados (Stryjer R, 2009)

4.1.3 Inhibidores de la recaptación de serotonina- noradrenalina ISRSN (duales) y DS

Se caracterizan por tener propiedades inhibitorias de la recaptación de serotonina, noradrenalina y, en menor medida, de dopamina, pero sin propiedades bloqueadoras de los receptores α_1 , de los receptores colinérgicos o de los receptores de histamina, lo que los convierte en fármacos más limpios que otros inhibidores duales como algunos tricíclicos.

La disfunción sexual ocurre también de forma similar con los antidepresivos duales, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina y serotonina (Montejo AL, 2001), pero no bajo la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina (Clayton A, 2003), luego el componente de la serotonina parece ser un componente crucial en la mediación de la disfunción sexual.

Entre los principales grupos de antidepresivos duales encontramos la venlafaxina, duloxetina, el milnacipran y la desvenlafaxina. Inhiben la recaptación de ambos, pero lo hacen con distintos coeficientes de afinidad. La venlafaxina tiene una afinidad 30 veces mayor para la serotonina que para la noradrenalina, mientras que duloxetina tiene una selectividad de nueve- diez veces para la serotonina. Milnacipran parece tener una potencia bastante equilibrada para la inhibición de los dos neurotransmisores, en una relación de aproximadamente 1:3 respectivamente. (Montgomery SA 2008).

En la desvenlafaxina la relación de recaptación de serotonina frente a noradrenalina es 11 veces mayor para la serotonina, pero la proporción entre la inhibición de la recaptación de la 5-HT y NA es igual a todas las dosis, cosa que no ocurre en la venlafaxina. La mayor inhibición serotoninérgica comparada con la inhibición noradrenérgica, la tendría la venlafaxina

La **venlafaxina** se asocia a altas tasas de DS asociada al tratamiento. Varios son los estudios que lo han puesto de manifiesto.

En estudio del año 2001 de Montejo y cols, en el que se incluyó a una muestra de 1010 pacientes con tratamiento antidepresivo, la venlafaxina junto con todos los ISRS en general, fueron los antidepresivos que mayores tasas de disfunción sexual provocaron. Concretamente para los ítems valorados con el cuestionario SALSEX que se utilizó para medir la disfunción sexual, los porcentajes que se obtuvieron respectivamente fueron los siguientes: disminución de libido: 60% de la muestra, retraso del orgasmo: 62,9%, anorgasmia: 41,8 % y disfunción eréctil en el 40 %.

Resultados similares se obtuvieron en metaanálisis de Serreti realizado en el año 2009, donde se cuantifica la disfunción sexual provocada por las terapias antidepresivas emergentes, basándose solo en artículos que específicamente estudian este tipo de efecto secundario. (Serreti A 2009)

Un estudio comparativo doble ciego realizado en el año 2008 (Kennedy SH, 2008) que valoraba la eficacia y el funcionamiento sexual entre agomelatina (50 mg) y venlafaxina XR (hasta 150 mg) en 270 pacientes durante doce semanas, reveló que la disfunción sexual asociada al tratamiento, fue significativamente menos prevalente entre los pacientes que recibieron agomelatina , mientras que la venlafaxina XR se asoció con un deterioro significativamente mayor en los dominios del deseo y orgasmo con la escala de efectos sexuales (Sex Effects Scale).

Otro estudio de Kennedy y cols del año 2009, reportó una disminución del deseo y retraso del orgasmo en aproximadamente el 60% de los pacientes que tomaron venlafaxina, una tasa equivalente a la observada con ISRS.

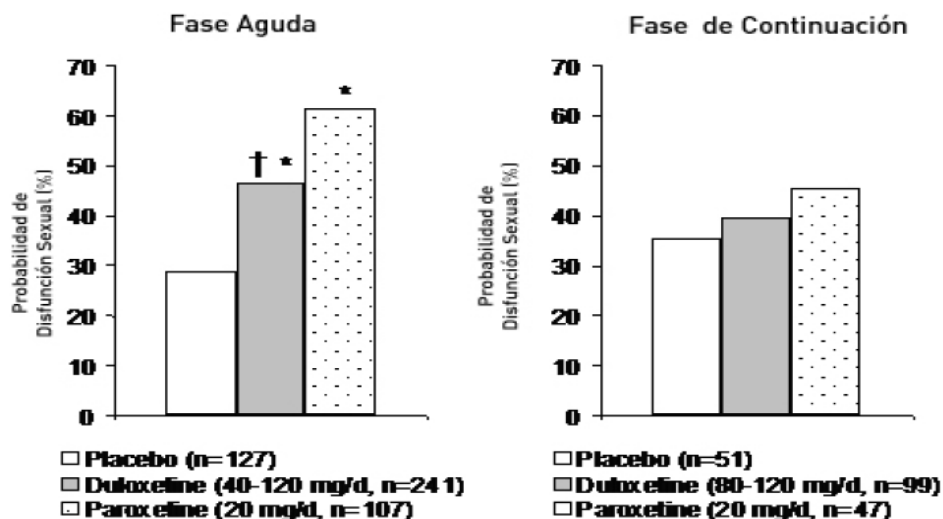
Con respecto a la **duloxetina**, en la literatura existente se han observado tasas similares o menores de afectación con respecto a los ISRS en la comparación aguda, no obstante a más largo plazo se han podido observar que dichas diferencias no son tales.

En el metaanálisis de Delgado del año 2005, se analizaron los efectos de duloxetina sobre la función sexual mediante un análisis integrado de datos de 4 ensayos clínicos controlados con placebo doble ciego, realizados con duloxetina en comparación con paroxetina. Se puede concluir de esta revisión, que durante la fase aguda del tratamiento de los ensayos clínicos, la incidencia de disfunción sexual en pacientes con Trastorno depresivo mayor tanto en los tratados con duloxetina (40- 120 mg), como en los que recibieron paroxetina (20 mg/día), la incidencia de disfunción sexual fue significativamente mayor que con el placebo. Duloxetina mostró una menor incidencia de disfunción sexual aguda significativa comparada con el tratamiento con paroxetina. Mientras que en la fase de continuación, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento.

En este estudio se evaluó la función sexual mediante las puntuaciones en la escala ASEX (Escala de Satisfacción Sexual de Arizona). La puntuación podía variar de un mínimo de 5 hasta un máximo de 30. Un paciente se clasificaba en disfunción sexual relevante de acuerdo a los siguientes criterios: Una ASEX total de ≥ 19 puntos, o una puntuación ≥ 5 en cualquiera de los ítems o una puntuación ≥ 4 en tres de los ítems. La escala se pasó antes de la asignación aleatoria a los grupos de tratamiento y a las 6 y 8 semanas (también a las 34 semanas, en las fases de continuación de los estudios).

Durante las fases agudas de los ensayos clínicos realizados con duloxetina versus paroxetina y placebo (**Figura 5a**), la incidencia de disfunción sexual en los pacientes tratados con duloxetina fue significativamente menor que la observada en los pacientes que recibieron paroxetina ($p=.015$). La incidencia de disfunción sexual observada en los pacientes tratados con duloxetina no fue dosis-dependiente, posiblemente debido al aumento en la transmisión de noradrenalina que puede mitigar los efectos sexuales inducidos por la serotonina.

Durante la fase de continuación, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento (duloxetina 39.4%, paroxetina 45.5%, placebo 35.3%;) (**Figura 5b**).



p<.05 vs. placebo; ** p<.001 vs. placebo; † p<.05 vs. paroxetina.

Figura 5 (a: fase aguda y b: fase continuación): Incidencia de DS durante el tratamiento

Durante la fase aguda de los estudios se midió también la probabilidad de disfunción sexual en pacientes con depresión, sin disfunción sexual basal, y se observó una incidencia significativamente menor de disfunción sexual entre las pacientes mujeres tratadas con duloxetina (40-120 mg/día) en comparación con paroxetina (20 mg/día). En el caso de los pacientes varones, sin disfunción sexual basal, no existió diferencia estadísticamente significativa entre aquellos tratados con duloxetina en comparación con los tratados con paroxetina (**Figura 6**).

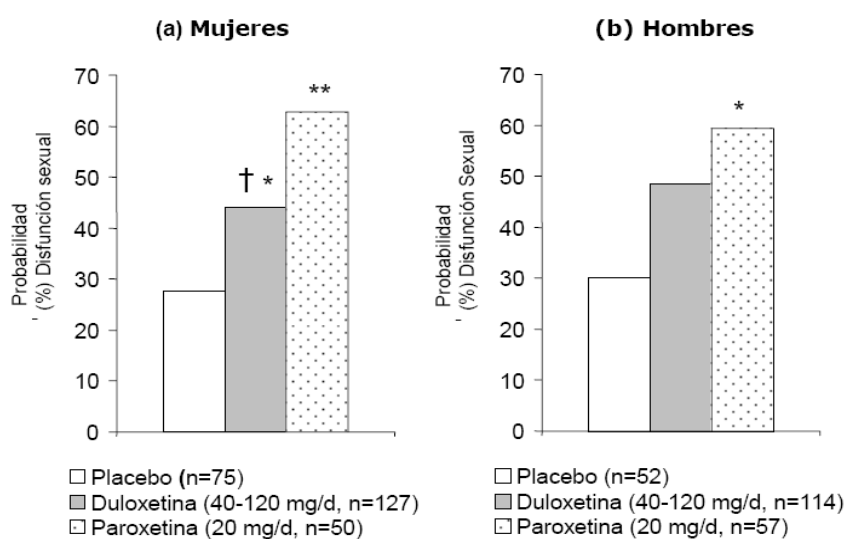


Figura 6: Incidencia de disfunción sexual en función del género

* p<.05 vs. Placebo; ** p<.001 vs. †p<.05 vs. Paroxetina

Se analizó la incidencia de acontecimientos de disfunción sexual comunicados durante la fase aguda, para cada uno de los ítems de la escala ASEX. En el ítem evaluado como “facilidad para obtener el orgasmo”, la incidencia de disfunción fue significativamente mayor en los pacientes tratados con duloxetina y paroxetina, en comparación con placebo (DLX=16,4% vs placebo 8,6%; $p=.024$; PRX= 19,6% vs placebo 8,6%; $p=.007$) No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, en ninguno de los restantes ítems de la ASEX. **Figura 7.**

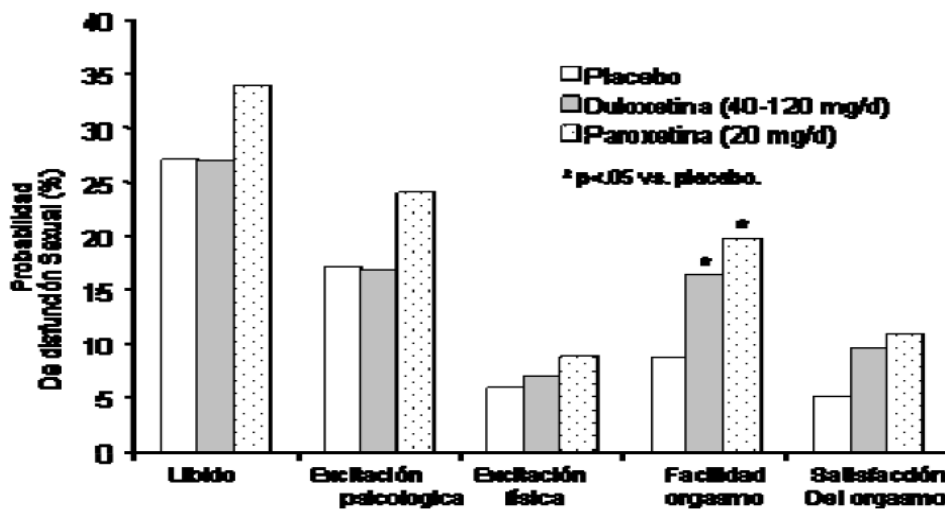


Figura 7: Probabilidad de experimentar DS (medida según escala ASEX)

En otro estudio comparativo desarrollado por A. Clayton en el 2006, se compara la disfunción sexual medida con la escala CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire), entre los tratamientos Escitalopram (n: 274) y Duloxetina (n: 273) comparativamente con placebo (n: 137) a las 4, 8, 12 semanas y hasta los 8 meses. Se observa que las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo entre las 4 y 12 semanas del tratamiento entre los dos fármacos. Existían cambios significativos en la función sexual entre Escitalopram y Duloxetina en los hombres a las 8 semanas, con peores resultados para Escitalopram, mientras que las diferencias no eran significativas entre los tratamientos en las mujeres a esas 8 semanas. A los 8 meses no existían diferencias clínicamente significativas en hombres y mujeres entre Duloxetina y Escitalopram.

El estudio se puede concluir refiriendo que en el tratamiento a corto plazo (4 semanas), la duloxetina demostró tener una menor incidencia de efectos sexuales que el escitalopram, se equipararon a las 12 semanas de tratamiento y a los 8 meses fue ligeramente superior para el escitalopram (43,6% vs 33,3%)

En estudio de Montejo del 2011, en el que se evalúa la función sexual en pacientes con trastorno depresivo mayor recurrente, durante el tratamiento con duloxetina a largo plazo, se pretendía observar si la disfunción sexual de pacientes deprimidos podía ser empeorada con el tratamiento antidepressivo.

Se utilizó la escala ASEX (Escala de experiencia sexual de Arizona) para evaluar el funcionamiento sexual. 514 pacientes recibieron en estudio abierto duloxetina a dosis de 60- 120 mg durante 34 semanas. De los 288 que respondieron, estos fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con placebo o duloxetina durante 52 semanas más en doble ciego.

Se observó que en los pacientes con trastorno depresivo mayor, la probabilidad de DS continuada (desde antes del tratamiento) o emergente (tras inicio del tratamiento) después de 34 semanas de tratamiento con duloxetina, estaba asociada con el estado de respuesta al antidepressivo de los pacientes. **Figura 8**

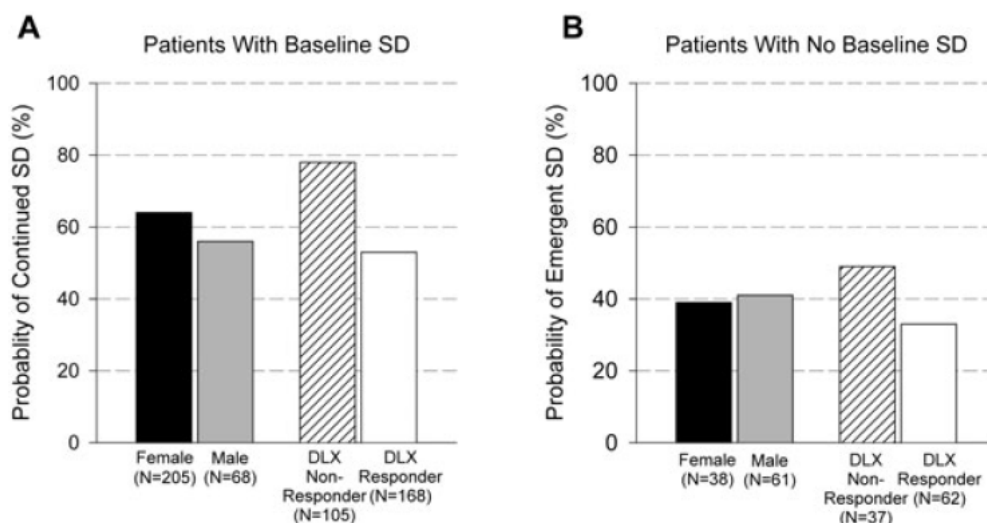


Figura 8: Probabilidad de disfunción sexual (SD) continuada o desde el inicio (A) y emergente (B), por género y en fase de tratamiento en estudio abierto.

DLX: duloxetina.

En los pacientes que respondieron al tratamiento con duloxetina, después de 52 semanas más de tratamiento a doble ciego entre placebo o duloxetina, la probabilidad de que apareciera DS continuada o emergente, parecía estar más relacionada en sí al trastorno depresivo mayor, que a los tratamientos que los pacientes recibieron.

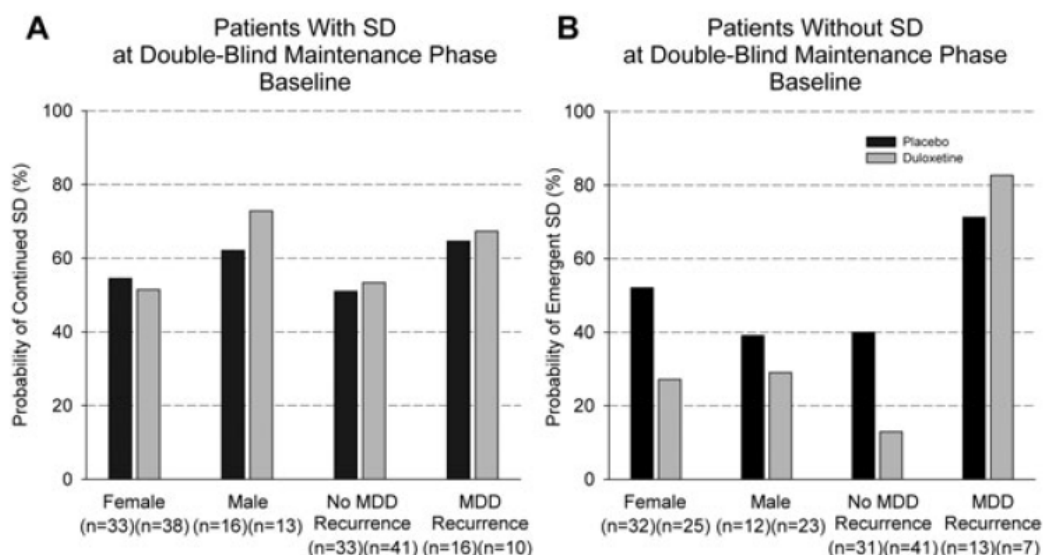


Figura 9: Probabilidad de disfunción sexual (SD) continuada (A) o emergente (B) por género y por estado de recurrencia del Trastorno depresivo mayor en la fase de mantenimiento de doble ciego.

Luego se puede concluir que después de 34 semanas de seguimiento con duloxetina en estudio abierto, no hubo diferencias significativas entre la duloxetina y el placebo en la incidencia global de disfunción sexual continuada o emergente durante un año de tratamiento a doble ciego.

En otro estudio reciente (Dueñas H, 2011) observacional y prospectivo que compara la frecuencia de disfunción sexual emergente o asociada al tratamiento (TESD) entre duloxetina y los ISRS en monoterapia durante 6 meses, se concluye que a los 6 meses de tratamiento, las tasas de TESD fueron comparables entre duloxetina y los ISRS, con mayor efectividad para la duloxetina en el Trastorno depresivo mayor. 1647 pacientes con Trastorno depresivo mayor fueron incluidos de 12 diferentes países y la TESD fue determinada durante el periodo del estudio con la escala ASEX (escala de experiencia sexual de Arizona).

El **milnacipran**, fármaco no comercializado en España actualmente, el mecanismo principalmente noradrenérgico 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 depresivos en un 60% (Baldwin D, 2008)

De la misma manera Takhashi reporta la mejoría en los efectos sexuales adversos relacionados con paroxetina, después del cambio a milnacipran, en paralelo con la mejoría de los síntomas depresivos. (Takahshi H, 2009)

Con la **desvenlafaxina** recientemente comercializada en España, no hay estudios comparativos que permitan saber la repuesta de este tratamiento frente a la DS.

En un estudio publicado en la revista Journal of sexual Medicine (Clayton A, 2013), se analizan los efectos del tratamineto con desvenlafaxina 50 mg a las 12 semanas de tratamiento comparativamente con placebo, en el funcionamiento sexual de población que cumplía criterios de Depresión Mayor.

Los resultados se analizaron con escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX) . Se obtuvieron puntuaciones totales en los tratados con desvenlafaxina a 50 mg similares a los que fueron tratados con placebo. Sugiriendo, que el tratamiento con desvenlafaxina a 50 mg no se asoció a mayor riesgo significativo para la disfunción sexual asociada a tratamiento. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a 12 semanas de tratamiento doble ciego con 50 mg de desvenlafaxina o placebo. Se administró la escala ASEX cada 4 semanas. Había 422 pacientes (281 con desvenlafaxina, y 141 con placebo).

El efecto de la mejoría de la disfunción sexual apareció relacionado con la consecuente remisión de la depresión, y el empeoramiento del funcionamiento sexual se asoció por tanto, al alcance del trastorno depresivo mayor, cuando se les trataba con tratamientos inefectivos.

En cuanto a la disfunción sexual asociada al tratamiento, en los pacientes sin disfunción sexual inicial que experimentaron disfunción sexual en la semana 12, en las mujeres se obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas con desvenlafaxina (11%) que con placebo (36%) ($p=0,038$). En los hombres se obtuvieron puntuaciones significativamente más altas con desvenlafaxina (13%) que con placebo (8%) ($p=0,041$)

Se observó un incremento en la disfunción orgásmica en la subpoblación de pacientes varones que se trataron con desvenlafaxina comparados con los pacientes con placebo. Este resultado puede sugerir el desarrollo de disfunción sexual en esta área.

Interesantemente, después de doce semanas de tratamiento, las mujeres sin disfunción sexual inicial que recibieron placebo tuvieron un empeoramiento general en el funcionamiento sexual y orgasmos menos satisfactorios cuando se les comparaba con las mujeres que fueron tratadas con desvenlafaxina.

Los hallazgos de este estudio sugieren un empeoramiento del funcionamiento sexual asociado al alcance del trastorno depresivo mayor, cuando se les trataba con tratamientos inefectivos.

4.1.4 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y DS

Con la aparición a finales de los 80 de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la recaptación de la Serotonina), el perfil de seguridad de los antidepresivos mejoró enormemente.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) actúan bloqueando específicamente la recaptación de serotonina, sin actuar con otros sistemas de neurotransmisión. No actúan sobre receptores colinérgicos, histaminérgicos y alfa adrenérgicos. Debido a que aumentan los niveles de serotonina sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, cefalea e insomnio.

Aunque en los primeros ensayos clínicos realizados con ISRS la disfunción sexual no aparecía como una limitación en su uso, tras su introducción masiva en el tratamiento de los trastornos afectivos, se constató que la disfunción sexual podría ser una de sus mayores limitaciones. Rápidamente se empezaron a conocer las altas tasas de disfunción sexual que algunos ISRS, podían inducir.

Autores empezaron a constatar los problemas orgásmicos que producía la fluoxetina, en series pequeñas de casos, en un porcentaje que podía oscilar entre un 8% y un 75%. Algún autor señaló que la fluoxetina podía originar un 71% de disfunciones sexuales si se tenían en cuenta también las disfunciones masturbatorias y la alteración de la libido. Se encontraron también diferencias interdiagnósticas y así el 48% de los pacientes

con trastornos de ansiedad presentaban disfunción sexual y un 37% de los pacientes con trastornos del humor. (Balon R 1993)

Las primeras cifras que ofreció la compañía farmacéutica de la fluoxetina, basadas en la información directa de los médicos tratantes, fueron del 1,7%. Las cifras oficiales ofrecidas por sertralina y paroxetina, fueron de un 15,2% y 23% en hombres y 1,7% y 13% en mujeres respectivamente. (Montuale NJ, 95)

Esta incidencia de DS que aparece en la ficha médica de todos los ISRS (5- 16 %), es muy inferior a la encontrada en todos los estudios que utilizan cuestionarios validados.

(Montejo AL 1997, 2001)

Aldrich AP, postulaba que existen bastantes diferencias intersexos en el efecto disfuncionante sobre la sexualidad que ejercen los ISRS, y así en el aspecto concreto de la excitación más de 2/3 de las mujeres padecen dificultades excitatorias sólo por el impacto de la clínica depresiva, mejorando en algunos casos al recibir el tratamiento, mientras que sólo la cuarta parte de los hombres padecen algún problema eréctil relacionado con la depresión y un 63% se convierten en impotentes al iniciar tratamiento con un ISRS.

(Aldrich AP, 1996)

En estudio de Gregorian RS se describe una disminución del deseo sexual y del interés en la actividad sexual, junto con la disfunción eréctil, en más de un 60 % de los tratamientos con ISRS (Gregorian RS, 2002), con las tasas más altas de hasta 64% observadas con la paroxetina. (Clayton A 2002).

Waldinger y cols 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 durante 6 semanas. La muestra era de 51 sujetos. En el grupo de la paroxetina, fluoxetina y sertralina, el incremento de latencia de 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 otros ISRS. (Waldinger MD 1998). Cuando se comparó la paroxetina 20 mg/día con citalopram 20 mg/día, la paroxetina ejerció un retraso mayor en la eyaculación también (incremento de 8,9 vs 1,8 veces). (Waldinger MD 2001)

En el primer estudio que incluye la serie más larga, realizado en nuestro medio por el grupo de trabajo de estudio de disfunciones sexuales coordinado por el Dr. Montejo, publicado en el año 2001, se incluye una muestra de más de 1000 pacientes con tratamiento antidepressivo. Este trabajo refiere incidencias de DS que van desde más del 60 % para ISRS como paroxetina o citalopram. En él se estudió la frecuencia de disfunción sexual observada por ítems, asociada a varios antidepressivos y se obtuvieron las cifras más altas en descenso de libido, anorgasmia y retraso del orgasmo en los antidepressivos: paroxetina (63,9%, 52,8% 63,9%), seguido de citalopram (62,1%, 51,5%, 63,6%), venlafaxina (60%, 41,8% y 61,9%), fluvoxamina (48,1%, 37,6%, 54,5) (Montejo AL 2001)

Tabla XVIII.

En este estudio se comprueba que aunque se trata de un efecto secundario común a todos los ISRS y venlafaxina, paroxetina presentó las mayores tasas debido a varios factores implicados en su mecanismo de acción. El descenso del deseo y el retraso en la consecución del orgasmo constituyeron el problema más frecuente. La disfunción eréctil fue menos habitual aunque paroxetina, citalopram y venlafaxina rondaron el 30- 40% a dosis terapéuticas habituales. La anorgasmia o falta de eyaculación, se asoció con tasa alta para paroxetina. Este ítem fue sin duda el efecto secundario peor tolerado por los pacientes.

En la **tabla XVIII** y **figura 10** se comprueba gráficamente la detección de mayores tasas de disfunción sexual con los antidepressivos ISRS, entre ellos el citalopram, la paroxetina, sertralina, fluvoxamina y fluoxetina, y venlafaxina de ese trabajo (Montejo AL 2001)

Frecuencia de DS observada por ítems								
N= 1010	Fluoxet	Paroxet	Fluvox	Sertral	Citalop	Venlafax	Mirtazap	Nefazod
	n: 279	n: 208	n: 77	n: 159	n: 66	n: 55	n: 49	n: 37
Descenso de libido	50,2%	63,9%	48,1%	54,7%	62,1%	60,0%	20,4%	2,7%
Retraso de Orgasmo	49,5%	63,9%	54,5%	56,6%	63,6%	62,9%	18,4%	02,7%
Anorgasmia	39,1%	52,8%	37,6%	47,1%	51,5%	41,8%	08,2%	02,7%
Disfunción eréctil	21,8%	41,4%	20,8%	28,9%	34,8%	40,0%	14,2%	00,0%

P < 0,05 paroxetina frente al resto de antidepresivos

Tabla XVIII . Montejo AL et al. J Clin Psychiatry, 2001.

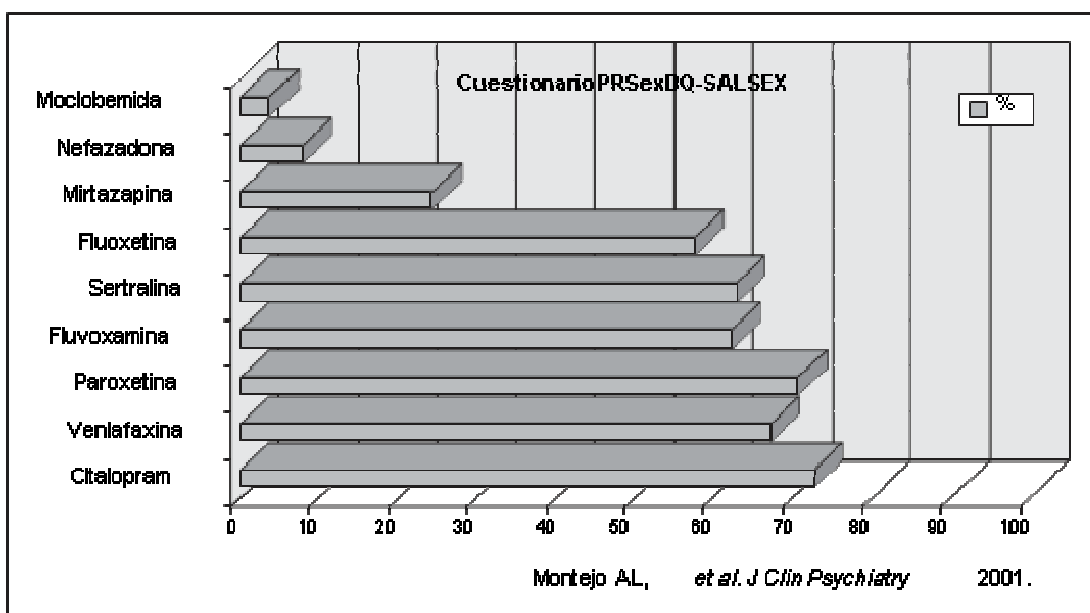


Figura 10. Montejo AL et al. J Clin Psychiatry, 2001

La paroxetina, es el ISRS relacionado con una disfunción sexual más intensa. Entre las causas que pueden explicar este efecto, encontramos que es un ISRS potente bloqueador del transportador de serotonina (Rosen RC, 1999 y 1997), incrementa la prolactina (Amsterdam JD, 1998), presenta afinidad por el receptor colinérgico (M3 antagonista) (Pollack MH, 1989), inhibidor potente del óxido nítrico (Finkel MS, 1996), así como la posible influencia de ser un metabolizador lento en CYP2D6 (Zourkova A, 2002). Esto puede explicar por qué los pacientes que han recibido paroxetina comparados con otros ISRS tenían significativamente mayor incidencia de disfunción eréctil y problemas de lubricación vaginal. (Montejo AL, 2001)

El comité británico de seguridad de la medicina, informó que la disfunción sexual provocada por la paroxetina, era hasta diez veces más frecuente que con otros ISRS analizados (Edwards J, 1999). Esto podría deberse a su unión a receptores colinérgicos, 5 a 160 veces más potente que el resto de los ISRS, y al afectar al óxido nítrico, provocando disfunción eréctil en el varón y alteraciones en la lubricación vaginal en la mujer.

Hasta ahora se habían publicado pocos datos sobre la capacidad del citalopram de afectar a la función sexual, no obstante, los informes muestran tasas altas de afectación. (Montejo AL, 2001)

En estudio de Lee y cols del 2010, el citalopram, en comparación junto con fluoxetina y paroxetina versus mirtazapina y venlafaxina, resultó el tratamiento que con mayor prevalencia generó DS con 60%, contra 18,2% de mirtazapina que obtuvo la menor prevalencia. (Lee KU, 2010)

En estudio de Montejo de 2001, se observó que la fluoxetina tenía una influencia levemente menor en la disfunción sexual que los otros ISRS, este hallazgo puede explicarse porque tiene cierta actividad en el bloqueo del receptor postsináptico 5-HT_{2A}. (Montejo AL, 2001)

Se ha publicado un caso de reversión de la DS inducida por fluoxetina con el cambio a escitalopram, (Ashton AK, 2004), y se han reportado, por otro lado, tres casos de priapismo clitorideo y dos de eyaculación espontánea con el uso de citalopram (Berk M 1997, Virit O 2008)

Los efectos negativos de los ISRS sobre la función sexual se hacen evidentes en diversos metaanálisis realizados; en el estudio de Serreti del año 2009, 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 (Serreti A, 2009)

Montgomery realizó en 2002 una revisión sobre la DS en pacientes deprimidos, analizando la prevalencia y diferencias entre los diferentes antidepresivos, donde la paroxetina y sertralina presentaron los mayores efectos sexuales adversos. (Montgomery AL, 2002)

4.1.5 Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) y disfunción sexual: (atomoxetina y reboxetina)

La **reboxetina** fue el primer Inhibidor Selectivo de la recaptación de Noradrenalina. Inhibe de forma potente la recaptación de noradrenalina, sin efectos significativos sobre la recaptación de 5-HT o de dopamina. No se une a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, dopaminérgicos, α 1- adrenérgicos, β - adrenérgicos, colinérgico- muscarínicos o histaminérgicos H₁. Aumenta la liberación de noradrenalina en la hendidura sináptica, no sólo a través de la inhibición de la recaptación, sino además antagonizando a los receptores α 2- adrenérgicos presinápticos.

No existen muchos estudios sobre este fármaco, pero reboxetina demostró falta de disfunción sexual en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, debido a su perfil fundamentalmente noradrenérgico, en un estudio comparativo con ISRS (Clayton A, 2003)

En otro estudio de Baldwin en el año 2006, demostró también mejores resultados comparativamente con paroxetina. (Baldwin D, 2006)

Al no actuar sobre la serotonina, se demuestra que ésta juega un papel crucial en la mediación de la disfunción sexual.

4.1.6 Otros antidepresivos y DS:

La **mirtazapina** se considera un antidepresivo Noradrenérgico- Serotoninérgico específico (NaSSA). Bloquea receptores α -2 adrenérgicos presinápticos, tanto en neuronas presinápticas como postsinápticas, aumentando la liberación de estos neurotransmisores. También produce un bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT2 Y 5HT3, el bloqueo 5HT2 previene los efectos sexuales adversos.

El efecto de la mirtazapina es atribuible al antagonismo alfa2- adrenérgico, con el consecuente incremento de noradrenalina y serotonina, y antagonismo de los receptores 5HT2c involucrados en la influencia negativa de la serotonina sobre la conducta sexual masculina. (Saiz-Ruiz J, 2005)

La actividad de la mirtazapina en el sistema adrenérgico sería responsable de la estimulación periférica de los receptores postsinápticos alfa-1, relacionados con el vaciamiento de los cuerpos cavernosos, provocando de esta forma una disfunción eréctil. Este fármaco también tiene una leve actividad anticolinérgica que puede provocar disfunción sexual. A diferencia de la paroxetina, la mirtazapina no parece influir en las concentraciones de óxido nítrico del tracto genitourinario.

También se ha observado que la mirtazapina tiene un mecanismo de acción más rápido que otros antidepresivos en un conjunto de análisis. (Quitkin FM, 2001, Thompson C, 1999).

En estudio llevado a cabo por Gelenberg y cols, se estudió a 19 pacientes (12 mujeres y 7 hombres) con DS inducida por ISRS, en remisión de un trastorno depresivo, que fueron cambiados a mirtazapina durante 6 semanas (7,5-45 mg); 11 pacientes (58%) volvieron a su funcionamiento sexual normal y otros 2 (11%) refirieron mejoría significativa (Gelenberg AJ, 2000)

El estudio desarrollado por grupo español de Montejo y cols en 2002, observó una mejoría significativa en las 5 dimensiones del cuestionario SALSEX en 55 pacientes que recibieron este tratamiento desde el primer mes y continuó hasta el final de los seis meses.

(Montejo AL, 2002). Posee una incidencia menor de disfunción sexual que otros antidepresivos y la frecuencia e intensidad de los trastornos orgásmicos resultan significativamente menores que con los ISRS. (Montejo AL, 2001)

Son varios los estudios que analizan el tratamiento combinado de otros antidepresivos con mirtazapina (Carpenter LL, 1999, Hannan N, 2007). En el estudio de Ozmenler de 2008, es interesante observar el uso de la mirtazapina en combinación con el tratamiento con ISRS, en pacientes estables, con disfunción sexual secundaria al tratamiento. Se añadieron 30 mg/ día (15 mg durante la primera semana) de mirtazapina a pacientes con disfunción sexual en tratamiento con ISRS (25 mujeres y 8 hombres). La mitad de los pacientes no mostraron ningún problema de respuesta sexual después de 4 semanas de tratamiento. (Ozmenler NK 2008). Estos resultados fueron replicados en un estudio paralelo con duloxetina. (Ravindran LN, 2008).

Tampoco hay que olvidar en este apartado, otros fármacos como la **mianserina** del que apenas existen estudios. Su mecanismo de acción es parecido a la mirtazapina, ya que es un antagonista alfa2 presináptico y antagonista de los mismos receptores serotoninérgicos, pero además inhibe la recaptación de la noradrenalina. Es un potente antagonista H1, por lo que tiene una acción sedativa importante. En teoría no debería afectar a la función orgásmica (relacionada directamente con un mecanismo serotoninérgico) y se utiliza de forma empírica sin que hasta el momento existan estudios específicos que avalen esta utilización.

El **bupropion** es un inhibidor selectivo de recaptación de la dopamina y de la noradrenalina. Fundamentalmente incrementa la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica frontocortical. Se nombra como una alternativa que no se asocia con efectos secundarios sobre el funcionamiento de la salud sexual (Coleman CC, 2001)

Incluso se ha sugerido como un tratamiento potencial para la disfunción sexual inducida por ISRS o el trastorno de deseo sexual hipoactivo en mujeres (Modell JC, 2000). Esto está en consonancia con las observaciones clínicas de la hipersexualidad con los agonistas de la dopamina (Voon V, 2009) y a la disfunción sexual con los antagonistas de la dopamina (Baldwin D, 2003).

Muchos son los estudios comparativos favorables a la menor afectación sexual del bupropion con otros antidepresivos:

Segraves y cols estudiaron 248 pacientes con trastorno depresivo mayor y fueron asignados aleatoriamente a tomar bupropion (100-300 mg) o sertralina (50-200 mg) durante 16 semanas. Se obtuvieron peores resultados sexuales con sertralina. Desarrollaron DS el 63% de hombres y 41% de las mujeres que tomaron sertralina comparados 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. (Segraves RT, 2001)

Kennedy y cols en 2006 estudiaron las diferencias en función sexual en 141 sujetos deprimidos (68 mujeres y 73 hombres). En dicho estudio evaluaron en la línea de base, a las 2, 4, 6 y 8 semanas y se les administró bupropion (150 mg -300 mg) o paroxetina (20-40 mg /día) y no hubo diferencias en las medidas de DS a lo largo del tiempo en las mujeres, sin embargo, los hombres que tomaron paroxetina sí reportaron peores resultados en DS las escalas que los que tomaron bupropion. (Kennedy SH, 2006)

Coleman y cols, en un estudio comparativo controlado con placebo, donde 456 pacientes fueron tratados con bupropion (150-400mg/día), fluoxetina (20-60 mg) o placebo durante ocho semanas, detectaron que los pacientes tratados con fluoxetina experimentaron significativamente más trastornos sexuales ($p < 0,0001$) (Coleman CC, 2001).

En un estudio comparado a doble ciego entre bupropion XL y venlafaxina de liberación retardada, utilizaron el cuestionario CSFQ, en pacientes deprimidos sexualmente activos durante el tratamiento. Se obtuvo una ventaja significativa para el bupropion XL en todas las mediciones de la función sexual después de 2 semanas en hombres y 5 semanas en mujeres. (Thase ME, 2006)

Thase y cols en otro estudio del 2005, reportaron también menor DS para el bupropion que para 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 (Thase ME, 2005)

Bupropion, se recomienda como una alternativa de tratamiento sin efectos adversos, en relación con la excitación sexual y la libido en estudio reciente de Brigit Abler y cols del 2011. Se trata de un estudio controlado con placebo y aleatorizado y cruzado en cada sujeto, donde se examinaron a 18 hombres sanos bajo resonancia magnética funcional cerebral mientras veían clips de estimulación erótica tras tomar 20 mg de paroxetina, 150 mg de bupropion y placebo durante 7 días cada uno, con posteriores fases de lavado.

Figura 11

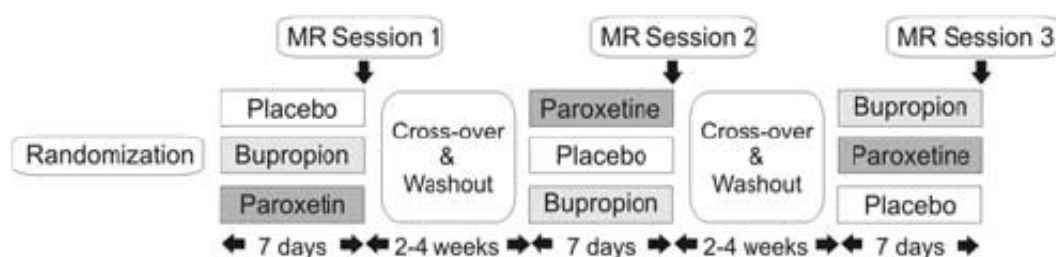


Figura 11. Diseño del estudio. Cada una de las tres ramas randomizadas. Tratamiento con placebo, bupropion o paroxetina durante 7 días y posterior lavado (de 2 a 4 semanas).

Con placebo, ya se ha visto en estudios previos de RM funcional que bajo la estimulación erótica, aparece una activación de las regiones cerebrales de la corteza cingulada anterior (CCA), corteza occipital lateral, ínsula, amígdala, el hipotálamo, el tálamo, estriado ventral . (Arnou BA, 2002; Moulier V, 2006, Mouras H, 2004, Redoute J, 2000, Ferreti A, 2005, Walter M, 2008a, b).

En este estudio en particular con la paroxetina, se produce una disminución de la actividad en el estriado ventral del cerebro medio y en distintas áreas de la corteza cingulada anterior. Sin embargo, la inhibición combinada de la recaptación de noradrenalina y dopamina del bupropion, mostraba efectos opuestos en la RM funcional con aumento de la actividad en la amígdala sublenticular extendida, así como una disminución en la activación en ambos fármacos comparados con el placebo.

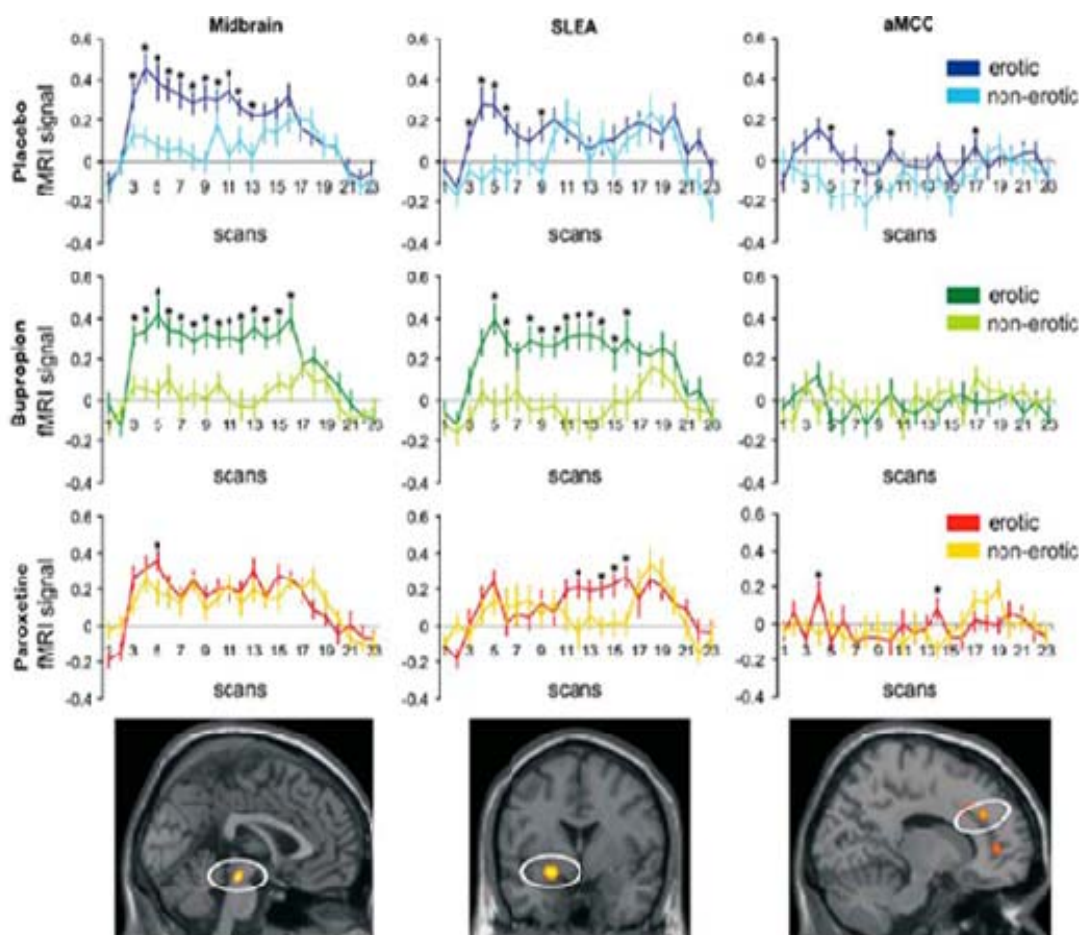


Figura 12. Correlatos neurales de DS por antidepressivos.

Se apreció una disminución de la activación en el cerebro medio (midbrain) con paroxetina. Un aumento de activación prolongada en el área sublenticular de la amígdala extendida (SLEA) con bupropion y disminución con paroxetina. En el córtex medio cingulado anterior (aMCC) se detectó una disminución de la activación con ambos fármacos (paroxetina y bupropion) comparados con placebo. **Figura 12.**

Se obtuvieron por tanto altas puntuaciones subjetivas de disfunción sexual con paroxetina, en comparación con placebo y bupropion, a la semana de tratamiento. Concretamente la excitación sexual subjetiva y capacidad para alcanzar el orgasmo, estaban significativamente afectadas con la paroxetina, mientras que la capacidad de conseguir una erección y el índice de interés sexual no fueron significativamente alterados con este fármaco. **Figuras 13 a y b.**

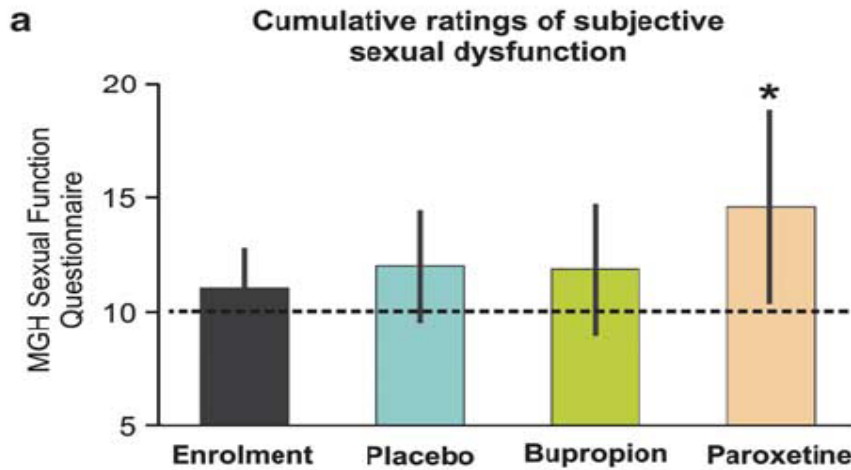


Figura 13 a) Grupo promedio de puntuación acumulada obtenida de los 5 ítems del Cuestionario (MGH SFQ).

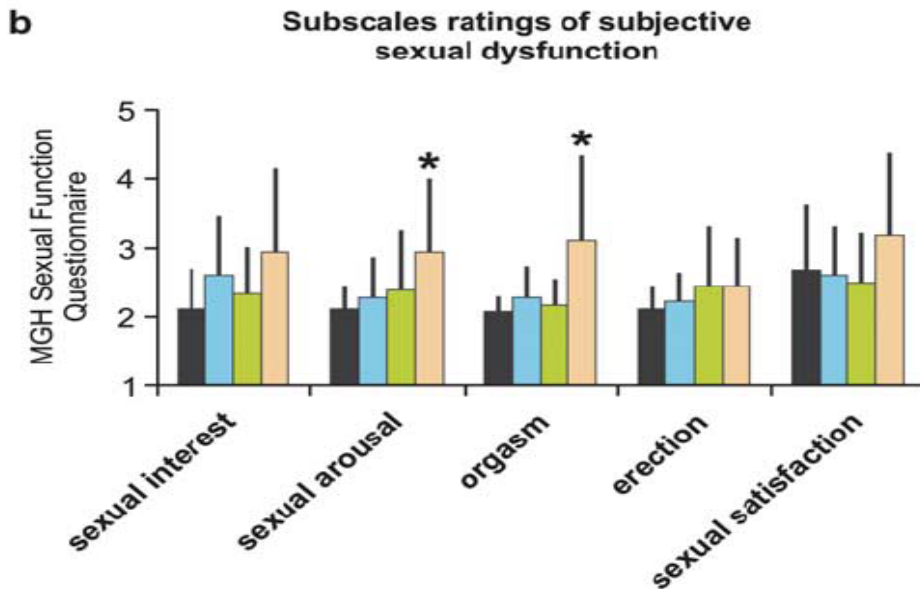


Figura 13 b) Grupos de puntuaciones medias para cada subescala. Las clasificaciones del cuestionario MGH- SFQ en las subescalas indican disminución ($p < 0,05$) de la capacidad de excitarse sexualmente y de alcanzar el orgasmo bajo tratamiento con paroxetina en comparación con placebo (excitación y orgasmo) y con el bupropion (orgasmo solamente).

Estos efectos en el comportamiento sexual se acompañaron por tanto de alteraciones funcionales específicas en regiones cerebrales previamente asociadas con la función sexual en los humanos. La activación cerebral con estimulación visual erótica bajo tratamiento, reveló dos redes diferentes. La paroxetina, frente a placebo y bupropion,

atenuaba regiones cerebrales de activación que comprendían al mesencéfalo, núcleo accumbens, y corteza cingulada anterior en zonas pre y sub lenticular. En contraste, el bupropion condujo a una mejora y activación prolongada en el parahipocampo, la amígdala, el tálamo y el giro fusiforme, en comparación con placebo o paroxetina. El bupropion y la paroxetina se asociaron con una activación reducida de la parte anterior de la corteza cingulada media, y un incremento de la estimulación de la parte posterior de la corteza cingulada media con el bupropion.

Luego este artículo sugiere la mejora de la transmisión dopaminérgica, en este caso con el bupropion, como posible tratamiento complementario para contrarrestar los efectos secundarios de los antidepresivos ISRS en el funcionamiento sexual y por lo tanto una mejora de la adherencia y éxito terapéutico.

Por todos los artículos anteriormente expuestos, vemos cómo la frecuencia de DS producida por antidepresivos como la mirtazapina y el bupropion, es mucho menor que la de los ISRS debido a su diferente mecanismo de acción: bloqueo sobre receptores 5HT₂ postsinápticos (cuya estimulación se ha relacionado íntimamente con la aparición de alteraciones en la eyaculación y el orgasmo) o acción dopaminérgica /adrenérgica.

Los datos de un grupo americano liderado por la Dra Anita Clayton en el año 2002, (Universidad de Virginia), utilizan también un cuestionario específico (CSFQ: Changes in Sexual Function Questionnaire) y tras el cribado de la población con criterios de exclusión e inclusión, obtienen unos resultados parecidos a la muestra española del grupo del dr. Montejo, pero donde se añaden datos de la baja prevalencia encontrada para bupropion, inferior al 10%, ya que en USA estaba comercializado como antidepresivo varios años antes de su comercialización en nuestro medio. (Clayton A, 2002) **Figura 14**

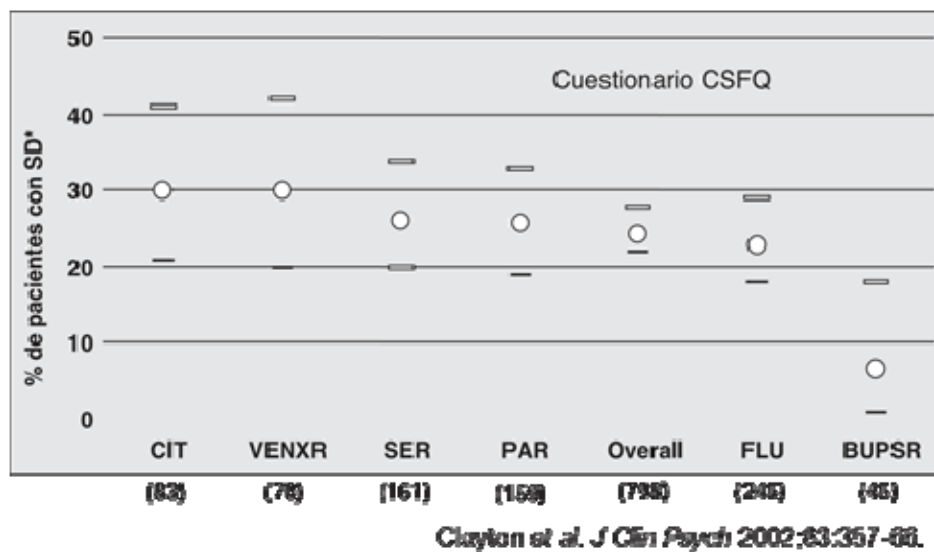


Figura 14. Clayton y cols 2002.

Baja prevalencia de disfunción sexual asociada a bupropion (<10%)

La **agomelatina** es un antidepresivo agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2 y a la vez un regulador de los ritmos biológicos que parecen estar disregulados en las personas que padecen depresión. Es también un antagonista de receptores de serotonina 5HT2c consiguiendo un efecto noradrenérgico y dopaminérgico.

Hasta el momento, la literatura ha demostrado una eficacia al menos tan similar como otros antidepresivos disponibles para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. (Lemoine P, 2007, Kasper S, 2008, Kennedy SH, 2008). No se ha observado ningún efecto perjudicial sobre la función sexual. La frecuencia de efectos adversos fue similar entre los pacientes tratados con agomelatina y placebo. Las escalas sexuales (ASEX, SexFX) utilizadas durante los estudios de eficacia a corto plazo, confirmaron la buena tolerabilidad sexual de los pacientes que tomaban agomelatina. (Kennedy SH, 2005).

Los estudios revisados confirman la aceptación sexual de agomelatina, que parece ser comparable a la de placebo. Esto es consistente con el buen perfil de tolerabilidad de este tratamiento en general (Ghosh A, 2007).

En un artículo del año 2011 (Montejo A.L, 2011), se revisan tres estudios con agomelatina y la disfunción sexual con tratamiento emergente (TESD) en ensayos clínicos con pacientes deprimidos y voluntarios sanos.

Los resultados que se obtuvieron fueron que, la aceptabilidad sexual de la agomelatina en comparación con los ISRS o un ISRN, fue una constante, sin importar qué tres escalas validadas se utilizan para evaluar la función sexual (Sex- FX, ASEX O PRSexDQ SALSEX).

A continuación, expondremos esos tres estudios.

En el estudio llevado a cabo por el dr. Montejo en el año 2010, se evaluó en un total de 92 voluntarios sanos, la tolerabilidad sexual de agomelatina (dosis de 25 o 50 mg), paroxetina (dosis de 20 mg) y placebo, usando el cuestionario de disfunción sexual (PRSEXDQ- SALSEX scale), durante 8 semanas (semanas 2, 4 y 8).

Se realizó con objeto de eliminar los factores de confusión sobre los problemas sexuales (sujetos varones, entre 18 y 30 años, no fumadores ni consumidores de drogas ni de alcohol, que mantuvieron relaciones sexuales satisfactorias durante seis meses con la misma pareja y una frecuencia mínima de cuatro relaciones al mes).

Se seleccionaron 90 varones sanos y se dividieron en cuatro grupos: placebo, agomelatina 25 mg, agomelatina 50 mg y paroxetina 20 mg.

Los resultados mostraron que más del 80 % de las personas del grupo que recibió paroxetina a la primera semana, presentaban ya problemas sexuales del tipo retraso eyaculatorio y anorgasmia. Sin embargo, las cifras de los dos grupos que recibieron agomelatina, eran similares a la que se observaba en el grupo placebo, concretamente en el grupo de agomelatina (22,7 % con 25 mg y 4,8% con 50 mg) y en el grupo de paroxetina (85,7%; $p < 0.0001$). En el grupo placebo, el 8,7% de los voluntarios, reportaron disfunción sexual. Los porcentajes de voluntarios con moderada o severa disfunción sexual fueron del 4,5 % con agomelatina 25 mg, 4,8% con agomelatina 50 mg, 61,9% para paroxetina 20 mg y en el grupo placebo 0% ($p < 0.0001$ agomelatina vs paroxetina)

Una interpretación más detenida de los datos muestra que la disfunción más frecuente fue el retraso eyaculatorio que afectó al 80% de la población con paroxetina y la anorgasmia (50%). El grupo de agomelatina 25 y 50 mg fue similar al placebo en todas las variables evaluadas. El parámetro peor tolerado por los voluntarios, fue la anorgasmia y los problemas de eyaculación, mientras que el descenso de libido y la disfunción eréctil aparecen progresivamente de forma más tardía (a los dos meses de inicio del tratamiento), con tendencia al incremento a lo largo del tiempo de forma similar a lo que ocurre en los pacientes depresivos.

Luego se comprobó que existió un riesgo bastante más bajo de disfunción sexual con agomelatina que con paroxetina en voluntarios varones sanos, lo que confirma el mejor perfil sexual de agomelatina comparado con los ISRS. (Montejo AL, 2010)

Kennedy y cols en el 2008, comparan en un estudio doble ciego la eficacia y tolerabilidad de la agomelatina (n: 140) con la venlafaxina de liberación retardada XR (n: 137), utilizando la escala de efectos sexuales (Sex FX) en una muestra total de 276 hombres y mujeres. Recibieron cada uno agomelatina (dosis de 50 mg/día) o venlafaxina (hasta dosis de 150 mg/día) durante 12 semanas. La disfunción sexual asociada al tratamiento emergente fue significativamente menos frecuente entre los pacientes que recibieron tratamiento con agomelatina que con venlafaxina (2,2% vs 8,6%).

La venlafaxina XR se asoció con un deterioro mucho mayor en los dominios sexuales de deseo y orgasmo. **Figura 15 A y B.** Ambos tratamientos tuvieron una buena remisión de los síntomas depresivos (agomelatina: 73% y venlafaxina: 66,9 %) aunque menos pacientes del grupo de agomelatina discontinuaron el tratamiento por los efectos adversos (agomelatina 2,25 % y venlafaxina 8,6%).

Agomelatina parece ser un antidepresivo con un perfil sexual superior a venlafaxina en este estudio, aunque hay que destacar que la superioridad a placebo no fue evaluada en el estudio. (Kennedy SH, 2008)

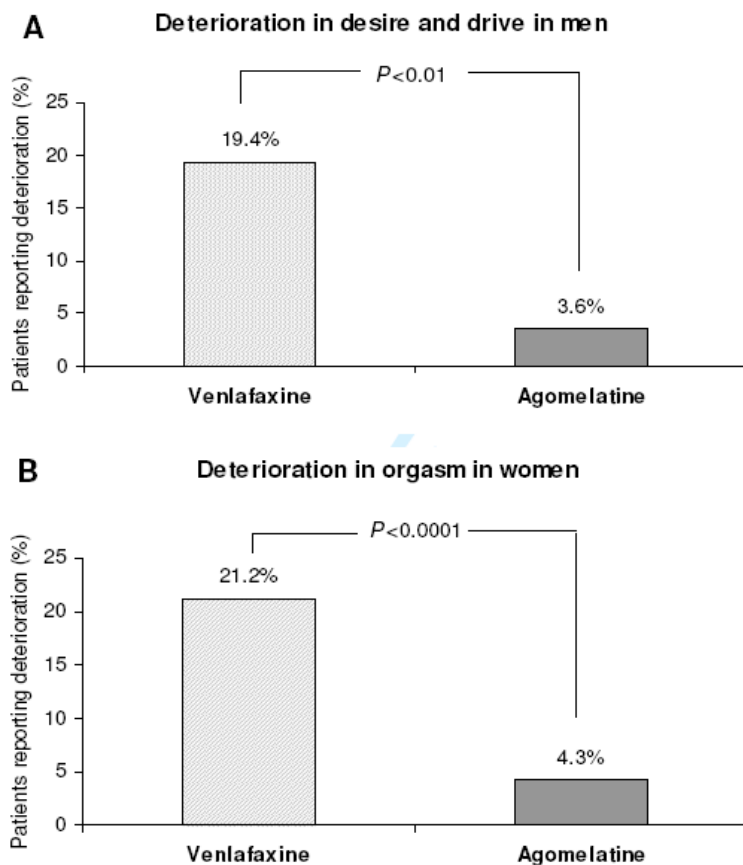


Figura 15

- A) Diferencias en deterioro en deseo en hombres entre venlafaxina y agomelatina.
 - B) Diferencias en deterioro en orgasmo en mujeres entre venlafaxina y agomelatina.
- (Kennedy SH, 2008)**

Otro estudio realizado por Kennedy y Eisfeld en el 2006, evaluó a una muestra de hombres y mujeres, compuesta por 399 pacientes con trastorno depresivo mayor, utilizando la escala sexual de Arizona (ASEX) durante 6-8 semanas. Fueron tratados con agomelatina, placebo o ISRS (fluoxetina o paroxetina). Se indicó que la TESD (disfunción sexual emergente asociada al tratamiento con agomelatina (3%), fue menor que el placebo (8,6%) y que con los ISRS (10,1%). Los pacientes recibieron agomelatina (n=168) a dosis de 25-50 mg, o ISRS (n=114), o placebo (N=117) durante 6-8 semanas. (Kennedy SH, y Eisfeld B 2006). **Figura 16.**

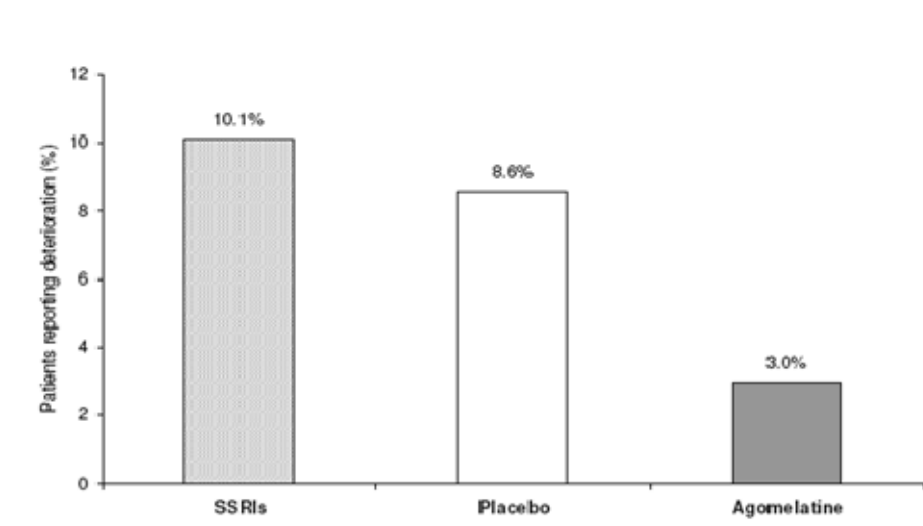


Figura 16. Deterioro en función sexual obtenida con escala ASEX.

Kennedy y Eisfeld, 2006

En resumen a este apartado, exponiendo los mecanismos de acción que se asociarían con una menor incidencia de disfunción sexual, serían los siguientes (Schweitzer I, 2009) :

- Incremento en neurotransmisión mediada por dopamina y noradrenalina (bupropion).
- Bloqueo de receptores 5HT_{2A} (mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).
- Elevación moderada de serotonina y noradrenalina, a través de un bloqueo de sus respectivos transportadores (nefazodona).
- Incremento de noradrenalina a través del bloqueo del autoreceptor presináptico alfa₂ adrenérgico (mirtazapina).

4.2. FASES DE LA RESPUESTA SEXUAL AFECTADAS POR ANTIDEPRESIVOS.

Los estudios han recogido la existencia de disfunción sexual en todas las fases de la clásica división de la respuesta sexual.

4.2.1 Interés o deseo sexual:

Esta es la fase que se muestra más afectada por la gravedad de la clínica depresiva. (Harrison WM, 1986 y Merino MJ, 1996). Hace 25 años Beck (Beck JG, 1986) afirmaba que el 61% de los deprimidos perdía el interés por la actividad sexual.

En un estudio del año 1995 (Merino MJ, 1995), se demuestra que el 64% de un grupo de 100 deprimidos ambulatorios, pierde el interés sexual antes de recibir tratamiento antidepressivo y el 25% al 4º mes de tratamiento. En este mismo estudio se revela que sólo el 10% de los pacientes tratados con nefazodona, persistían sin interés sexual en el 4º mes de tratamiento, frente a un rango de entre un 25 a un 35% de los pacientes tratados con paroxetina, venlafaxina o clomipramina que sufrían afectación del interés sexual en ese mismo mes de tratamiento.

Otro autor español (Montejo AL, 1996) da cifras de descenso de libido en el 47% de pacientes tratados con fluoxetina, 50% con paroxetina, 35% con fluvoxamina y 48% con Sertralina.

Aldrich pretendió en su estudio eliminar la carga de la clínica depresiva, reevaluando sólo a las pacientes mujeres que no habían perdido el interés sexual como consecuencia de la depresión y encontró que el 45 % de ellas iba perdiendo el interés sexual al recibir distintos ISRS. (Aldrich AP, 1996)

Los antidepressivos tricíclicos y los ISRS han demostrado disminución de la libido (Segraves R.T, 1992). En estudio de Montejo de 2001, la Venlafaxina, junto con ISRS, también demuestran ser antidepressivos con gran afectación del deseo sexual como efecto secundario más frecuente junto con el retraso del orgasmo (Montejo AL, 2001).

4.2.2 Fase de excitación y erección:

Respecto a los trastornos de la erección, se ha visto que todos los antidepresivos clásicos pueden producirlos. Se ha comprobado mediante la prueba de la tumescencia nocturna peneana una disminución de la amplitud y duración de las erecciones por antidepresivos. El mecanismo que interviene es el antagonismo a-adrenérgico presináptico, que aumenta el turnover de noradrenalina y adrenalina.

Entre un 20 y un 50 % de los pacientes con tricíclicos, desarrollan alguna disfunción excitatoria o eréctil (Balon R, 1993 y Hsu J, 1995).

Monteiro WO, en 1987 demostró que el 25% de los pacientes deprimidos en tratamiento con dosis medias de clomipramina de 75 mg no conseguían una erección o no conseguían mantenerla. Balon R, en 1993 también señalaba que el 20 % de sus pacientes deprimidos en tratamiento con tricíclicos presentaban disfunciones eréctiles completas o parciales. Hsu y Shen en 1995 reportaron cifras de hasta un 50% de impotencias con imipramina y clomipramina si se utilizaban dosis elevadas.

Llega a ocurrir que más de un 40% de casos tratados con clomipramina o venlafaxina pierden su respuesta excitatoria a lo largo del tratamiento antidepresivo (Merino MJ, 1995), se puede llegar a relacionar a la clomipramina con un 75% de disfunciones eréctiles secundarias al tratamiento, a la venlafaxina en un rango del 20 al 50 %, mientras que la impotencia relacionada con los ISRS es menor, de un 30 % en el caso de paroxetina y entre un 6 y un 17% para el resto de los ISRS (Merino MJ, 1995 y Montejo AL, 1996) . Tricíclicos, venlafaxina e ISRS produjeron disfunción eréctil en una proporción más elevada que moclobemida y nefazodona.

Según Montejo AL, la disfunción eréctil con los ISRS y venlafaxina, es significativamente menos frecuente que los problemas relacionados con el orgasmo, lo que indica un mecanismo de acción diferente para la disfunción eréctil, no tan relacionado con la serotonina, pero sí con las vías adrenérgicas y colinérgicas periféricas de otros factores. (Montejo AL, 2001). El ISRS que se ha referido en algunos artículos con mayores cifras de impotencia o de frigidez es la paroxetina. (Merino MJ, 1995 y Montejo AL, 1996).

Los ISRS se han relacionado indirectamente con trastornos de la erección. Cabe también destacar la alta incidencia de esta disfunción eréctil con IMAOs y con trazodona (priapismo). En la mujer cabría pensar que, del mismo modo, se producirían trastornos en la lubricación vaginal, pero los datos son todavía más escasos.

4.2.3 El orgasmo y la eyaculación:

Esta fase del ciclo de la respuesta sexual es afectada durante el episodio depresivo, de forma casi exclusiva, por la utilización de farmacoterapia antidepresiva. No obstante, no es descartable que la clínica depresiva impida la respuesta orgásmica en el caso de extrema gravedad (melancolías con completa anhedonia).

Sobre la eyaculación y el orgasmo (Balogh S, 1992 y Mcgilp, R. 1993) también se han descrito trastornos para la mayoría de los antidepresivos (**tabla XIX**), incluyendo imposibilidad de eyacular o eyaculación retardada en los hombres y disminución o ausencia de orgasmo en las mujeres.

Todos los antidepresivos tricíclicos producen alteración de la respuesta orgásmica con dosis terapéuticas (Balon R, 1993).

Se llegó a concluir que el 96% de pacientes que recibían clomipramina presentaban disfunción orgásmica a dosis de 25 mg y el 70% completa anorgasmia si se superaban los 150 mg por día. Entre el 30 y 50 % de los pacientes que reciben algún ISRS presentan alterada su respuesta orgásmica y en el caso de los hombres en más de un 20 % dificultades para conseguir la eyaculación. (Hsu J, 1995). En cualquier caso si el orgasmo se produce, este se retrasa en más de un 70 % de los casos, en un 42% éste es menos intenso y dura menos tiempo. (Modell JG, 1997).

El ISRS que mayor retraso orgásmico o eyaculatorio produce es la paroxetina (Merino MJ, 1995 y Montejo AL, 1997), posiblemente por su efecto sedante y su acción anticolinérgica; este retraso eyaculatorio ha podido utilizarse en el tratamiento de la eyaculación precoz. El 75% de los pacientes que recibieron venlafaxina desarrollaron alguna disfunción orgásmica y el 20% de los tratados con nefazodona. La anorgasmia y la

ausencia eyaculatoria se producen con más frecuencia (en más de un 50% de los hombres tratados) con clomipramina y venlafaxina. (Merino MJ, 1995).

Otros efectos infrecuentes de los antidepresivos sobre la función sexual son:

1. Eyaculación dolorosa: con imipramina, clorimipramina, amoxapina, fluoxetina.
2. Orgasmos espontáneos: asociados a bostezos y a dilatación pupilar, con clorimipramina y fluoxetina (Cohen A.J 1992).
3. Aumento del deseo sexual: clorimipramina, ISRS, bupropion y trazodona.
4. Erección prolongada: fluoxetina y trazodona y con los ISRS en pacientes con daño cerebral por sobreestimulación serotoninérgica y cambios en la regulación de receptores cerebrales (Hollander E, 1992).
5. Priapismo: con trazodona (20%) Y en un pequeño porcentaje con los ISRS (1 %). Este efecto ha servido para usar la trazodona como test diagnóstico de la impotencia psicogénica (mejoran hasta un 70% con 75 mg/día durante un mes).

Disfunción de la libido	Disfunción eréctil	Disfunción orgásmica y eyaculatoria
Imipramina	Imipramina	Imipramina
Clorimipramina	Clorimipramina	Clorimipramina
Amitriptilina	Amitriptilina	Amitriptilina
Trazodona	Trazodona *	Trazodona
Fluoxetina	Fluoxetina	Fluoxetina
Paroxetina	Paroxetina	Paroxetina
Sertralina	Sertralina	Sertralina
Fenelzina	Fenelzina	Fenelzina
Bupropion		

*Priapismo

Tabla XIX. Asociación de antidepresivos y disfunciones sexuales. Merino MJ, Actas Esp Neurop. 1995.

5. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA DS IATROGÉNICA

El tratamiento de la DS por antidepresivos dista mucho de haber sido estudiado de forma controlada y extensa. Apenas existen estudios que orienten a los clínicos sobre la elección más adecuada en cada caso. No existen tampoco ensayos clínicos controlados al respecto.

En Francia se realizó el estudio ELIXIR (Bonierbale M, 2003) donde se preguntó a los clínicos acerca de su elección ante la presencia de DS por antidepresivos. Los resultados indicaron que la mayoría de los psiquiatras optaban por no hacer nada esperando la remisión espontánea y un porcentaje pequeño optó por el cambio de tratamiento o por la adición de un antídoto.

Son varios los estudios que proponen diversas opciones ante la disfunción sexual provocada por antidepresivos mediante la espera de la remisión espontánea, reducción de dosis o bien cambio por otro fármaco con menor perfil de afectación de la función sexual o empleo de “antídotos” como sildenafil u otros. (Zajecka J, 2001, Baldwin D, 2003, Taylor JF, 2005, Raynaert C, 2010)

A continuación se exponen las recomendaciones para el manejo de la disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo basadas en la literatura existente. (Montejo AL, 2006)

5.1 Utilizar inicialmente antidepresivos con baja probabilidad de provocar DS.

La primera medida sería pensar en que puede aparecer con gran frecuencia en pacientes sexualmente activos y debemos evitarlo en la medida de lo posible. Toda entrevista clínica debería incluir preguntas acerca de la vida sexual, frecuencia, satisfacción y relevancia para la pareja antes de decidir un tratamiento que pudiera afectarlo gravemente y lo que es peor, durante largo tiempo en algunos casos. Muchos pacientes expresan poca preocupación cuando padecen DS a corto plazo pero abandonarán el tratamiento a largo plazo (más de 6-12 meses). Comenzar con fármacos de baja incidencia de disfunción sexual sería aquí la primera opción: agomelatina, mirtazapina o bupropion. Éste último es el que más evidencia posee sobre sus bondades en la vida sexual y podría

ser considerado como primera elección de tratamiento en población sexualmente activa y sensible a su deterioro. El uso de trazodona, mianserina, maprotilina y reboxetina, aunque tienen poca capacidad para provocar DS, poseen otros efectos adversos que hay que valorar cuidadosamente como el posible incremento de peso, somnolencia y otros efectos anticolinérgicos a medio y largo plazo.

5.2 Espera de la remisión espontánea de la disfunción sexual:

En la práctica clínica resulta habitual comprobar que algunos pacientes pueden experimentar mejoría parcial o total de su disfunción con el paso de algunas semanas o meses. (Baldwin D, 1997, Nurnberg HG, 1987)

Otros sólo presentan disfunción durante días y desaparece muy rápidamente volviendo a la normalidad. Desafortunadamente la mayoría (80%) no presenta ninguna mejoría a los 6 meses. (Montejo AL, 1997) (**Tabla XX y XXIII**)

Además, no parece una actitud práctica esperar a que esto ocurra como primera alternativa terapéutica en pacientes con muy mala aceptación de su disfunción.

Tiempo desde inicio del tto	Mejoría parcial	Mejoría completa	Total
>6 meses (n=143)	14 (11.2%)	16 (9.7%)	30 (20.97%)
>3 y <6 meses (n=131)	10 (7.6%)	05 (3.8%)	15 (11.4%)
<3 meses (n= 78)	09 (11.5%)	01 (1.7%)	10 (12.8%)

Tabla XX. Frecuencia de remisión espontánea de la disfunción sexual

Montejo y grupo Español, 1997.

5.3 Reducción de dosis o retirada del tratamiento:

Existe una gran variabilidad individual. Algunos pacientes desarrollan DS con dosis bajas mientras otros pacientes no muestran alteraciones sexuales con dosis superiores a la media. En los pacientes donde se disminuyó la dosis a la mitad apareció mejoría sustancial al menos en un 75% de los casos y cuando se retiró el tratamiento la mejoría fue completa.

Tabla XXIII. Por lo tanto, es necesario valorar cuidadosamente el riesgo de recaídas si la dosis se disminuye por debajo del nivel necesario. La retirada del tratamiento podría considerarse una solución en pacientes en remisión completa y tras un tiempo de mantenimiento. Con frecuencia algunos pacientes, cuando aparecen los primeros síntomas de mejoría, presionan al médico para conseguir una retirada prematura del tratamiento (no olvidar que un primer episodio de Depresión Mayor debe ser tratado al menos durante 6 meses y un segundo episodio precisa tratamiento de mantenimiento al menos de 9-12 meses) motivados por su intolerancia a la disfunción sexual.

5.4 Adición de un “antídoto” o tratamiento coadyuvante.

Cuando es preciso mantener la terapia antidepresiva, una estrategia puede ser la adición de un antídoto para evitar el incumplimiento.

Hasta el momento se han descrito un gran número de sustancias aunque ninguna de ellas está exenta de inconvenientes (Baldearani RJ, 1990, Remy L. 1986, Sorscher SM, 1986, Pollack MH, 1987, Segraves RT, 1994, Jacobsen FM, 1995).

Estos fármacos pueden ser administrados ocasionalmente unas horas antes de la relación sexual o bien de forma permanente. Actúan mediante mecanismos diferentes: agonistas dopaminérgicos (Gitlin, MJ. 1995), (amantadita, dextroanfetamina y remolina, ropinirol), antagonistas serotoninérgicos (ciproheptadina), (Nurnberg HG, 1987, Pollack MH 1987), estimulantes de los receptores 5HT1A (buspirona) (Segraves RT 1994), agonistas adrenérgicos, (yohimbina) (Jacobsen FM 1995), pentoxifilina (Gitlin MJ, 1995, fluparoxan), agonistas colinérgicos (neostigmina, betanecol) (Shrivastava RK, 1995) , o por vías menos conocidas (extracto de ginkgo biloba) (Arnott S, 1994). **Tabla XXI y XXIII.**

Sin embargo estos métodos presentan resultados muy dispares, muchos no tienen una eficacia claramente contrastada y algunos pueden ocasionar otros efectos adversos incluso peor tolerados que la propia disfunción sexual (inquietud, temblor, insomnio, náuseas y vómitos o aumento de peso). Lamentablemente y hasta el momento estas alternativas muestran escasa evidencia médica debido a que los datos proceden de series cortas de pacientes o de comunicaciones anecdóticas con resultados incluso contradictorios. La adición de Bupropion no parece ser una excepción, y muestra utilidad clínica con mayor evidencia científica.

En la actualidad la evidencia no demuestra beneficio ni empeoramiento significativo en la adición de sustancias como la olanzapina, mirtazapina, yohimbina, granisetron, ginkgo biloba o la efedrina, al tratamiento antidepresivo. Sin embargo hay que señalar que la mayoría de estas intervenciones sólo se han evaluado en ensayos individuales, relativamente pequeños, que pueden haber tenido poca potencia para demostrar pequeños efectos del tratamiento. Por lo tanto, sigue siendo posible que puedan llegar a ser eficaces en el futuro, quizás en diferentes dosis.

Fármaco	Mecanismo	Dosis (mg/día)
Ciproheptadina	Antagonismo 5HT	4-8
Buspirona	Agonista parcial 5HT1A	14-45
Yohimbina	Antagonismo adrenérgico (alfa 2)	5-10
Amantadina	Agonista Dopaminérgico	100-400
Metilfenidato	Agonista Dopaminérgico	10-30
Bupropion	Efecto dopaminérgico y adrenérgico	100-150
Mirtazapina	Antagonismo 5HT2	15-45

Tabla XX: Tratamiento coadyuvante en la anorgasmia por antidepresivos:

Montejo AL y grupo Español de Trabajo para el estudio de las disfunciones Sexuales Secundarias a psicofármacos, 2001.

- **Adición de bupirona:**

Muchos pacientes pueden beneficiarse de la utilización de **bupirona**, agonista parcial o mixto de los receptores 5HT1A. Es un ansiolítico con cierta actividad antidepresiva. La capacidad de la bupirona para mejorar la disfunción sexual puede ser resultado de la capacidad reducida de transmisión de serotonina y la mejora de la actividad dopaminérgica. (Tunnicliff G, 1991).

Una serie pequeña de casos sugiere que la disfunción sexual inducida por ISRS manifestada como disminución de la libido y retraso del orgasmo, podría mejorarse con la adición de bupirona a dosis de 15 a 60 mg/día. (Norden MJ, 1994).

Sin embargo, en un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo en 119 pacientes con Trastorno depresivo mayor que no respondían a ISRS (citalopram o paroxetina durante 4 semanas o más), la adición al tratamiento de bupirona durante 4 semanas no fue estadísticamente diferente del placebo en la respuesta antidepresiva o en la remisión de la disfunción sexual en el subgrupo de 20 hombres que informaron de una disminución de libido o disfunción orgásmica antes de que comenzaran el tratamiento con bupirona. (Landen M, 1998 y 1999).

En otro estudio (Michelson D, 2000) de mujeres que se habían recuperado de una depresión, y con dosis menores que en el estudio anterior, no se encontraron tampoco diferencias significativas en la calificación global de la función sexual entre los grupos de tratamiento y placebo.

- **Adición de favorecedores de óxido nítrico: Sildenafil**

Actúa como potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que impide la degradación del cMPC al estimular el llenado de los cuerpos cavernosos mediados por el óxido nítrico y favorece la erección.

Sildenafil (y por extensión vardenafilo y tadalafilo) ha demostrado su eficacia frente a placebo en la disfunción eréctil secundaria a psicofármacos (69%) y resulta muy bien tolerado (Cohen A.J, 1992, Norden MJ. 1994, Hollander E., 1992, Fava M, 1998, Balon R, 1998, Nurnbreg HG, 2000, Nurnberg HG, 2001 y 2003) tanto en la disfunción eréctil psicógena como orgánica.

Además el uso concomitante con los antidepresivos, no parece interferir con la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa para la disfunción eréctil (Tignol J, 2004) Curiosamente la evidencia que demuestra su eficacia para disfunción eréctil por antidepresivos, demuestra que es igual de eficaz para su uso en disfunción eréctil debida a otras causas (Fink HA, 2002)

No parece útil sin embargo en el alivio del deseo sexual ni en los problemas de eyacuación/ orgasmo. El inconveniente es la necesidad de planificación previa de la actividad sexual si bien tadalafilo tiene una vida media que supera las 36 horas evitando este problema.

- **Adición de bloqueo 5HT₂: Mirtazapina, mianserina**

La adición de sustancias con efecto bloqueante 5HT₂ parece eficaz (mianserina y mirtazapina) y muchos clínicos lo utilizan en su práctica diaria con buenos resultados si bien faltan estudios controlados que den consistencia a esta hipótesis.

En un estudio de Michelson D, en 2002, se compara el efecto en mujeres de la adición al tratamiento antidepresivo (ISRS) de la mirtazapina o de placebo. No hubo mejora de la disfunción sexual con la adición de la mirtazapina tanto con entrevista como con la recogida en diario.

En el estudio de Ozmenler de 2008, es interesante observar el uso de la mirtazapina en combinación con el tratamiento con ISRS, en pacientes estables, con disfunción sexual secundaria al tratamiento. Se añadieron 30 mg/ día (15 mg durante la primera semana) de mirtazapina a pacientes con disfunción sexual en tratamiento con ISRS (25 mujeres y 8 hombres). La mitad de los pacientes no mostró ningún problema de respuesta sexual después de 4 semanas de tratamiento. (Ozmenler NK 2008). Estos resultados fueron replicados en un estudio paralelo con duloxetina. (Ravindran 2008).

- **Adición de Bupropion:**

Otro fármaco a tenerse en cuenta es el bupropion por sus propiedades estimulantes sobre la actividad noradrenérgica y dopaminérgica,

Aparte de los estudios que demuestran la eficacia del cambio a tratamiento con bupropion, también se ha estudiado su uso como antídoto pero en la actualidad no está clara si la adición de bupropion al tratamiento antidepresivo es beneficiosa.

En varios ensayos pequeños abiertos no controlados y en serie de casos, la adición de bupropion de liberación inmediata (75- 159 mg o 75 a 450 mg/día) de una a dos horas antes de la actividad sexual (Asthon AK, 1998 y Labbate LA, 1997), o de bupropion de liberación retardada (dosis de 150- 300 mg/día) (Clayton A, 2001 y Bodkin JA, 1997), reportaron mejorías en la disfunción sexual inducida por la inhibición de la recaptación de serotonina.

Fundamentalmente dos ensayos han comparado el efecto de aumentar el tratamiento antidepresivo con bupropion o placebo (Clayton A, 2004, Masand PS, 2001).

En el ensayo de Clayton A, en 2004, que utilizaba el Cuestionario de cambios en el Funcionamiento Sexual (CSFQ, Clayton et al 1997), las puntuaciones de frecuencia del deseo favorecieron al bupropion (DM 0,88, IC 95%; 0,21 a 1,55).

Sin embargo, en un segundo ensayo pequeño (N= 31) (Masand PS, 2001) randomizado y controlado con placebo, con dosis más bajas de bupropion, no hubo diferencias significativas en el número de participantes que no alcanzaban un 50% de

mejora en la escala ASEX al final del ensayo (RR 1,07, IC 95%: 0,94 a 1,23). En este ensayo los pacientes estaban eutímicos pero con disfunción sexual asociada al tratamiento. El bupropion de liberación sostenida a dosis de 150 mg, fue administrado todas las noches durante tres semanas, y no fue estadísticamente superior al placebo en la mejora de resultados de cualquier punto de la ASEX (Escala sexual de Arizona) De hecho, los que recibieron placebo, experimentaron mayor mejoría desde el principio hasta la segunda semana en las puntuaciones del ítem de disfunción eréctil ($p=0,04$). Puede ser posible que dosis más elevadas de bupropion sean beneficiosas. Otro estudio (Clayton A, 2000) encontró que el bupropion mejoraba la libido pero no la excitación o el orgasmo más que el placebo

- **Adición de trazodona:**

La trazodona también se ha utilizado como terapia adjunta en casos de DS asociada a ISRS con buenos resultados. La combinación con ella mejoró de forma significativa todas las dimensiones medidas mediante la escala de disfunción sexual (Valeski-Weizman) con mejorías en la satisfacción sexual global y específicas en deseo, activación (arousal) y orgasmo. (Stryjer R, 2009)

Un metaanálisis de Fink AH y cols del 2003 constató una efectividad significativa de trazodona en pacientes con disfunción eréctil psicógena, pero no en pacientes con disfunciones orgánicas o de etiología mixta. Concluyen que trazodona incrementa su efectividad en este trastorno cuando se administra a dosis de 150-200 mg. (Fink AH, 2003)

La evidencia disponible actualmente en este apartado de adición de antídotos o de tratamientos coadyuvantes es limitada, con un pequeño número de ensayos que evalúan cada intervención. Sin embargo, en el presente, la evidencia actual para el uso del sildenafil en hombres con disfunción eréctil inducida con antidepresivos, es la más grande y consistente.

5.5 Interrupción por periodos cortos o “vacaciones de fin de semana”.

En pacientes donde no se puede interrumpir el tratamiento. El procedimiento consiste en suspender el antidepresivo 48-72 horas antes de la relación sexual reiniciándolo posteriormente. Este efecto está relacionado con la vida media de los antidepresivos, puesto que las concentraciones plasmáticas disminuyen al cabo de ese tiempo dejando de interferir en la función sexual. Puede resultar útil con paroxetina y sertralina pero no con fluoxetina debido a su prolongada vida media. **Tabla XXIII.**

Aunque en general este método suele ser bien aceptado por los pacientes no está exento de inconvenientes tales como facilitar, a la larga, el incumplimiento terapéutico y provocar la aparición ocasional de síndrome de discontinuación tras la interrupción brusca de la medicación (mareos, náuseas, síndrome vertiginoso, insomnio y ansiedad fundamentalmente).

Una posible variante podría ser la reducción de dosis a la mitad durante un par de días a la semana para continuar después con la dosis habitual. Con este método se consigue mejoría en la erección y en los problemas de orgasmo (si se tiene actividad sexual tras 24-48 horas de la reducción de la dosis y por consiguiente los niveles en sangre son mucho menores) pero no es útil en la falta de deseo sexual por lo general.

5.6. Cambio de medicación antidepresiva

El objetivo del cambio es la búsqueda de un tratamiento antidepresivo desprovisto de este efecto adverso y con un mecanismo de acción diferente. Los pacientes con DS no mejoran de sus molestias al ser cambiados a otro ISRS diferente debido a que poseen un mecanismo de acción similar.

El cambio a moclobemida, mirtazapina, agomelatina y bupropion es útil y no se observa mejoría cuando el cambio se realiza a otro IRS paroxetina como grupo control.

- **Cambio a Bupropion.**

Antidepresivo con efecto liberador de dopamina y noradrenalina sin efecto sobre serotonina. Los datos de cambio en estudios controlados con fluoxetina demuestran una gran eficacia en la desaparición de la DS en el grupo tratado con bupropion (Cohen AJ, 1992) .La frecuencia de DS es similar al placebo e incluso puede mejorar la función sexual previa a la toma del fármaco mediante el incremento del deseo sexual. Como ya hemos dicho previamente, existen datos de su utilidad al añadirlo a un ISRS previo para combatir los problemas sexuales asociados al tratamiento cuando no sea posible la sustitución. (Norden MJ, 1994). Se trata del fármaco más estudiado para el cambio por disfunción sexual debido a su amplia experiencia previa en USA con resultados muy positivos. (Clayton AH, 2006)

Son muchos los estudios comparativos con este fármaco ya nombrados en apartado 4 de este trabajo (4.1.6 Otros tratamiento y DS), donde los resultados le favorecen positivamente.

En un análisis agrupado de datos bupropion se encontró asociado con menor disfunción orgásmica, trastorno de la excitación sexual y trastorno del deseo sexual al compararse con los ISRS. De hecho, en esta base de datos el riesgo de disfunción sexual asociado al tratamiento con bupropion fue el mismo que placebo. (Thase ME, 2005)

La experiencia clínica demuestra que el procedimiento de cambio puede verse alterado por la aparición de síndrome de discontinuación del ISRS precedente por lo que sería recomendable realizar un lavado previo e iniciar posteriormente bupropion para evitar confundir los efectos de retirada con los del inicio de bupropion y que pueden llevar a un abandono del tratamiento temprano.

- **Cambio a Mirtazapina**

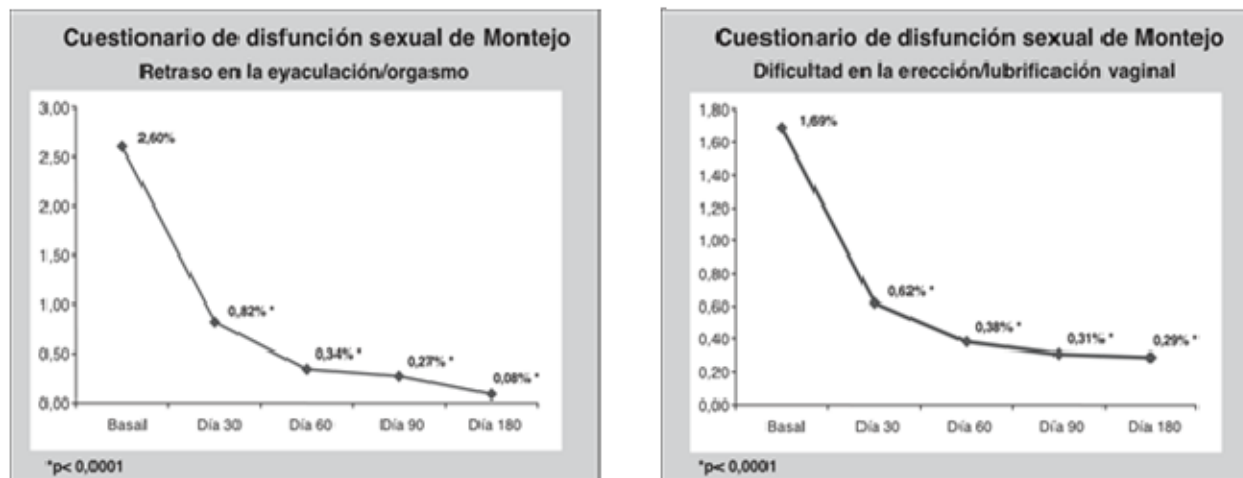
Antidepresivo de acción dual noradrenérgica y serotoninérgica mediante la estimulación de receptores postsinápticos 5HT1 y bloqueando selectivamente los receptores 5HT2 y 5HT3. Mirtazapina incrementa también la actividad serotoninérgica mediante el bloqueo de los auto receptores alfa-2 presinápticos de las neuronas serotoninérgicas (Wheathley DP, 1998). Provoca baja frecuencia de DS en pacientes deprimidos (Boyarsky BK, 1998) Por otra parte mejora la función sexual previamente alterada en los pacientes depresivos (Boyarsky BK, 1999). Sáiz J y cols también han encontrado un descenso significativo en los problemas sexuales de 78 pacientes deprimidos que fueron tratados con mirtazapina reduciéndose a la mitad los que mantenían disfunción sexual al final de los 6 meses de tratamiento (Sáiz J, 2000)

Aunque la frecuencia encontrada por el grupo español (25%) resulta ligeramente mayor que las cifras que aparecen en su ficha médica, los trastornos orgásmicos y la disfunción eréctil son claramente menores que con ISRS y duales. (Montejo AL, 2001)

Los estudios de cambio demuestran mejorías entre el 70-90% (Koutouvidis N, 1999) aunque pueden aparecer incremento de peso y somnolencia tras el cambio. En otro estudio se obtuvieron buenos resultados en 5 pacientes que mejoraron fundamentalmente de la disfunción eréctil y de sus problemas de orgasmo cuando se cambió a mirtazapina si bien no mejoró la función sexual cuando se añadió al tratamiento previo como terapia coadyuvante en otros 4 pacientes (García Plazaola M 1999).

En un estudio del grupo español (Montejo AH, 2002) con 55 pacientes seguidos durante 6 meses apareció una mejoría significativa en las 5 dimensiones del cuestionario SALSEX (descenso de libido, retraso de orgasmo, anorgasmia, disfunción eréctil/lubricación vaginal y aceptación de la disfunción). La mejoría se halló desde el primer mes y continuó hasta el final de los 6 meses. Las variables de eficacia clínica también mejoraron. La tolerabilidad fue valorada como buena o muy buena en el 81.8% de los pacientes, apareciendo aumento de peso y somnolencia como contrapartida. El aumento de peso fue mal percibido por las mujeres y algunas se plantearon volver al tratamiento inicial a pesar de la disfunción sexual. **Figura 17.**

N= 55



Montejo AL, et al. Congreso Nacional Psiquiatría. Barcelona 2002.

Figura 17. Estudio de sustitución por mirtazapina, seguimiento a 6 meses. Montejó AH, 2002.

Es necesario valorar adecuadamente los candidatos idóneos para realizar el cambio ya que algunas mujeres parecen especialmente sensibles ante el aumento de peso con baja tolerancia a este acontecimiento.

- **Cambio a Moclobemida.**

Se trata de un inhibidor reversible de la Mono Amino Oxidasa tipo A (MAO-A) que ha demostrado respetar la función sexual de los pacientes (Schweitzer I, 1989). Ha sido empleado por Montejó AL y su grupo, como terapia sustitutiva en 15 pacientes, desapareciendo totalmente la disfunción sexual en 11 de ellos (73.3%) a dosis entre 450 y 600 mg/día. (Montejó AL, 1996). La incidencia de DS general con moclobemida no supera el 10% e incluso parece tener un efecto estimulador sobre la función sexual. (Philip M, 1993). La frecuencia de descenso de libido y retardo de la eyacuación es similar al placebo mientras las cifras de fenelzina (un IMAO clásico no reversible) representaron el 28.6% y el 42.8% respectivamente (Versiani M, 1992).

En la práctica clínica habitual el uso de moclobemida en nuestro país se ha visto limitado por el psiquiatra debido a ciertas dudas sobre su utilidad a largo plazo, la hipotética necesidad de incrementar la dosis con el paso del tiempo y su discutida eficacia en depresiones severas.

- **Cambio a otros antidepresivos de perfil no serotoninérgico.**

No existen apenas estudios sobre fármacos de perfil noradrenérgico como reboxetina, maprotilina y mianserina. Reboxetina demostró menor incidencia de DS en estudios comparativos con ISRS y podría ser una elección adecuada para el cambio (Clayton AH, 2003) aunque no hay que olvidar los posibles efectos adrenérgicos secundarios derivados (ansiedad, insomnio, sequedad de boca, etc...). En teoría no deberían afectar a la función orgásmica (relacionada directamente con un mecanismo serotoninérgico) y los clínicos lo utilizan de forma empírica sin que hasta el momento existan estudios específicos que avalen este cambio.

Sin embargo no parece que estos fármacos puedan utilizarse en aquellas indicaciones donde los ISRS son de primera elección: trastorno obsesivo compulsivo o trastorno de pánico, aunque sí en el trastorno depresivo.

- **Cambio a agomelatina:**

La aparición en el mercado de este reciente antidepresivo puede suponer una ventaja en su perfil de tolerabilidad ya que una de las grandes ventajas es que preserva la función sexual.

Los estudios hasta el momento han demostrado que es eficaz tanto en depresiones leves como moderadas y que no provoca disfunción sexual superior a placebo debido a su novedoso mecanismo de acción.

Agomelatina ha sido similar a placebo mostrando cifras muy bajas de disfunción sexual (<10%) comparado con paroxetina (>80%) en un reciente estudio del grupo español con 90 varones voluntarios sanos durante 8 semanas de tratamiento. (Montejo AL, 2010).

En revisión de tres estudios con agomelatina y la disfunción sexual emergente al tratamiento (TESD) con pacientes deprimidos y voluntarios sanos (Montejo A.L, 2011), los resultados que se obtuvieron fueron que, la aceptabilidad sexual de la agomelatina en comparación con los ISRS o un ISRN, fue una constante, sin importar qué tres escalas validadas se utilizan para evaluar la función sexual (Sex- FX, ASEX O PRSexDQ SALSEX). (Montejo AL 2010, Kennedy SH 2008, Kennedy SH 2006).

De entre todos los métodos citados no resulta fácil seleccionar uno en concreto para la generalidad de los pacientes. Más bien se trata de una elección individualizada si bien el cambio a bupropion es el que cuenta con mayor evidencia científica y experiencia clínica.

Ante la ausencia de metaanálisis y ensayos clínicos diseñados al efecto, las recomendaciones que se obtienen de la Medicina Basada en la Evidencia (Fisher M, 2002) a través del análisis de los datos de los estudios publicados sugieren diferentes niveles de evidencia que se pueden resumir en la **tabla XXII**.

Datos clínicos	Nivel de evidencia
La Sustitución por Bupropión y Mirtazapina y es útil	B
La potenciación con amantadina, bupropion y bupiriona NO es mejor que placebo	B
La potenciación con otros agentes diversos puede ser beneficiosa	D
La interrupción durante los fines de semana es útil en anorgasmia	D
Sildenafil es útil en disfunción eréctil secundaria a ISRS	B

Tabla XXII. Niveles de evidencia científica. Fisher M. 2002

B= Estudios controlados randomizados..

D= Estudios abiertos, no randomizados, series de casos e informes casos aislados.

Procedimiento	Comentarios
1. ESPERAR REMISIÓN ESPONTÁNEA	20% éxito a los 6 meses.
2.-REDUCCIÓN DE DOSIS	Con mitad de dosis: 75% mejoría
3. RETIRADA DEL TRATAMIENTO	Mejoría 100%. Riesgo de recidivas.
4.- ASOCIACIÓN DE ANTÍDOTOS:	
4.1. Antagonistas Serotonina Ciproheptadina. Nefazodona, mirtazapina, mianserina.	Puede revertir efecto antidepresivo Bloquean 5HT2 postsinápticos
4.2 Agonista parcial 5HT1: buspirona	No mejor que placebo.
4.3. Antagonistas alfa-2: yohimbina	En disfunción eréctil. Efectos secundarios: ansiedad, insomnio.
4.4. Agonistas colinérgicos: Neostigmina, betanecol.	En disfunción eréctil. Poca evidencia. Ef 2ºs: diarrea, sudor.
4.5. Agonistas dopaminérgicos: Amantadina, ropinirol, dextroanfetamina	En disf, orgásmica. Pocos datos. Otros efectos 2ª
4.6. Favorecedores Oxido Nítrico Sildenafil, tadalafino, vardenafilo	Útil en disf eréctil. No útil en anorgasmia ni descenso libido
5.- VACACIONES DE FIN DE SEMANA.	
5.1 Retirada de dosis 2días /semana	Mejoría en 50%. No útil con fluoxetina Riesgo síntomas de retirada (mareos vertiginoso, náuseas, ansiedad..)
5.2 Reducción de dosis 2días/semana síntomas de discontinuación	Mejoría del orgasmo y erección evitando
6.- SUSTITUCIÓN POR OTROS FÁRMACOS:	
- Mirtazapina	Mejoría 70-90% Somnolencia o aumento de peso
- Bupropion	Mejoría >70% Ansiedad, insomnio...
- Moclobemida	Mejoría >70%. Eficacia largo plazo?
- Otros Antidepresivos: Mianserina Reboxetina Maprotilina Trazodona	Pocos datos. Menor incidencia DS. No hay estudios controlados. Perfil noradrenérgico principal

Tabla XXIII. Resumen alternativas terapéuticas de la disfunción sexual secundaria a psicofármacos. Montejo AL y grupo Español de Trabajo para el estudio de las disfunciones Sexuales secundarias a psicofármacos, 2001.

6. ESCALAS DE DISFUNCIÓN SEXUAL:

Es preciso que los instrumentos de medida diseñados para su uso en investigación y en la práctica asistencial con pacientes que reciban tratamiento con psicofármacos y que sean susceptibles de presentar problemas de DS, cumplan una serie de propiedades de medición: (Nunnally JC, 1978)

- a) Factibilidad: viabilidad con que un instrumento puede ser adecuadamente administrado y respondido.
- b) Fiabilidad: capacidad con que un instrumento puede medir el mismo grado de DS en distintas circunstancias con el menor error de medida debido al azar.
- c) Validez: bondad con que un instrumento mide el concepto o atributo de DS que se pretende medir.
- d) Sensibilidad al cambio: capacidad de un instrumento para detectar cambios positivos o negativos en el grado de DS que se está evaluando cuando realmente los ha habido.

Sin embargo, al llevar a la práctica la evaluación de la DS, se han identificado, además de la fuente de factores asociados a las propiedades psicométricas del instrumento de evaluación elegido en cada caso, otras dos fuentes que pueden dificultar la información (Clayton AH, 2000 y González MP, 2000):

1. Factores asociados al paciente: falta de comunicación espontánea de los problemas de DS por vergüenza, miedo, ignorancia, presencia de DS como efecto de la propia enfermedad que puede confundirse con la DS debida al tratamiento con psicofármacos, presencia de DS como efecto de otros factores (estrés, cambio en las relaciones personales del paciente...)
2. Factores asociados al profesional: falta de fluidez en la interacción con el paciente acerca de los problemas de DS por prejuicios relacionados con la edad, diferencia de sexo entre el profesional y el paciente y temor a interpretaciones erróneas por parte de los pacientes (seducción, intrusismo, inmoralidad).

Además los instrumentos empleados para la evaluación de la DS deberían reunir las siguientes cualidades:

1. Factibilidad: breves y poco intrusivos.
2. Especificidad según el sexo: con preguntas específicas para varones y mujeres, dado que las disfunciones sexuales presentan características diferenciales entre ambos sexos que no pueden ignorarse y que, aunque la tendencia de las clasificaciones psiquiátricas es equipararlas y definir categorías comunes, esto no es posible sin distorsionar la naturaleza de los procesos de disfunción en el varón y en la mujer.
3. Especificidad según fase del ciclo de la respuesta sexual que se pretenda evaluar: con preguntas específicas para cada fase que permitan detectar y evaluar posibles problemas de DS en cada una de ellas.
4. Capacidad para discriminar la etiología de la DS que se detecte: con preguntas redactadas de tal forma que permitan discernir los problemas de DS debidos a la propia enfermedad de aquéllos debidos al tratamiento con psicofármacos.
5. Capacidad para discriminar entre la incidencia de DS y la DS premórbida y existente a lo largo de la vida: con preguntas redactadas de tal forma que permitan distinguir la DS debida a determinado tratamiento con psicofármacos de la preexistente debida a otras causas.

En la literatura se pueden encontrar gran cantidad de escalas disponibles para la medición de la disfunción sexual.

A continuación, se clasifican las siguientes escalas con sus correspondientes propiedades psicométricas, de acuerdo a su uso principal, encuadrándolas así en tres grandes categorías: medidas generales de disfunción sexual, medidas de disfunción sexual en pacientes deprimidos y medidas específicas de disfunción sexual por género.

6.1 INSTRUMENTOS GENERALES DE DISFUNCIÓN SEXUAL:

Constituyen un mecanismo válido de evaluación de muestras de la comunidad y pueden ser útiles para realizar comparaciones entre diferentes poblaciones clínicas. No obstante, algunos pueden no ser capaces de detectar aspectos clínicos de la función sexual relacionados con grupos específicos de enfermedad.

Varias escalas son ampliamente utilizadas en investigación en entornos clínicos para individuos, mientras que otras son diseñadas para evaluar la disfunción en la pareja.

6.1) 1.a DEROGATIS SEXUAL FUNCTIONING INVENTORY (DSFI), 1976

El DSFI fue diseñado por Derogatis para medir el nivel de funcionamiento sexual actual. Se trata de una escala autoaplicada cuyo tiempo de cumplimentación estimado es de 40 minutos. Consta de 253 ítems que miden la calidad de la función sexual en las siguientes 10 dimensiones: información, experiencias, motivación, actitudes, síntomas psicológicos, emociones, definición del rol sexual, fantasía, imagen corporal y satisfacción sexual.

De estas dimensiones, dos están formadas por test psicológicos independientes que son el Brief Symptom Inventory (BSI) (Derogatis LR, 1993) y la Derogatis Affects Balance Scale (DABS) (Derogatis LR, 1996). Las puntuaciones directas obtenidas de cada una de las diez escalas deben transformarse en puntuaciones T. Puede obtenerse un índice total de funcionamiento sexual sumando las puntuaciones obtenidas en cada escala y transformadas a puntuaciones T, debiéndose transformar a su vez este índice total en puntuación T. Se han señalado como punto de corte las puntuaciones estandarizadas < 40 (p. ej, una desviación estándar por debajo de la media, o en el percentil 15% de la distribución)

En diversos estudios se ha demostrado que posee propiedades adecuadas psicométricas en términos de fiabilidad, tanto consistencia interna como test.- retest, validez convergente, validez discriminante entre distintos grupos de pacientes y sensibilidad a los cambios. (Derogatis LR, 1976 y Derogatis LR, 1979) Existe una versión traducida al español.

A pesar de demostrar ser un instrumento útil, la falta de preguntas específicas a cada género, y el tiempo de 30- 40 minutos que se precisaba para completar la escala, limitaban su uso en la práctica clínica. Por esta razón, se crea una entrevista semiestructurada (DISF- SR), con versión heteroaplicada o autoaplicada y específica para cada género, que precisan tan sólo 15 minutos para completarla.

6. 1) 1 b. DEROGATIS INTERVIEW FOR SEXUAL FUNCTIONING (DISF/DISF- SR), 1997

El DISF (heteroaplicado) y el DISF-SR (autoaplicado) fueron diseñados para medir el nivel de funcionamiento sexual mediante un instrumento breve, específico según sexo, y multidimensional. Consta de 26 ítems que miden la calidad de la función sexual en las siguientes 5 dimensiones: cogniciones sexuales/fantasías, arousal, conductas/experiencias sexuales, orgasmo, y motivación sexual/pareja. Las puntuaciones directas obtenidas en cada escala deben ser transformadas a puntuaciones estandarizadas con base a las normas de puntuaciones existentes. Adicionalmente puede obtenerse un único índice total de funcionamiento sexual sumando las puntuaciones obtenidas en cada escala, debiéndose transformar a su vez esta índice total en puntuación estandarizada. Se han sugerido como punto de corte las puntuaciones estandarizadas < 40 (p. ej., 1 desviación estándar por debajo de la media, o en el percentil 15% de la distribución). No se dispone de muchos datos acerca de sus propiedades psicométricas, pero como mínimo ha demostrado poseer adecuada fiabilidad, tanto consistencia interna como test-retest y validez discriminante (Derogatis LR, 1997) Existe una versión traducida al español. **Tabla XXIV.**

6.1) 2. GOLOMBOK- RUST INVENTORY OF SEXUAL SATISFACTION (GRISS), 1983

El GRISS fue desarrollado por Rust y Golombok para evaluar la existencia y gravedad de problemas sexuales. Se trata de un cuestionario autoaplicado que consta de 28 ítems que evalúan 12 dimensiones, 6 de las cuales corresponden a disfunciones sexuales recogidas en el DSM: evitación en hombres y mujeres, anorgasmia (sólo mujeres), vaginismo (sólo mujeres), eyaculación precoz (sólo

hombres), e impotencia (sólo hombres). Las otras 6 dimensiones permiten evaluar conductas tanto del paciente como de su pareja en las siguientes áreas: falta de sensualidad e insatisfacción en hombres y mujeres, infrecuencia y falta de comunicación. Cada ítem es respondido mediante una escala Likert de 5 opciones de respuesta, donde 1 equivale a nunca y 5 a siempre. Las puntuaciones en cada escala deben ser transformadas y pueden oscilar entre 1 y 9, indicando una puntuación igual o superior a 5 la existencia de problemas en esa dimensión. Es posible obtener una puntuación global (para hombres y mujeres específicamente) sobre la calidad del funcionamiento sexual en el contexto de una relación de pareja, además de puntuaciones en cada una de las dimensiones.

Se han estudiado sus propiedades psicométricas, demostrando poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest, así como adecuada validez convergente/divergente y capacidad para discriminar entre pacientes y un grupo control y sensibilidad a los cambios (Rust J, Golombok, 1983, 1985, 1986)

6. 1) 3. RUSH SEXUAL INVENTORY (RSI), 1997

El RSI fue diseñado para evaluar cambios en la función sexual a lo largo del tiempo. Se trata de un cuestionario autoaplicado con versiones específicas para cada sexo. Consta de 14 ítems en hombres y 10 ítems en mujeres de tipo dicotómico (sí/no) y otros 5 ítems comunes que son respondidos en 5 escalas visuales analógicas, que evalúan interés sexual, deseo, arousal/excitación, orgasmo y satisfacción. No se dispone de muchos datos acerca de sus propiedades psicométricas, pero como mínimo ha demostrado poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna, validez concurrente con el BSFQ y el BISF-W y sensibilidad a los cambios. (Zajecka J, 1997 y 2000)

6.2 INSTRUMENTOS DE DS EN PACIENTES DEPRIMIDOS:

6.2) 1. ARIZONA SEXUAL EXPERIENCE SCALE (ASEX), 1997

Esta escala ASEX, validado en EEUU, fue originalmente desarrollada con la intención de obtener un instrumento que sirviera para medir la DS inducida por psicotrofos, concretamente a la atribuida a los antidepresivos ISRS (McGahuey CA, 2000). Se trata de una breve escala autoaplicada con versiones específicas para cada sexo. Consta de 5 ítems que evalúan las siguientes 5 dimensiones: motivación sexual, arousal psicológico, arousal fisiológico (erección o lubricación vaginal), facilidad para alcanzar el orgasmo, y satisfacción con el orgasmo. Cada ítem es respondido en una escala Likert de 5 opciones de respuesta de 1 (nula disfunción sexual) a 6 (máxima disfunción sexual). Proporciona una puntuación total, suma de las puntuaciones en los 5 ítems, que oscila entre 5 y 30.

Existe disfunción sexual si se da alguno de los siguientes criterios:

- Puntuación total ≥ 19
- Puntuación en al menos 1 ítem ≥ 5
- Puntuación en al menos 3 ítems ≥ 4

Marco de referencia temporal: la semana anterior.

Sus autores destacan, como ventajas de este instrumento frente a otros ya existentes, su brevedad, ya que habitualmente se cumplimenta en 5-10 minutos, y su falta de intrusividad. **Tabla XXIV**. Además, ha demostrado poseer aceptable fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest, adecuada validez convergente/divergente con el Brief Index of Sexual Functioning (BSIF) y las escalas de Hamilton para la depresión y la ansiedad, y adecuada validez discriminante (McGahuey CA, 1997, 2000) .

6.2) 2. CHANGES IN SEXUAL FUNCTIONING QUESTIONNAIRE (CSFQ-C), 1997

El CSFQ es una evaluación sistemática de los cambios en el funcionamiento sexual, ya sean debidos a la enfermedad y/o a la medicación. Adaptado y validado al español por Bobes J, en el año 2000.

Preferiblemente debe ser administrado mediante entrevista clínica semiestructurada, pero puede ser autoaplicado. Existen versiones específicas para hombres (de 36 ítems) y mujeres (de 34 ítems), aunque los primeros 21 ítems son comunes para ambos sexos. Consta de 12 ítems fundamentales que evalúan 5 dimensiones de la función sexual: deseo sexual/frecuencia, deseo/interés sexual, placer, arousal/excitación, orgasmo. Los ítems restantes (24 en hombres y 22 en mujeres) proporcionan información relevante para la historia clínica. Cada ítem es respondido en una escala tipo Likert de 5 opciones de respuesta que se refiere a frecuencia, satisfacción o cambio. Es posible obtener una puntuación global (para hombres y mujeres específicamente) a partir de la suma de los 12 ítems de las 5 dimensiones mencionadas y de 2 ítems adicionales que evalúan, respectivamente, disminución de arousal en mujeres y dolor/erecciones prolongadas en hombres y dolor en el orgasmo, y donde puntuaciones más altas indican mejor función sexual. La puntuación total oscila entre 14 y 70 puntos. Los puntos de corte propuestos son: Función sexual global: varones = 47, mujeres = 41. Deseo/frecuencia: varones = 8, mujeres = 6. Deseo/interés: varones = 11, mujeres = 9. Placer: varones y mujeres = 4. Activación/excitación: varones = 13, mujeres = 12. Orgasmo: varones = 13, mujeres = 11.

Se han estudiado sus propiedades psicométricas, demostrando poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest, y adecuada validez convergente/divergente y discriminante (Clayton AH, 1997). Además, existe una versión traducida al español adecuadamente adaptada y validada, (Bobes J, 2000) y con la que se ha demostrado que el CSFQ posee sensibilidad a los cambios (González MP, 2000). **Tabla XXIV.**

6.2) 3. PSYCHOTROPIC-RELATED SEXUAL DYSFUNCTION QUESTIONNAIRE (PRSEXDQ- SALSEX), 2000

El PRSexDQ-SALSEX se aplica mediante entrevista clínica directa. Ideada en España como una medida breve y mínimamente invasiva de la disfunción sexual provocada por psicofármacos y fácil de usar en la práctica clínica. Consta de 7 ítems. Los ítems 1 y 2 evalúan la presencia de algún tipo de alteración en la actividad sexual y si su comunicación al médico es espontánea. Los siguientes 4 ítems evalúan la intensidad o frecuencia de las siguientes alteraciones de la función sexual mediante una escala de respuesta de 0 (menor intensidad o frecuencia posible) a 3 (mayor intensidad o frecuencia posible) en las siguientes dimensiones: descenso de la libido, retraso de orgasmo / eyaculación, ausencia de orgasmo / eyaculación, impotencia / disminución de la excitación sexual. Un ítem adicional evalúa la dimensión de la tolerancia del paciente a los cambios en la función sexual utilizando una escala de respuesta de 0 (no ha habido disfunción sexual) a 3 (mala tolerancia). Puede obtenerse una puntuación final total de la escala mediante la suma de los puntos obtenidos en los ítems 3-7, obteniéndose una puntuación total de 0 (ninguna disfunción sexual) a 15 puntos (máxima disfunción sexual posible). Se trata de un instrumento de medida desarrollado inicialmente en español habiéndose realizado su validación a partir de esta versión en español que demuestra que el PRsexDQ posee adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna, adecuada validez convergente/divergente y discriminante, y sensibilidad a los cambios. (Montejo A, 2000). **Tabla XXIV.**

El cuestionario analiza las siguientes variables mediante una escala de intensidad o frecuencia: 1) descenso de la libido; 2) retraso de orgasmo/ eyaculación; 3) ausencia de orgasmo/ eyaculación; 4) disfunción eréctil/ lubricación vaginal y 5) tolerabilidad del paciente ante la disfunción sexual. **Anexo 1.** (Más desarrollada en apartado de material)

6.2) 4. SEX EFFECTS SCALE (SEX-FX)

Esta escala puede ser autoaplicada o heteroaplicada por el entrevistador. Ha sido utilizada para comparar los efectos secundarios sexuales entre diferentes antidepresivos (Kennedy SH, 2000, 2006). Fue validada en Canadá. Diseñada para medir los cambios en la función sexual inducidos tanto por la depresión como por el tratamiento antidepresivo. Breve y comprensible. Abarca 3 dominios de la función sexual: deseo sexual, excitación sexual y orgasmo. Así como 2 ítems adicionales proporcionan una evaluación del grado de satisfacción general de la vida sexual de cada paciente.

Consta de 13 ítems, con grados de puntuación en cada uno de 0 (hipofuncionamiento) a 4 (hiperfuncionamiento). Existe diferenciación para hombres y para mujeres con el mismo número de ítems en cada uno. Una de las limitaciones sería que no discrimina la etiología de la DS que se detecte, es decir, si los problemas de DS son debidos a la propia enfermedad o debidos al tratamiento con psicofármacos.

6.2) 5. SEXUAL FUNCTION QUESTIONARE (SFQ), 1986

El SFQ fue diseñado por Harrison et al (Harrison WM, 1986) para medir los cambios en la función sexual inducidos por el tratamiento. De acuerdo con los criterios del DSM-III se centra en 3 de las 7 disfunciones psicosexuales contempladas en esta clasificación: deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, y orgasmo inhibido. Se trata de un cuestionario autoaplicado que consta de 10 ítems para varones y de 8 para mujeres, siendo 7 de ellos comunes para ambos. Los 7 ítems comunes evalúan las siguientes dimensiones: deseo/interés, disfrute, excitación, orgasmo, frecuencia de relaciones sexuales y de masturbación, y capacidad para alcanzar el orgasmo en la masturbación. Los 3 ítems específicos para varones hacen referencia a la capacidad para obtener o mantener una erección, la frecuencia de erecciones matutinas, y las dificultades eyaculatorias (retraso o ausencia de eyaculación). El ítem específico de las mujeres explora si existe lubricación vaginal adecuada en respuesta a la estimulación. Cada ítem es respondido mediante una escala tipo Likert de 5 opciones de respuesta de 1 (nula disfunción sexual) a 5 máxima disfunción sexual). El marco de referencia temporal

para contestar a las preguntas es la semana previa. Solamente se conoce su uso en un estudio con antidepresivos pero no se conoce información adicional acerca de la evaluación de sus propiedades psicométricas. (Harrison WM, 1986)

Escala	ASEX	CSFQ	DISF-SR	RSI	Salsex
Autor	McGahvey (EE.UU.)	Clayton (EE.UU.)	Derogatis (EE.UU.)	Zajecka (EE.UU.)	Montejo (España)
Preguntas	5	14	25	29	7
<10 min	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Validación	Moderada	Buena	Buena	Pendiente	Buena
Medidas de cambio	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Intrusiva	No	+/-	Sí	Sí	No
Escala Likert	Sí	Sí	Sí	5 ítems	Sí
Específicas para medicamentos	No	No	No	No	Sí
Entrevista	No	No	No	No	Sí

Tabla XXIV. Comparación de instrumentos de evaluación de la disfunción sexual. Montejo AL y grupo español de trabajo para el estudio de las DS secundarias a psicofármacos

ASEX, Arizona Sexual Experiences Scale; CSF-Q, Changes in Sexual Functioning Questionnaire; DISFSR, Derogatis Interview for Sexual Functioning Short Report; RSI, Rush Sexual Inventory; Salsex, Cuestionario de Disfunción Sexual Relacionado con Psicotrópicos.

6. 3 INSTRUMENTOS ESPECÍFICOS DE DISFUNCIÓN SEXUAL:

Son aquellas escalas de medida que evalúan la disfunción sexual en una sola fase o dimensión de la función sexual.

Entre las existentes, realizamos una distinción, clasificándolas según el género al que se aplican. Muchas de ellas, han sido adaptadas para el uso en ambos géneros, mientras que otras son exclusivamente para el uso de un solo sexo.

6.3) 1. ESCALAS ESPECÍFICAS EN VARONES:

6.3) 1.1 BRIEF SEXUAL FUNCTION QUESTIONARE, (BSFQ) 1988

El BSFQ fue desarrollado por el grupo de Pittsburg en 1987, (Howell JR, y Reynolds CF, 1987) en el transcurso de un estudio sobre erecciones penianas nocturnas. Se trata de un cuestionario autoaplicado que consta de 21 ítems que evalúan el funcionamiento sexual en varones en las siguientes 4 dimensiones de la función sexual: interés, actividad, satisfacción y disfunción fisiológica. Además, incluye la evaluación de las preferencias en la orientación sexual (homosexual versus heterosexual). Es posible obtener una puntuación total para cada una de las 4 dimensiones mencionadas. Existe una versión para la pareja que tiene como fin determinar si la percepción del paciente acerca de su propio interés, actividad y rendimiento sexual se corresponde con la de la pareja. En los estudios realizados ha demostrado poseer adecuadas propiedades psicométricas en términos de fiabilidad test-retest, validez concurrente con el Derogatis Sexual Function Inventory o DSFI y validez discriminante (Howell JR, 1987 y Reynolds CF, 1988)

6.3) 1.2 BRIEF SEXUAL FUNCTION INVENTORY (BSFI) 1995

El BSFI fue desarrollado con el objetivo de disponer de un cuestionario breve y autoaplicado para medir la función sexual en hombres. Consta de 11 ítems que evalúan las siguientes dimensiones: motivación sexual, función eréctil, eyaculación y satisfacción sexual. Cada ítem es respondido en una escala Likert de 5 opciones de respuesta. No es posible obtener una puntuación total pero sí es posible, además de las puntuaciones correspondientes a las 4 dimensiones mencionadas, obtener un Índice de Problemas sumando las puntuaciones obtenidas en las escalas de motivación sexual, función eréctil y eyaculación. Este cuestionario ha demostrado poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest y también se ha estudiado su validez discriminante, pero no se dispone de más datos acerca de sus propiedades psicométricas (O'Leary MP, 1995). Existe una versión traducida al español.

6.3) 1.3 INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION (IIEF), 1997

Este índice fue desarrollado por sus autores con el objeto de obtener una medida breve, fiable, autoaplicada, y transcultural de la función eréctil. Consta de 15 ítems que se agrupan en las siguientes 5 dimensiones: deseo sexual, función eréctil, función orgásmica, satisfacción con la relación sexual y satisfacción global. Marco de referencia temporal: último mes. Cada ítem se responde en una escala Likert de 6 opciones de respuesta que se refieren a frecuencia, dificultad, intensidad o satisfacción, y donde a mayor puntuación mayor disfunción sexual. Para la dimensión de disfunción eréctil se han sugerido los siguientes puntos de corte: de 6 a 10 puntos, disfunción severa, de 11 a 16, disfunción moderada, de 17 a 25, disfunción leve, y de 26 a 30, sin disfunción eréctil. Recientemente se ha desarrollado una versión abreviada del IIEF de 5 ítems, el IIEF-5. (Rosen RC, 1999) Este instrumento ha demostrado poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest, y sensibilidad a los cambios (Rosen RC, 1997). Existe una versión traducida al español y validada en el contexto del proceso de elaboración del cuestionario que se llevó a cabo de forma internacional.

6.3) 2. ESCALAS ESPECÍFICAS EN MUJERES:

6.3) 2.1 BRIEF INDEX OF SEXUAL FUNCTIONING (BISF-W), 1994

El BISF fue desarrollado con el objetivo de disponer de un cuestionario breve y autoaplicado para medir la función y satisfacción sexual en mujeres. Consta de 22 ítems que según los análisis factoriales realizados evalúan las siguientes 3 dimensiones: interés/deseo sexual, actividad sexual y satisfacción sexual. Cada ítem es respondido en una escala Likert de 5 a 9 opciones de respuesta. Es posible obtener puntuaciones totales para cada una de las 3 dimensiones mencionadas, y además una puntuación total sumando las puntuaciones obtenidas en los 22 ítems. Este cuestionario ha demostrado poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna (excepto en la escala de interés/deseo sexual) y test-retest y adecuada validez convergente con el subtest de Satisfacción Sexual del cuestionario

DSFI, pero no se dispone de más datos acerca de sus propiedades psicométricas (Taylor JF, 1994)

6.3) 2.2 FEMALE SEXUAL FUNCTION INVENTORY (FSFI)

Cuestionario autoaplicado que mide la función sexual en mujeres. (Rosen R, 2000) Consta de 19 ítems que preguntan sobre la función sexual en las últimas 4 semanas en cinco áreas: deseo sexual/ activación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor.

Los ítems se puntúan con una escala Likert de 5 grados de frecuencia, intensidad satisfacción, desde 1 (casi nunca o nunca/muy bajo o ninguno/muy insatisfecha) a 5 (casi siempre o siempre/muy alto/ muy satisfecha). Proporciona una puntuación total, suma de las puntuaciones en los dominios, que oscila entre 0 y 95. A mayor puntuación mejor funcionamiento sexual. Punto de corte = 55.

Es un cuestionario autoaplicado.

Demostró una alta fiabilidad de consistencia interna con una $\alpha > .82$ para una muestra de mujeres con o sin trastorno de la excitación sexual. Test – retest cuya fiabilidad osciló entre 0,79 a 0,86. Test de validez confirmaron la habilidad para discriminar entre mujeres con y sin problemas sexuales. Está también validado para su uso en diagnóstico clínico en mujeres con Trastorno orgásmico y trastorno del deseo sexual hipoactivo. (Meston CM, 2000).

6.3) 2.3 THE FEMALE SEXUAL DISTRESS SCALE-REVISED (FSDS- R)

Evalúa el distrés relacionado con la vida sexual en la mujer. La versión revisada consta de 13 ítems que evalúan la frecuencia con que la mujer ha presentado una serie de sentimientos negativos en relación con la vida sexual. Cada ítem se puntúa con una escala Likert de 5 grados, desde 0 (nunca) a 4 (siempre). Es un cuestionario autoaplicado (Derogatis LR, 2002).

6.3) 2.4. THE SEXUAL INTEREST AND DESIRE INVENTORY-FEMALE (SIDI-F)

Cuantifica la gravedad y la respuesta al tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo en las mujeres. La versión revisada fue desarrollada por Clayton y cols en el 2006. La escala propiamente dicha consta de 13 ítems: relaciones sexuales, receptividad, iniciación, deseo-frecuencia, demostración física de afectos, deseo-satisfacción, deseo-distrés, pensamientos positivos, erótica, activación-frecuencia, facilidad de activación, continuación de la activación y orgasmo. Existen otros 5 ítems que constituyen el módulo diagnóstico que no puntúan en la escala pero que proporcionan información de interés para el clínico. Relaciones en general, pensamientos en negativo, dolor, humor y fatiga. Instrumento heteroaplicado. El evaluador ha de elegir entre 4, 5 o 6 opciones de respuesta posibles para cada ítem. Existen definiciones operativas de cada puntuación. Según la puntuación elegida, ese ítem contribuye con un valor de 0 a 5 puntos a la puntuación global. Proporciona una puntuación global, suma de las puntuaciones de cada ítem, que oscila entre 0 y 51 puntos. A mayor puntuación, mejor funcionamiento sexual. (Sills TR, 2005, Clayton AH, 2006)

6.3) 3. ESCALAS ESPECÍFICAS EN AMBOS SEXOS

6.3) 3.1 SEXUAL AROUSABILITY INVENTORY (SAI-E), 1976

Se trata de un cuestionario que, aunque originalmente fue desarrollado para su uso en la clínica, ha demostrado ser útil para su aplicación en investigación. Se trata de un instrumento autoaplicado que consta de 28 ítems que evalúa la disfunción sexual en mujeres en una única dimensión: la excitación sexual. Cada ítem hace referencia a una determinada experiencia erótica y es respondido en una escala Likert de 5 opciones de respuesta. Las ventajas de este instrumento son su brevedad y que es fácil de corregir e interpretar, disponiendo para ello de momento de normas de puntuación para muestras de mujeres heterosexuales y homosexuales sanas. Con posterioridad al instrumento original SAI, se elaboró una versión equivalente para hombres, el SAI-E, disponiendo para su interpretación de normas de puntuación para hombres heterosexuales. (Hoon EF, 1988)

Con respecto a las propiedades psicométricas del SAI señalar que los 28 ítems de que consta fueron obtenidos por análisis factorial a partir de un pool de 131 ítems, y que ha demostrado poseer adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna y test-retest, y adecuada validez convergente y discriminante. (Hoon EF 1976).

6.3) 3.2 SEXUAL ENERGY SCALE (SES), 2000

La SES fue diseñada con el fin de disponer de un instrumento simple, fácil y objetivo de cribaje y evaluación de la experiencia de pérdida del deseo sexual y energía vital/sensual. Consta de un solo ítem autoaplicado que es respondido en una escala visual analógica de 1 a 10 con la que se evalúa el grado de energía sexual. No se dispone de muchos datos acerca de sus propiedades psicométricas, habiendo demostrado hasta el momento con una muestra de reducido tamaño (n=17) poseer adecuada validez convergente/divergente con el CSFQ-C y con la escala de Depresión de Hamilton. (Warnock JK, 2000)

Como se puede observar, existen muchos instrumentos para evaluar los trastornos de la sexualidad. La utilización de unos u otros dependerá del objetivo del trabajo, del subtipo específico de disfunción sexual y de la validación del instrumento en la población a estudiar. Hay que asegurarse de que la escala a utilizar posee una validez y fiabilidad adecuada, y en nuestro caso, esté validada en la población española.

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos con antidepresivos se requieren en muchas ocasiones como tratamiento a largo plazo o incluso de manera indefinida, pudiendo verse comprometida la calidad de vida del paciente y de su pareja, y conduciendo en numerosas ocasiones a un incumplimiento terapéutico. (Montejo 2006 Psiq Biol 2006;) Esto incrementa el riesgo de recaídas y provoca consecuencias sanitarias, económicas y sociales muy relevantes. (Marshall EJ, 1971).

En los últimos tiempos, los nuevos estudios, que han utilizado cuestionarios específicos o la investigación directa sobre la función sexual, confirman la importancia de la investigación específica de la vida sexual de la pacientes, (Montejo AL. 2001, Clayton AH. 2002, McGahuey CA. 2000, Montejo AL, 1997).

Consideramos que esta tesis es relevante por contribuir a dar información realista sobre el problema, sensibilizando a los médicos sobre la importancia de la vida sexual de los pacientes, evitando abandonos del tratamiento y mejorando la calidad de vida de pacientes. Aportaría también información práctica epidemiológica proveniente de grandes grupos de pacientes sobre las estrategias utilizadas en el manejo real de este problema en la práctica clínica. La información obtenida sobre las distintas intervenciones y sus resultados, daría lugar a diseños de estudios donde se mida la efectividad de la intervención de forma más controlada.

En este estudio se utiliza el cuestionario validado PR-Sex DQ (SALSEX) en una muestra de 2163 pacientes a nivel nacional en diferentes hospitales y equipos de Salud Mental españoles para averiguar el grado de disfunción sexual consecutivo al tratamiento antidepresivo, de una manera temprana y objetivable en la clínica.

Queremos analizar los efectos sobre la sexualidad asociados a los diferentes antidepresivos, ver cuáles de ellos se asocian más con este problema y cuáles son relativamente “nobles” en este aspecto.

Proponemos por tanto, la utilización de la escala PrSexDQ- SALSEX como medida fiable, rápida y poco intrusiva para la valoración de la tolerabilidad del tratamiento antidepresivo en la práctica clínica habitual del clínico.

III. HIPÓTESIS

III. HIPÓTESIS

La disfunción sexual (DS) provocada por antidepresivos es el efecto adverso más frecuente y duradero asociado al tratamiento, subestimado en sus fichas técnicas. La frecuencia de DS tiende a ser variable y distinta para los diferentes antidepresivos y estimamos que supondría al menos un 50% de los pacientes sexualmente activos, que toman antidepresivos ISRS y duales, mientras que sería muy inferior en los que toman otros antidepresivos no serotoninérgicos tipo mirtazapina, agomelatina y bupropion. Para ello mediante la aplicación de la escala SALSEX esperamos descubrir las cifras exactas de DS en una amplia muestra a nivel nacional.

La disfunción sexual iatrogénica puede afectar a los pacientes de diversa manera, mientras que unos lo aceptarían, otros lo rechazarían debido al deterioro de su calidad de vida y sus parejas, estando implicado en el abandono del tratamiento con más frecuencia de la imaginada y pudiendo alcanzar este grupo el 20-40 % de los sexualmente activos.

La mayoría de los médicos no suelen interrogar a sus pacientes acerca de la vida sexual, por lo que existiría una gran infracomunicación de este problema de manera espontánea, que podremos determinar debido a la existencia de un ítem del cuestionario SALSEX, que nos aportará información realista de esta comunicación por parte del paciente.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Estimación de la prevalencia e intensidad de la DS asociada al uso de los diferentes antidepresivos en la práctica clínica habitual, mediante el cuestionario específico y validado SALSEX.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Comparación de la frecuencia de DS entre los distintos grupos de fármacos antidepresivos. (ISRS, duales, tricíclicos, no serotoninérgicos).
Establecer las diferencias entre género, edad, estado clínico...etc.
2. Comparar la frecuencia de comunicaciones espontáneas de DS por parte del paciente.
3. Detectar la intensidad de DS asociada al uso de antidepresivos en cada ítem de la escala SALSEX (disminución del deseo, retraso del orgasmo, anorgasmia, alteraciones en la excitación)
4. Determinar el riesgo de abandono de tratamiento asociado a este motivo. (Determinado por ítem 5 de escala Salsex)
5. Obtener información epidemiológica sobre la decisión terapéutica que toma el médico tras la detección de disfunción sexual en la práctica clínica habitual.

V. MATERIAL Y MÉTODO

V. MATERIAL Y MÉTODO

1. SUJETOS DE ESTUDIO :

Hemos estudiado 2163 pacientes de ambos sexos susceptibles de recibir tratamiento con un antidepresivo debido a patología psiquiátrica aprobada en las indicaciones de tratamiento de antidepresivos en España.

1.1 Criterios de inclusión:

- Edad \geq 18 años.
- Pacientes en tratamiento con un antidepresivo al menos durante 2 meses. *
- Pacientes con función sexual normal previa a la toma de antidepresivos (prácticas sexuales previas y/o autoeróticas habituales y satisfactorias).
- Tratamiento exclusivo con antidepresivos. Se permite la asociación con una benzodiazepina a dosis clínicas bajas (menor de 20 mg de clorazepato o equivalente)

1.2 Criterios de exclusión:

- Disfunción sexual previa a la toma del antidepresivo. (Se permite únicamente la existencia de leve descenso de la libido previo a la toma del tratamiento antidepresivo, pues se considera un síntoma asociado a la propia depresión, si bien el empeoramiento de la libido de forma secundaria al tratamiento se considerará como efecto adverso).
- Asociación del antidepresivo con antipsicóticos o reguladores del ánimo.
- Toma de hormonas o cualquier otro medicamento con capacidad conocida de interferir en la relación sexual (antiepilépticos, anti H₂, reciente introducción de anticonceptivos como terapia concomitante, β -bloqueantes, opiáceos y antihipertensivos)
- Abuso de alcohol y/o drogas.
- Enfermedades médicas significativas intercurrentes que afectan claramente a la función sexual.

* Este criterio de tiempo se introduce con el fin de evitar falsos negativos debido a que algunos síntomas no aparecen hasta después de este tiempo (descenso del deseo sexual o disfunción eréctil/lubricación vaginal).

1.3 Número de pacientes e investigadores participantes

En este estudio multicéntrico participaron psiquiatras de varios Hospitales y Equipos de Salud Mental públicos nacionales de diferentes provincias que forman parte del grupo español de trabajo para el estudio de las disfunciones secundarias a psicofármacos; (Salamanca, Avila, Zamora, Valladolid, Burgos, León, Pontevedra, Oviedo, Vizcaya, Vitoria, Pamplona, Barcelona, Madrid, Cáceres y Cádiz) que evaluaron a 2163 pacientes en total. Este número se calculó teniendo en cuenta los antidepresivos más habituales prescritos en nuestro país (tricíclicos, ISRS, ATD duales, mirtazapina, bupropion y la reciente aparición de la agomelatina), con el fin de obtener al menos 200 pacientes por rama antidepresiva y teniendo en cuenta la diferencia entre la frecuencia de disfunción sexual obtenida en estudios anteriores (50% para los ISRS, triciclicos y duales e inferior al 20% para mirtazapina y bupropion)

2. VARIABLES

2.1 Variable principal:

Frecuencia e intensidad de disfunción sexual asociada al comienzo de un tratamiento antidepresivo en cualquiera de sus manifestaciones: descenso del deseo sexual, problemas de orgasmo, disfunción eréctil o lubricación vaginal (medida con ítems 1-4 del Cuestionario SALSEX)

2.2 Variables secundarias:

- Frecuencia e intensidad de disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo desglosada por grupos de fármacos ATD, medida al inicio del estudio.
- Frecuencia de comunicaciones espontáneas, recogido en el ítem B del cuestionario SALSEX, medida al inicio del estudio.
- Grado de aceptación de la disfunción sexual por el paciente y riesgo de abandono del tratamiento (ítem 5 del cuestionario SALSEX)
- Patrón de tratamiento elegido por el médico ante las posibles opciones de intervención de la disfunción sexual iatrogénica.
- Severidad de la DS en el momento de inclusión del estudio, medida con la escala de Impresión Clínica Global de Severidad aplicada a la DS (ICG-S-DS).
- Severidad de patología psiquiátrica de base a la inclusión en el estudio, medida con la escala de Impresión Clínica Global de Severidad (ICG-S).

3. RECOGIDA DE LOS DATOS

3.1 Entrevista única:

Se recogió información a partir de una única entrevista o visita en la que se obtuvo la siguiente información epidemiológica:

- Comprobación de criterios de inclusión y exclusión.
- Firma del consentimiento informado.

- Datos sociodemográficos y clínicos.
- Medicación concomitante.
- Aplicación del cuestionario de disfunción sexual SALSEX.
- Impresión Clínica Global de Severidad de la enfermedad (ICG-S).
- Impresión Clínica Global de Severidad de la disfunción sexual (ICG-S-DS).
- Estrategia terapéutica seleccionada por el clínico en caso de haberse detectado DS secundaria al tratamiento AD.

3.2 Escalas de medida:

3.2.1 Escala de Impresión Clínica Global (ICG)

Escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro o sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal. Escala en versión heteroaplicada donde el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa la gravedad o mejoría del paciente. (En nuestro caso sólo fue la gravedad o severidad en el momento de inclusión del paciente en el estudio)

Consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (en los pacientes más extremadamente enfermos) (Incluida en **Anexo 4 CRD**)

- **Escala de Impresión Clínica Global**, subescala de Severidad, **aplicada a la disfunción sexual (ICG-S-DS)**
- También se aplicó la escala de **Impresión Clínica Global**, subescala de Severidad, **aplicada a la patología psiquiátrica** para la que se recibe tratamiento antidepresivo (**ICG-S**)

3.2.2 Cuestionario PRSexDQ- SALSEX *. (Anexo 1)

Para la medida y valoración de la incidencia e intensidad de la disfunción sexual se utilizó el Cuestionario para la Evaluación de la Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos (validado por Montejo y cols. en población con trastorno depresivo en 2001). El cuestionario se aplica mediante entrevista clínica directa obteniendo datos relativos a la función sexual previa al inicio de un tratamiento con un antidepresivo y a la posible aparición posterior de DS.

*** CUESTIONARIO DE DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA A PSICOFÁRMACOS (PRSEXDQ- SALSEX), 2000. Anexo 1**

Evalúa aspectos de la función sexual del paciente que pueden verse afectados por la toma de psicofármacos. Todas las preguntas del cuestionario, deberán dirigirse al paciente directamente, excepto la pregunta B inicial que será contestada por el entrevistador. Sirve para ambos sexos.

El PRSexDQ se aplica mediante entrevista clínica directa. Consta de 7 ítems. Los ítems 1 y 2 (A y B) evalúan la presencia de algún tipo de alteración en la actividad sexual y si su comunicación al médico es espontánea. Los siguientes 4 ítems evalúan la intensidad o frecuencia de las siguientes alteraciones de la función sexual mediante una escala de respuesta de 0 (menor intensidad o frecuencia posible) a 3 (mayor intensidad o frecuencia posible) en las siguientes dimensiones: descenso de la libido, retraso de orgasmo / eyaculación, ausencia de orgasmo / eyaculación, impotencia / disminución de la excitación sexual. Un ítem adicional evalúa la dimensión de la tolerancia del paciente a los cambios en la función sexual utilizando una escala de respuesta de 0 (no ha habido disfunción sexual) a 3 (mala tolerancia).

Puede obtenerse una puntuación final total de la escala mediante la suma de los puntos obtenidos en los ítems 3-7, obteniéndose una puntuación total de 0 (ninguna disfunción sexual) a 15 puntos (máxima disfunción sexual posible).

Entre 1 y 5 puntos se consideraba disfunción leve, moderada entre 6 y 10 y grave entre 11 y 15 puntos.

El PRsexDQ posee adecuada fiabilidad en términos de consistencia interna, adecuada validez convergente/divergente y discriminante, y sensibilidad a los cambios. (Montejo A, 2000)

Objetivo:

El cuestionario fue diseñado en el año 1996 y fue posteriormente validado en el año 2000 por el Dr. A.L Montejo con dos objetivos:

1. Medir y cuantificar los problemas sexuales que aparecen por la toma de psicofármacos, fundamentalmente antidepresivos y antipsicóticos.
2. Valorar la interferencia de los problemas sexuales en la adherencia al tratamiento y el riesgo de abandono.

Aplicación:

Mediante entrevista clínica directa y es heteroaplicado con el fin de cerciorarnos de que los conceptos son claramente entendidos por el paciente sin dar lugar a la confusión. Existe una única versión para los hombres y mujeres ya que se puede aplicar indistintamente variando los enunciados de las preguntas entre orgasmo/ eyaculación y disfunción eréctil/ lubricación vaginal.

Breve descripción:

Consta de 7 ítems: A + B + 5 ítems específicos. Los ítems A y B evalúan la presencia de algún tipo de alteración en la actividad sexual tras el inicio de alteración en la actividad sexual tras el inicio del tratamiento con un psicofármaco (ítem A) y si su comunicación al médico es espontánea o bien la información se obtiene solo mediante el uso del cuestionario (ítem B) desvelando la infracomunicación tan frecuente del problema (80%).

Los siguientes 5 ítems evalúan la intensidad o frecuencia de las siguientes alteraciones de la función sexual mediante una escala Likert de 0 (menor intensidad o frecuencia posible) a 3 (mayor intensidad o frecuencia posible):

- Ítem 1.- Descenso de la libido (0=no; 1=leve; 2=moderado; 3=severo).
- Ítem 2.- Retraso de orgasmo / eyaculación (0=no; 1=leve; 2=moderado; 3=severo).
- Ítem 3.- Ausencia de orgasmo / eyaculación (0=nunca; 1=ocasionalmente; 2=con frecuencia; 3=siempre).
- Ítem 4.- Disfunción eréctil/lubricación vaginal (0=nunca; 1=ocasionalmente; 2=con frecuencia; 3=siempre).
- Ítem 5.- Evalúa el grado de tolerancia o aceptación de los cambios en la función sexual desde 0 (no ha habido disfunción sexual) a 3 (mala tolerancia).

0= No ha habido disfunción sexual

1 = Buena: el paciente no muestra preocupación ante la disfunción sexual.

2 = Aceptable con reparos: el paciente se siente molesto ante la disfunción sexual aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo).

3 = Mala (el paciente se siente muy preocupado ante la disfunción y ha pensado en abandonar el tratamiento).

Interpretación de los resultados:

Puede obtenerse una puntuación general total de la escala mediante la suma de los puntos obtenidos en los ítems 1-5 obteniéndose una puntuación total entre 0 (ninguna disfunción sexual) a 15 puntos (máxima Disfunción sexual).

Los datos en pacientes y en voluntarios sanos, demuestran que una puntuación de 1 en el primer ítem (descenso de libido leve) puede confundirse con situaciones clínicas normales y pasajeras. Inicialmente se sumaron los puntos correspondientes en cada ítem y se determinaron los grados de disfunción sexual (Leve, Moderada, Intensa) en función de la puntuación total. Se consideró Disfunción Sexual: Leve entre 2-5 puntos (siempre que ningún ítem superara 2 puntos). Moderada entre 6-10 (siempre que ningún ítem superara 3

puntos). Severa entre 11-15 o bien cualquier ítem =3. Se consideró que existía disfunción cuando el cuestionario puntuaba ≥ 2 puntos.

Debido a la alta sensibilidad inicial detectada con el cuestionario Salsex (87% de DS global inicial) y dado que es un cuestionario más sensible en comparación con otros cuestionarios, por el temor de detectar demasiados posibles falsos positivos, se realiza una nueva recodificación de la variable disfunción sexual, de manera que en la puntuación total de la escala, las puntuaciones correspondientes de la suma total del cuestionario, quedaron codificadas de la siguiente manera;

- de **0-3** puntos se podían considerar; NO DISFUNCIÓN SEXUAL. *
- **4- 5** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL LEVE (siempre que ningún ítem puntuara 2 puntos)**
- **6- 10** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL MODERADA. (siempre que ningún ítem 3 puntos o bien < 6 puntos si algún ítem=2)
- **11- 15** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL INTENSA (O GRAVE) (o < 11 puntos o si algún ítem=3)

* Siempre que se puntuara 1 punto en el ítem 1 (disminución del deseo leve) y en el ítem 5 (aceptación buena), pudiendo también puntuar 1 punto en otro ítem.

**Es decir, la aceptación de la disfunción sexual (ítem 5) tenía que ser siempre buena para poder considerarla no disfunción sexual o disfunción sexual leve.

Por lo tanto, la no disfunción o disfunción leve que se detectaba, (desde 0 hasta 5 puntos posibles), siempre tenía que ser bien tolerada. Luego la muestra subsidiaria de actuación y con mayor repercusión clínica por su disfunción, fue la que presentó disfunción moderada o intensa.

Traducción a otros idiomas:

El cuestionario fue desarrollado inicialmente en español habiéndose realizado su traducción y validación actualmente a varios idiomas: Inglés, Francés, Italiano, Portugués, Alemán, Griego, Húngaro y Turco y están en curso las versiones Sueca, Holandesa, Finlandesa, Árabe, Chino, Tailandés, Taiwanés y Malayo.

Validación del cuestionario:

En población depresiva: El cuestionario mostró excelente factibilidad con un porcentaje nulo de pacientes sin respuesta excepto en los ítems 1 y 2 (1.7% y de Cronbach's fue α 15.5% de pacientes sin respuesta respectivamente). El valor de 0.93 indicando adecuada fiabilidad. El cuestionario también mostró una adecuada validez de constructo. Tal y como se esperaba existió una alta correlación con las puntuaciones de la impresión clínica global de disfunción sexual ($r= 0.79$) y moderada correlación con las puntuaciones de la escala de Hamilton de depresión ($r=0.63$). También discriminó adecuadamente entre los pacientes nuevos y pre tratados diagnosticados de depresión o distimia con diferencias significativas entre estos grupos. Finalmente el instrumento mostró adecuada sensibilidad para detectar cambios clínicos en la función sexual con cambios más grandes en el grupo tratado previamente con antidepresivos comparado con los pacientes que iniciaron tratamiento de novo (SES=-3.77 en pacientes cambiados a nefazodona SES=-0.64 en pacientes nuevos).

En población con Psicosis: El cuestionario ha sido validado también para esquizofrenia y otros T. psicóticos (2008) mostrando adecuada factibilidad, y validez convergente así como sensibilidad al cambio.(Montejo, AL, 2000)

4. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, transversal, multicéntrico y naturalístico, en condiciones de práctica clínica habitual.

5. TRATAMIENTO

No se aplicó ningún tratamiento o estrategia terapéutica diferente a la práctica clínica habitual.

En caso de que el clínico considerara que se debía hacer alguna modificación del tratamiento para mejorar la disfunción sexual secundaria al uso de antidepresivos, podía optar entre las siguientes medidas recogidas en la literatura internacional.

- Esperar la remisión espontánea
- Disminuir la dosis del fármaco
- Interrupción del fármaco durante el fin de semana
- Retirar el fármaco completamente
- Sustituirlo por otro ATD con menos capacidad de provocar DS (bupropion, mirtazapina, agomelatina, reboxetina, trazodona u otros)
- Añadir un antídoto como tratamiento coadyuvante: Inhibidores de la PD5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) u otros.

Tratamientos concomitantes

Tan sólo se seleccionaron pacientes que no utilizaban otros tratamientos que pudieran afectar a la vida sexual excepto benzodiazepinas como psicofármaco asociado. Si un paciente utiliza una benzodiazepina con un ISRS, al entrar en el estudio debía mantener esa misma y en el mismo rango de dosis en lo posible.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

6.1 Información al paciente

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente y el facultativo implicó al paciente y su pareja en el estudio ya que la colaboración de éste fue fundamental. **Anexo 3.**

6.2 Confidencialidad

La recogida, tratamiento y cesión de los datos del estudio se realizó siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Toda la información referente a la identidad de los pacientes participantes fue considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no puede ser desvelada ni divulgada excepto cuando fuera necesario para su tratamiento, evaluación, seguimiento o seguridad. En los formularios de recogida de datos, el paciente fue identificado mediante un número . Posteriormente los datos recogidos fueron consignados en una base de datos siguiendo un procedimiento que aseguró una total disociación entre dichos datos y la identidad del paciente.

6.3 Consideraciones

Este estudio fue promovido por la Asociación Aspañola de Sexualidad y Salud Mental (AESexSAME), donde A.L. Montejo fue el investigador principal y se obtuvo la aprobación de la comisión de la coordinación de investigación del Hospital Universitario de Salamanca. **Anexo 2**

Laboratorios GSK financió y se encargó del apoyo logístico del proyecto, recibiendo los investigadores una remuneración por su participación.

7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

7.1 Criterios de evaluación y tratamiento de los datos

Los cuadernillos de recogida de datos (CRD) se revisaron individualmente, comprobándose que todos los datos se habían recogido o bien que constara el motivo en caso contrario. Se asignaron valores numéricos a los campos abiertos de texto, especialmente a los de reacciones adversas. Los CRD incorrectos, incompletos o que no se habían realizado según el protocolo, fueron rechazados. **Anexo 4.**

Los datos de los CRD considerados válidos fueron introducidos en una base de datos creada a tal fin y dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna, tras lo cual se repasaron los casos que presentaban valores anómalos o incoherentes.

Los casos rechazados por incoherencias graves, incorrecciones. Todos los pacientes se describieron en el apartado de características biodemográficas de los participantes, indicándose el total de pacientes reclutados, el total de pacientes excluidos o que interrumpieron el tratamiento anticipadamente (junto con la causa) y el total de pacientes valorables. La valoración de farmacovigilancia se realizó en base a todos los pacientes reclutados, exceptuando los casos rechazados por incorrecciones

7.2 Valoraciones del análisis estadístico:

Los cuadernos fueron informatizados en una base de datos y analizados con el programa estadístico Statical Package for Social Sciences (SPSS) versión 19.0. El análisis principal se realizó describiendo el porcentaje de pacientes que presentaban disfunción sexual durante el tratamiento (independientemente del número y gravedad de los trastornos). Se realizó un análisis univariante para la descripción de la muestra. Según la distribución que presentaban las variables del estudio, se realizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Las variables continuas con distribución normal, fueron descritas a través de medias y desviaciones estándar, mientras que las que no presentaron distribución normal se expresaron a través de su mediana y rango intercuartílico.

Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizaron la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher en su caso) para el análisis de los datos categóricos (odds ratio brutas)

Se analizaron las medias según el test T de student o el test no paramétrico de la U de Mann- Whitney para las variables continuas.

Finalmente se generó un modelo de regresión logística con el fin de determinar los posibles factores predictivos asociados a la Disfunción Sexual.

Los test de hipótesis se consideraron significativos cuando el error alfa (“p”) tenía un valor inferior al 5% ($\alpha=0.05$) para pruebas de dos colas. Todas las operaciones se realizaron mediante el programa SPSS, versión 19.0 para Windows o posterior.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI. I VARIABLES DESCRIPTIVAS

-variables sociodemográficas-

1. EDAD

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad	2114	97,7%	49	2,3%	2163	100,0%

Descriptivos				
		Estadístico	Error típ.	
Edad	Media	43,07	,245	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	42,59	
		Límite superior	43,55	
	Mediana	43,00		
	Desv. típ.	11,255		
	Mínimo	18		
	Máximo	83		
	Amplitud intercuartil	16		

Tabla 1

El total de la muestra por intención de estudio, lo formaron 2163 pacientes.

Del total de la muestra (N: 2163), resultaron válidos para este análisis de la edad; 2114 casos y 49 resultaron perdidos. La media de edad en esta muestra fue de 43,07 años, con un intervalo de confianza del 95 % y una desviación típica de 11,25.

La mínima edad encontrada fueron 18 años y la máxima 83 años.

1.1 Edad por sexo en muestra global

Edad media por sexos					
	Sexo	N	Media	Desviación típ.	p-valor
Edad	Hombre	876	44,44	11,204	0.00
	Mujer	1202	42	11,138	

Tabla 2

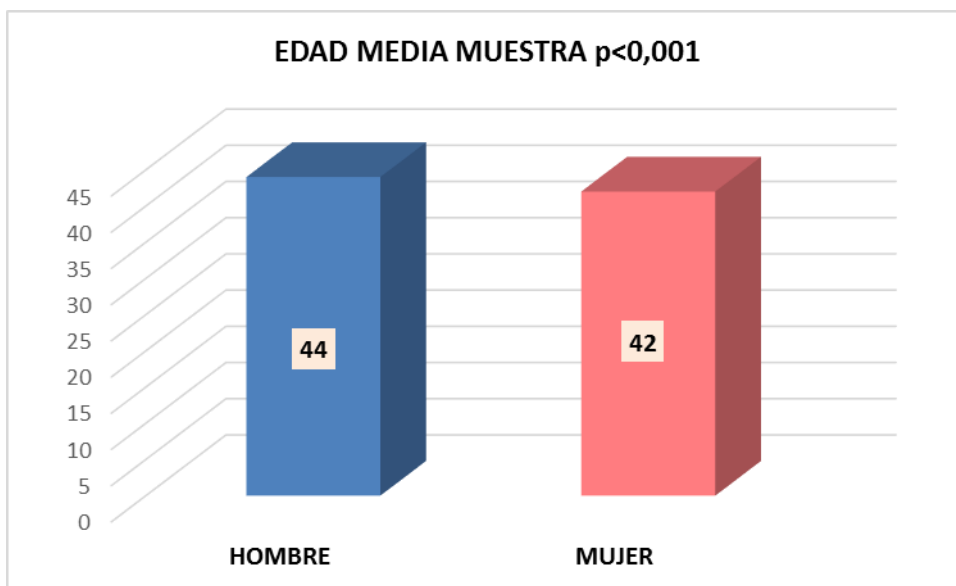


Gráfico 1. Edad media de muestra

La edad media de la muestra para el género masculino fue de 44,44 años, (con una desviación típica de 11,20), mientras que para el género femenino fue de 42 años (desviación típica de 11,13). **Gráfico 1**

La diferencia de edades medias entre hombres y mujeres fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Luego la edad media fue dos años mayor en hombres que en mujeres.

1.2 Distribución de muestra por rangos de edad:

Dividimos la muestra en tres grupos de edades para ver cómo se distribuía según el rango de edad, de manera que agrupamos a los menores de 30 años, a los comprendidos entre 30 y 50 años, y a los mayores de 50 años. Se realizó esta división de manera empírica, teniendo en cuenta las posibles diferencias esperables en la función sexual a distintas edades (entre jóvenes, adultos jóvenes, y grupo a partir del cual pueden encontrarse mayores dificultades en función sexual)

		Rango de edades en muestra			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	< 30	315	14,6	14,9	14,9
	30-50	1229	56,8	58,1	73,0
	> 50	570	26,4	27,0	100,0
	Total	2114	97,7	100,0	
Perdidos	Sistema	49	2,3		
Total		2163	100,0		

Tabla 3

Como se puede observar en la **tabla 3** y en **gráfico 2**, la mayor parte de la muestra se encontraba comprendida entre los 30 y 50 años de edad (58,1%).

El siguiente grupo más numeroso, estaba representado por los mayores de 50 años con un porcentaje del 27 % y el grupo menos numeroso lo formaban los menores de 30 años con un 14,9 % de la muestra.

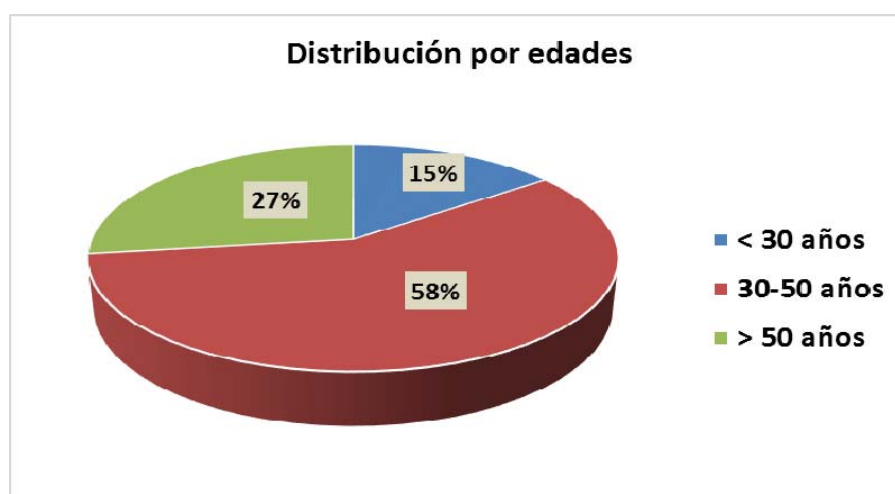


Gráfico 2.- Distribución de la muestra por edades

Distribución de la muestra por edades según sexo

		edad_rec						Sig
		< 30		30-50		> 50		
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Sexo	Hombre	109	12,40%	484	55,30%	283	32,30%	0,00
	Mujer	201	16,70%	726	60,40%	275	22,90%	

Tabla 4.

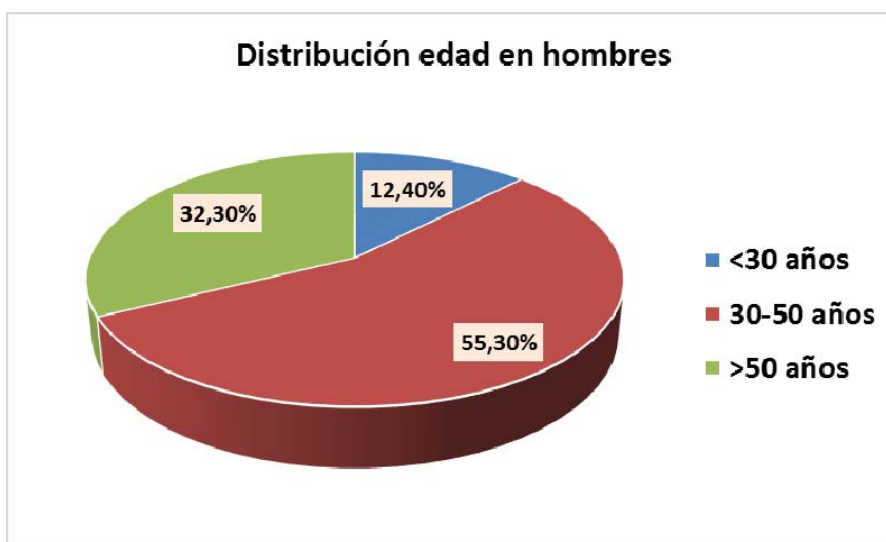


Gráfico 3. Distribución de edad en hombres.

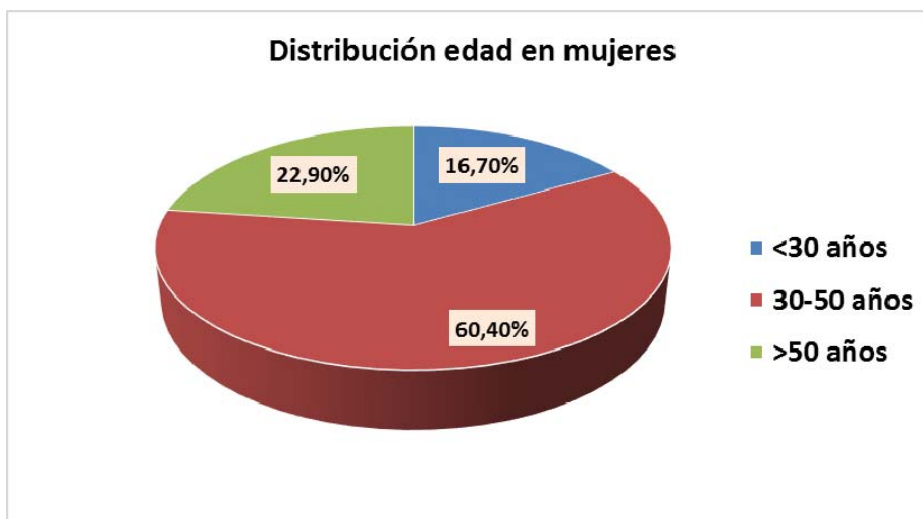


Gráfico 4. Distribución de edad en mujeres.

Tanto en el sexo masculino con un 55,30% como en el femenino con un 60,40 %, se puede observar que en ambos sexos fue el grupo más frecuente el comprendido entre las edades de 30 y 50 años.

A continuación le sigue el grupo que abarcaba edades por encima de los 50 años, en un 32,30 % en los hombres y en un 22,90 % en las mujeres. En tercer lugar con menor frecuencia, se encontraba el grupo de edad más joven; menores de 30 años. Los hombres tuvieron una frecuencia en este grupo de 12,40 % y las mujeres de 16,70 %. **Gráficos 3 y 4.**

Es decir, las mujeres fueron más jóvenes y la muestra era de mayor edad en el grupo de los hombres, donde la suma de edades a partir de los 30 años en adelante suponía mayor porcentaje en género masculino que en el femenino. A partir de los 50 años se vio más evidente este predominio masculino.

La diferencia de distribución por edades de la muestra por sexos, fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

1.3 Edad media por grupos de antidepressivos

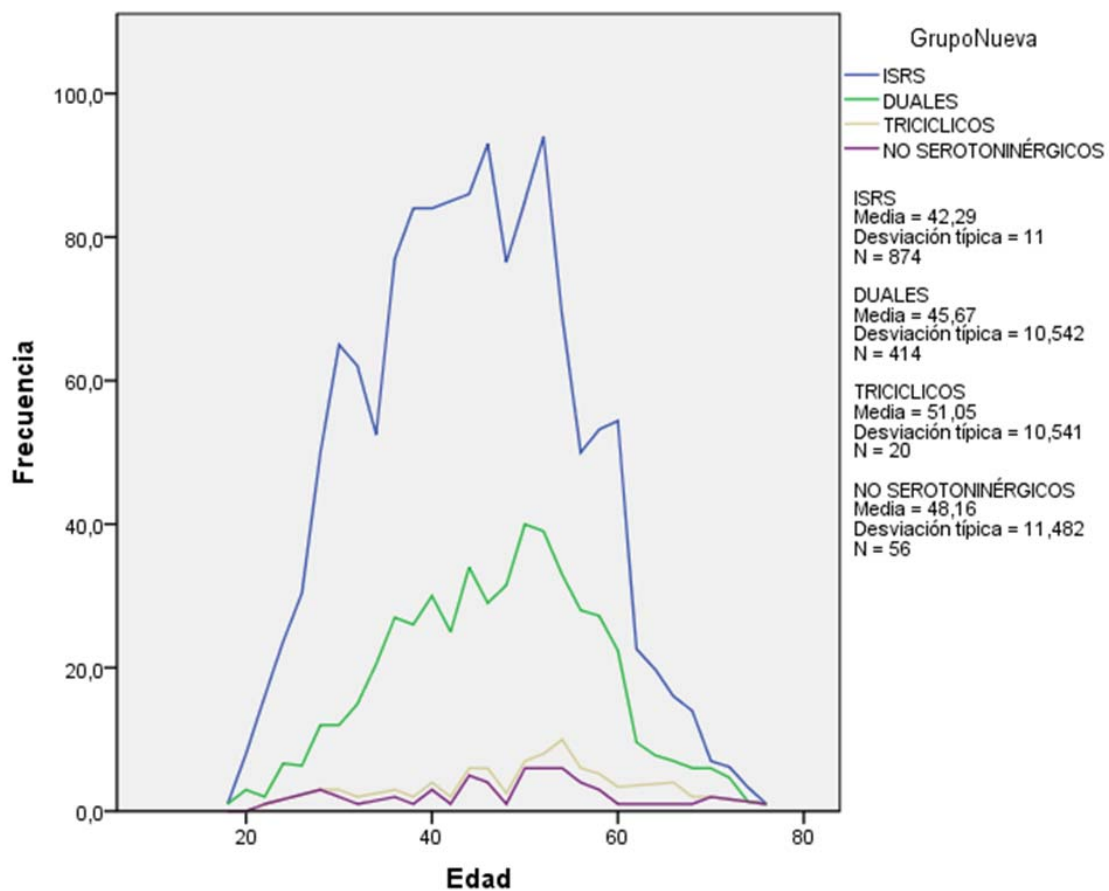


Gráfico 5. Edad media de grupos de antidepressivos

Al analizar la distribución de la edad de la muestra en los principales grupos de antidepresivos, podemos observar en el **gráfico 5**, la edad media que aparece en cada grupo de antidepresivos y la frecuencia de aparición de estos antidepresivos

En el grupo de antidepresivos **ISRS** (N=874) la edad media fue de **42,29** (desviación típica = 11) siendo la edad media más joven de los cuatro grupos de antidepresivos.

En el grupo de antidepresivos **duales** (N= 414) la edad de media fue algo mayor: **45,67** (desviación típica=10,54)

En el tercer grupo de antidepresivos **tricíclicos** (N=20) con un tamaño muestral bastante más pequeño, la edad media fue de **51,05** años (desviación típica =10,54), edad mayor de los cuatro grupos.

En el grupo de antidepresivos **no serotoninérgicos** (N=56) la edad media fue de **48,16** años (desviación típica=11,48) años y en cuanto al tamaño muestral fue el tercer grupo de antidepresivos más frecuente en la muestra (N=56).

No se encontraron diferencias significativas entre las edades medias de los principales grupos de antidepresivos de la muestra.

2. SEXO

En cuanto a la distribución por género, para un total de 2112 pacientes que resultaron válidos, el 42% de la muestra pertenecía al género masculino (N: 887), mientras que un 58% de la muestra pertenecía al género femenino (N: 1225). **Tabla 5 y gráfico 6.**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hombre	887	41,0	42,0	42,0
	Mujer	1225	56,6	58,0	100,0
	Total	2112	97,6	100,0	
Perdidos	Sistema	51	2,4		
Total		2163	100,0		

Tabla 5.

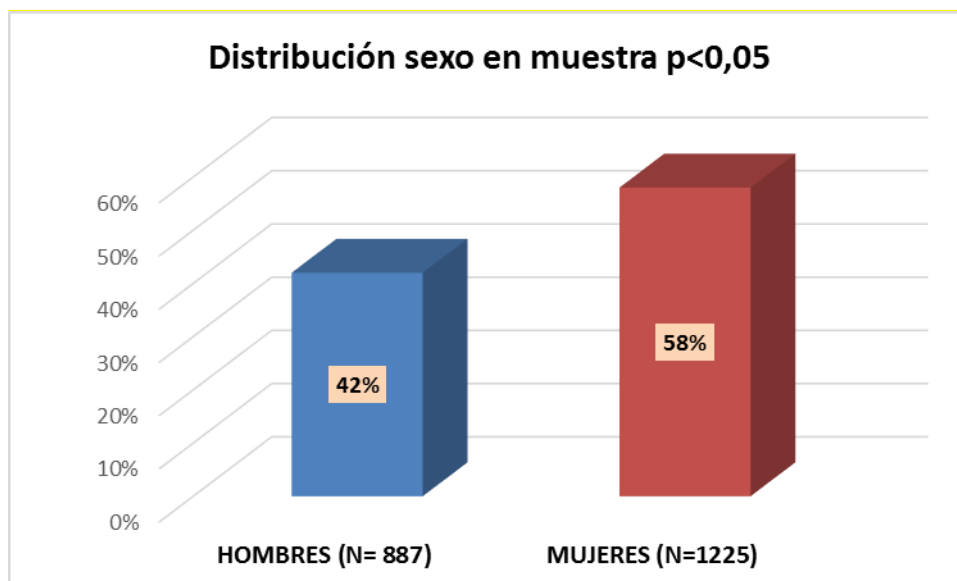


Gráfico 6. Distribución del sexo en la muestra

La muestra era mayoritariamente femenina. ($p < 0,05$)

-variables clínicas-

3. DIAGNÓSTICOS

Para 2102 válidos de la muestra, el 96,6 % presentaban un solo diagnóstico, mientras que el 3,4 % tenían dos diagnósticos.

Número de diagnósticos en la muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1 Diagnóstico	2031	93,9	96,6	96,6
	2 Diagnósticos	71	3,3	3,4	100,0
	Total	2102	97,2	100,0	
Perdidos	Sistema	61	2,8		
Total		2163	100,0		

Tabla 6.



Gráfico 7. Número de diagnósticos de la muestra.

3.1 Diagnósticos DSM IV-TR

Diagnóstico (DSM IV-TR)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	TDM, episodio único	625	28,9	29,7	31,0
	TDM recurrente	269	12,4	12,8	43,8
	Distimia	247	11,4	11,8	56,3
	T. Pánico	110	5,1	5,2	66,1
	T. Ansiedad Generalizada	126	5,8	6,0	72,1
	T. Ansiedad NE	61	2,8	2,9	77,8
	TOC	76	3,5	3,6	81,4
	T. Adaptativo	250	11,6	11,9	94,4
	Rx. a estrés agudo o grave	72	3,3	3,4	97,8
	Otros	207	9,6	9,8	100,0
	Total	2102	97,2	100,0	
Perdidos	Sistema	61	2,8		
Total		2163	100,0		

Tabla 7. Diagnóstico DSM-IV-TR

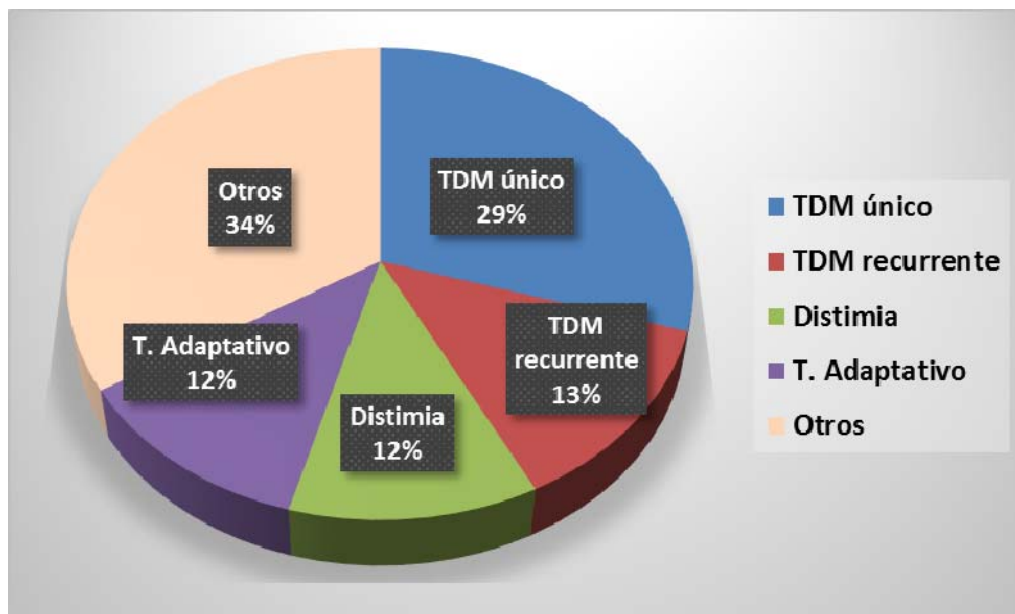


Gráfico 8. Trastornos del Humor y Trastornos Adaptativos en muestra

En la **tabla 7** aparecen los diagnósticos que tenían los pacientes, según criterios del DSM-IV-TR. La mayoría de la muestra presentaba un diagnóstico de Trastorno del Humor; sumando este grupo diagnóstico cerca del 54% y estando la mayor parte de la muestra formada por Trastorno Depresivo Mayor episodio Único (29,7 %), seguidos del Trastorno Depresivo Mayor Recurrente (12,8 %), y diagnóstico de Distimia (11,8 %). Los trastornos Adaptativos (11,9 %) también formaban un porcentaje considerable. **Gráfico 8**

Le seguían en frecuencia de aparición con un 6% los Trastornos de Ansiedad Generalizada, seguidos en un 5,2% por Trastorno de Pánico y en un 2,9% Trastorno de Ansiedad no especificado. En un 3,6 % se encontraban los diagnósticos de Trastorno Obsesivo Compulsivo. En un 3,4 % estaban las Reacciones a Estrés Agudo.

En grupo de otros; se encontraban en porcentajes inferiores los Trastornos Bipolares representando tan sólo un 1% de la muestra, Trastorno Somatomorfo: 0,8%, Trastornos de personalidad: 0,8%, Trastorno de Conducta Alimentaria: 0,6%...etc.

3.2 Diagnósticos agrupados:

Se agruparon posteriormente los diagnósticos para ver su representación en la muestra en categorías diagnósticas más amplias.

Diagnósticos agrupados en muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Trastorno Ansiedad	435	22,1	22,7	20,8
	Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)	76	3,5	3,6	24,4
	T. Adaptativo- Reacción a estrés	337	15,6	16,1	40,5
	Abuso-dependencia de sustancias	3	,1	,1	40,7
	Trastorno Bipolar	20	,9	1,0	41,6
	Trastorno de Personalidad	16	,7	,8	42,4
	Trastorno Psicótico	1	,0	,0	42,4
	Trastornos Humor	1174	52,3	54,3	98,6
	Trastorno Somatomorfo	16	,7	,8	99,3
	Trastorno Facticio	1	,0	,0	99,4
	Retraso Mental	1	,0	,0	99,4
	Trastorno Conducta Alimentaria (TCA)	12	,6	,6	100,0
	Total	2092	96,7	100,0	
	Perdidos	Sistema	71	3,3	
Total		2163	100,0		

Tabla 8.

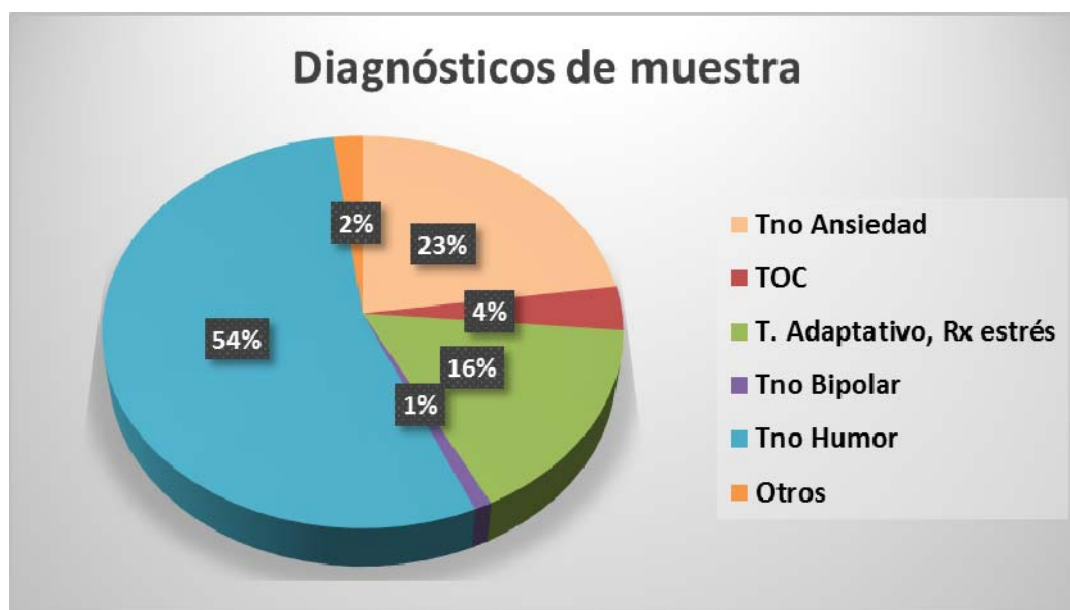


Gráfico 9. Diagnósticos agrupados en la muestra global

Para los 2092 válidos del total de la muestra, un 54% (N; 1174) estaba representada por Trastornos Afectivos, un 23% (N; 435) lo representaban los Trastornos de Ansiedad, y un 16 % los Trastornos Adaptativos y Reacciones a estrés. Estas fueron las categorías diagnósticas más frecuentes de la muestra. Le siguen en frecuencia un 4% representado por Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), un 1% representado por Trastorno Bipolar y un 2 % que agrupaba a otros diagnósticos. **Tabla 8 y gráfico 9.**

3.3 Diagnósticos por sexos

	Sexo			
	Hombre		Mujer	
	Recuento	% de columna	Recuento	% de columna
Diagnósticos Tno de ansiedad	183	21,3%	244	20,6%
TOC	43	5,0%	32	2,7%
Tno adaptativo- Rx a estres	145	16,9%	188	15,8%
Abuso-dependencia de sustancias	3	,3%	0	,0%
Tno Bipolar	12	1,4%	7	,6%
Tno de personalidad	11	1,3%	5	,4%
Tno Psicóticos	0	,0%	0	,0%
Tno Afectivo	452	52,7%	690	58,1%
Tno Somatomorfo	9	1,0%	7	,6%
Tno Facticio	0	,0%	1	,1%
Retraso Mental	0	,0%	1	,1%
TCA	0	,0%	12	1,0%

Tabla 9. Diagnósticos por género



Gráfico 10. Diagnósticos en hombres

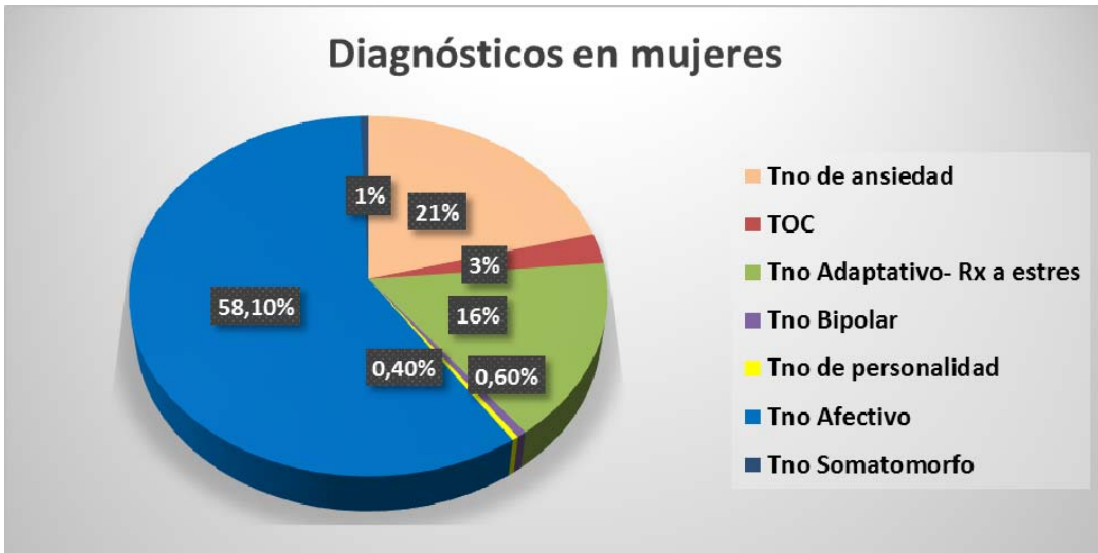


Gráfico 11. Diagnósticos en mujeres

Como se puede observar **en gráfico 10 y gráfico 11**; los mayores porcentajes pertenecen a los Trastornos Afectivos, siendo ligeramente superiores en las mujeres (53% en hombres y 58% en mujeres). El Trastorno de Ansiedad fue similar constituyendo en torno al 21% en ambos sexos. El Trastorno Obsesivo Compulsivo apareció en un 5% en los hombres y un 3% en las mujeres.

El Trastorno Adaptativo o Reacciones a estrés constituyeron un 17% en hombres y un 16% en las mujeres. En pequeños porcentajes aparecieron el Trastorno Bipolar que constituyó un 1,6% en los hombres y 0,6% en mujeres, y Trastornos de Personalidad que supusieron un 1,3% en hombres y 0,4% en mujeres.

4. ESTADO CLÍNICO DE MUESTRA GLOBAL (ICG)

Con respecto al estado clínico de la muestra, se utilizó la ICG (escala de impresión clínica general), explicada previamente en apartado material y métodos de este trabajo, que mide con siete ítems, de 0 a 7 puntos, de menor a mayor gravedad, el estado clínico o gravedad del trastorno psiquiátrico del paciente según considere el clínico evaluador.

ICG Gravedad Trastorno Psiquiátrico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0 No evaluado	6	,3	,3	,3
	1 Normal, no está enfermo	347	16,0	16,1	16,3
	2 Está en el límite de la enfermedad	354	16,4	16,4	32,7
	3 Ligeramente enfermo	608	28,1	28,1	60,9
	4 Moderadamente enfermo	626	28,9	29,0	89,9
	5 Notablemente enfermo	184	8,5	8,5	98,4
	6 Gravemente enfermo	35	1,6	1,6	1,6
	7 Extremadamente enfermo	0	0	0	100,0
	Total	2160	99,9	100,0	
Perdidos	Sistema	3	,1		
	Total	2163	100,0		

Tabla 10

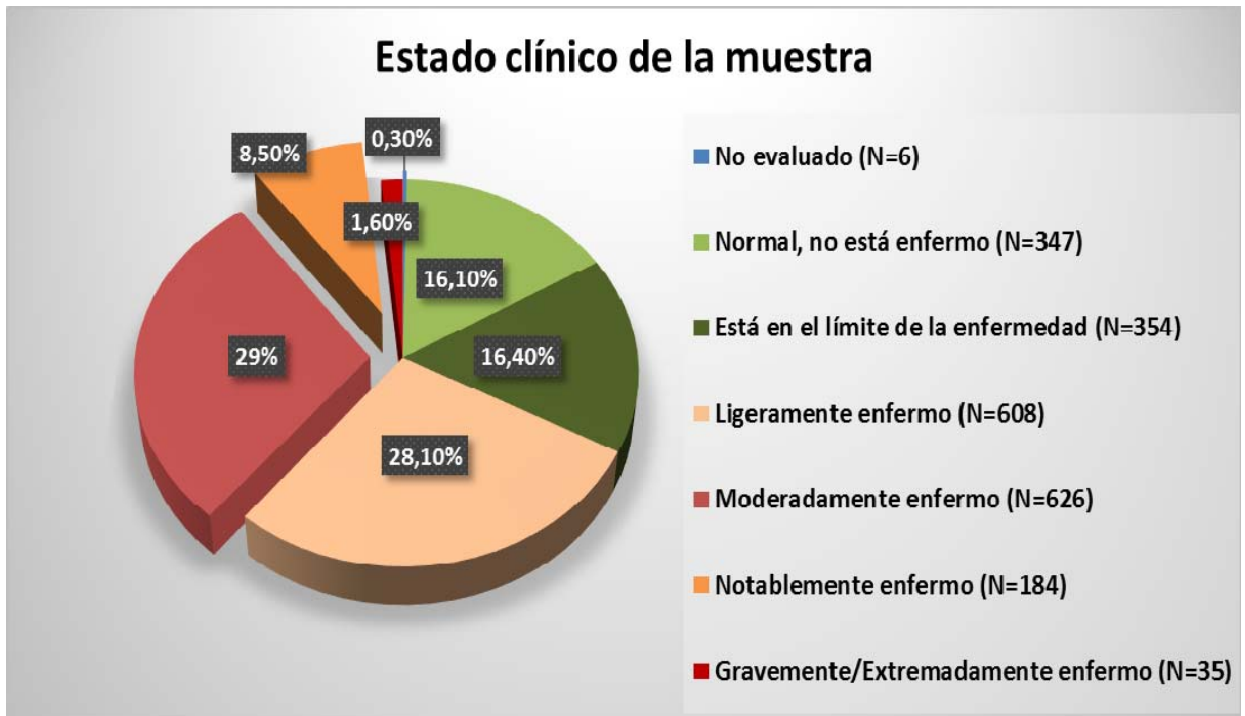


Gráfico 12. Estado clínico de la muestra. Escala ICG

La mayor parte de la muestra presentaba un estado “moderadamente enfermo” (29 %), seguido de un 28,1% “ligeramente enfermo”.

El 16,4 % estaba “en el límite de la enfermedad”, y un 16,1% “normal, no está enfermo”. En menores porcentajes, en un 8,5 % estaban “notablemente enfermos”, seguidos de 1,6 % representados por los “gravemente enfermos”, y un 0,30 % resultaron “no evaluados”. 0% en categoría “Extremadamente enfermo”. **Gráfico 12**

En nuestra muestra los porcentajes de moderadamente, notablemente y gravemente enfermos suponían una suma considerable cerca del 40 % de la muestra.

Al tratarse de un estudio naturalístico y observacional, se puede observar cómo la muestra es bastante representativa de la población general que toma antidepresivos en cuanto a gravedad de enfermedad psiquiátrica se refiere, de manera que no se pudo intervenir a la hora de incluir una muestra menos grave de enfermedad psiquiátrica.

5. TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO

5.1 Número de fármacos por paciente

Número de fármacos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	884	40,86	40,86	40,86
	2	1279	59,1	59,14	100,0
	Total	2163	100,0	100,0	

Tabla 11. Número de fármacos en muestra.

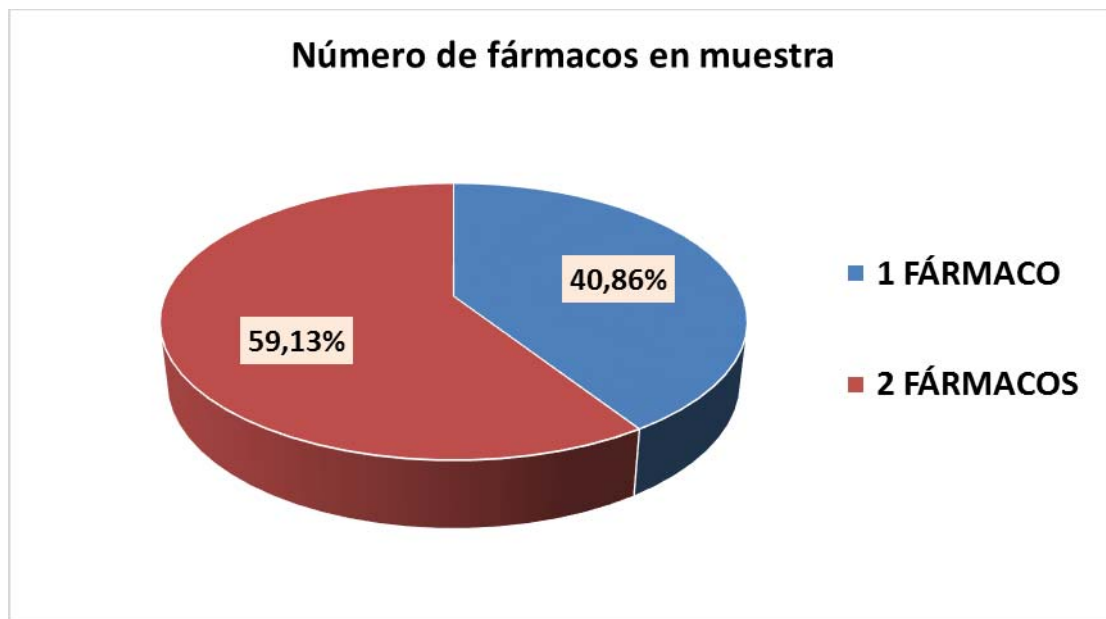


Gráfico 13. Número de fármacos en muestra

Para una muestra de 2163 considerados en el recuento total, un 40,86 % de la muestra (N: 884) mantenía tratamiento en monoterapia con un solo fármaco. Un 59,13 % (N: 1279) mantenía tratamiento con dos fármacos. **Gráfico 13.**

Segundos tratamientos pautados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ninguno	884	40,86	41,63	41,63
	benzodiazepinas	1229	56,81	57,9	99,53
	antidepresivo	4	0,18	0,19	99,72
	vitamina b6	6	0,27	0,28	100,0
	Total	2123	98,15	100,0	
Perdidos	Sistema	40	1,85		
Total		2163	100,0		

Tabla 12.

Los **segundos tratamientos** (para una N total de 2123 considerados válidos) que aparecían con más frecuencia pautados en la muestra, de forma concomitante a los antidepresivos, fueron las benzodiazepinas (n: 1229), constituyendo un 57,9% de la muestra. Un 41,63% aparecía sin ningún otro tratamiento pautado. Tan sólo un 0,19% tenían prescritos otro antidepresivo (n: 4) y un 0,28% tenían prescritas vitamina B6 (n:6)

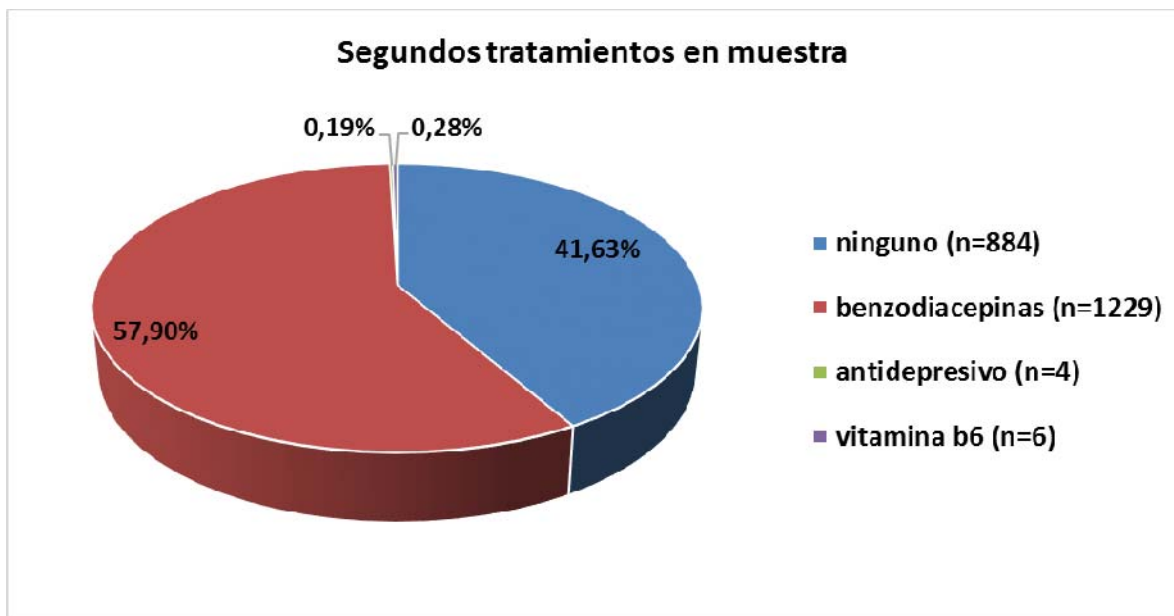


Gráfico 14. Segundos tratamientos pautados en muestra

5.2 Benzodiazepinas en muestra global

La mayor parte de la muestra, representando un porcentaje del 58,2%, tenía pautadas benzodiazepinas, mientras que un 41,80 % no las tenía. Para una muestra total considerada por 2113 válidos. (50 se consideraron no válidos).

Tabla 13 y gráfico 15.

Benzodiazepinas en muestra

	Total
Sin benzodiazepinas	41,8%
Recuento N	884
Con benzodiazepinas	58,2%
Recuento N	1229
Recuento total	2113

Tabla 13.

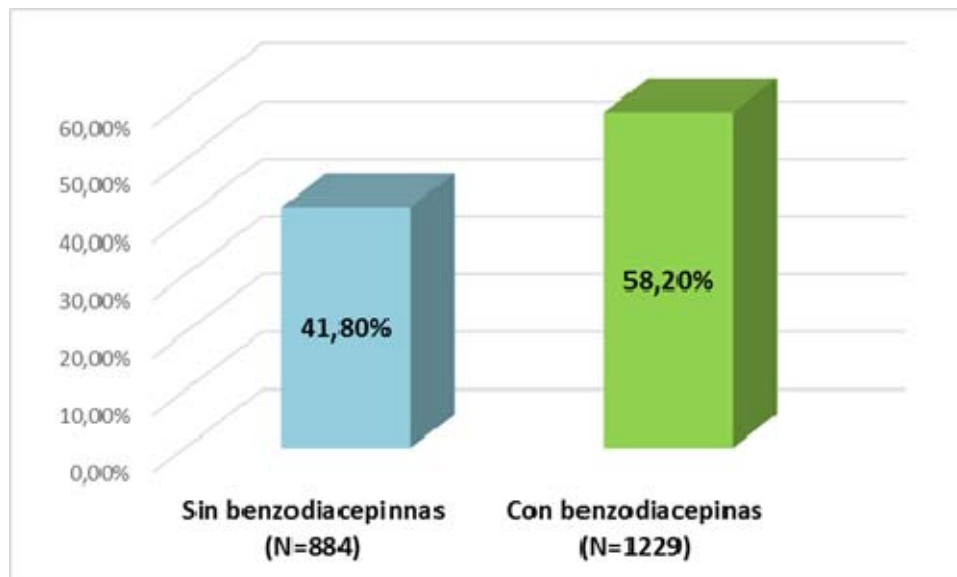


Gráfico 15. Benzodiazepinas en muestra

Frecuencia de aparición y dosis media de benzodiazepinas

		Total (N)	Dosis media (mg)	Desviación típica
Otros tratamientos	Lorazepam	429	2,38	3,19
	Clorazepato	132	18,70	28,06
	Alprazolam	295	1,38	4,21
	Lormetazepam	62	1,66	0,79
	Clonazepam	33	1,97	1,69
	Bromazepam	93	3,66	2,64
	Zolpidem	26	10,00	,00
	Ketazolam	61	22,33	9,72
	Halazepam	20	36,85	28,07
	Diazepam	78	8,25	5,75

Tabla 14.

De la muestra que tenía pautadas benzodiazepinas (N=1229), fue el loracepam la benzodiazepina más presente (N=429), siguiéndole el alprazolam (N=295), a continuación el cloracepato (N=132), en cuarta posición el bromazepam (N=93), le seguía después el diazepam (N=78), posteriormente lormetazepam (N=62), ketazolam (N=61), clonazepam (N=33), zolpidem (N=26), y en último lugar de aparición el halazepam (N=20). **Tabla 14 y gráfico 16.**

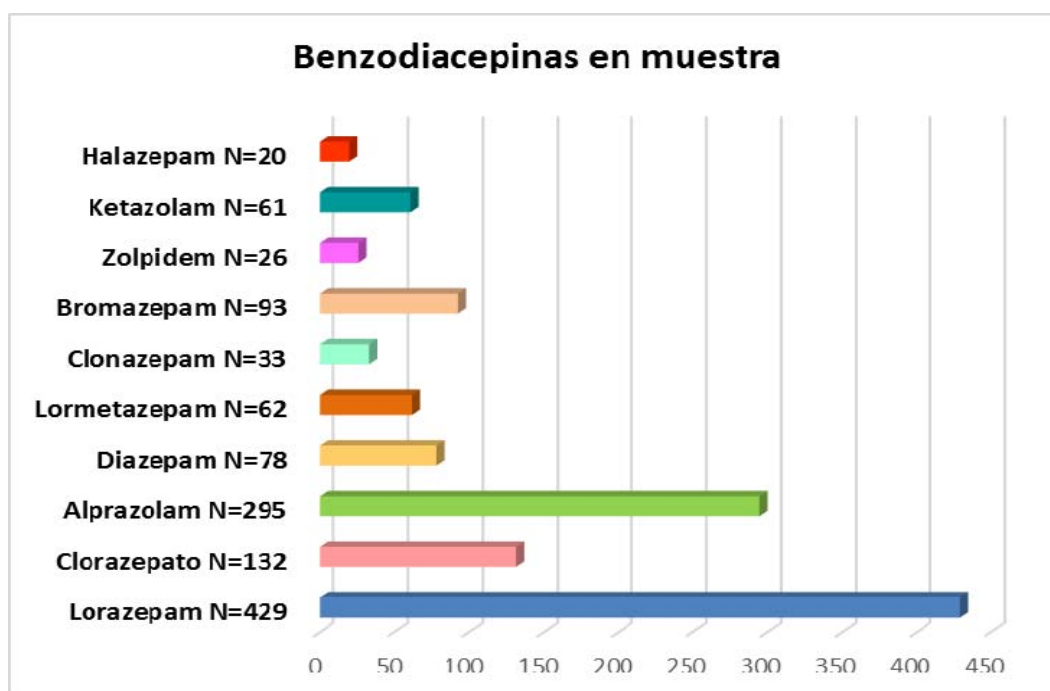


Gráfico 16. Benzodiazepinas en muestra

5.2.1 Benzodiacepinas por género:

Benzodiacepinas por género

		Sexo				Sig	OR
		Hombre		Mujer			
		Recuento	%	Recuento	%		
Benzodiacepina	No	353	41,0%	508	42,3%	0,53	0,94
	Si	509	59,0%	692	57,7%		

Tabla 15

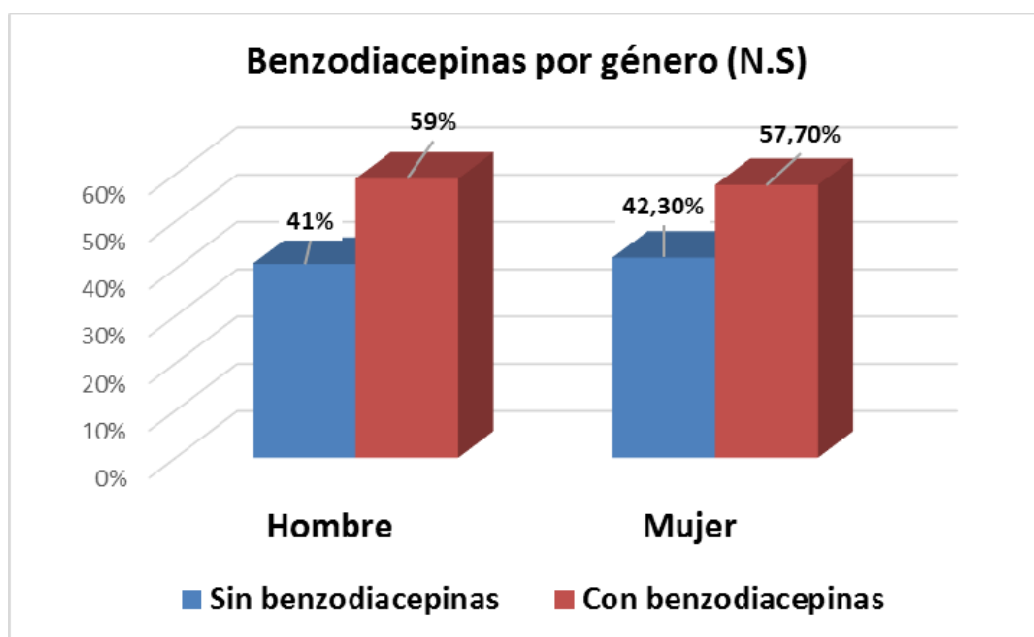


Gráfico 17. N.S (p=0,53).

La muestra del género masculino presentó un ligero porcentaje mayor de pauta de benzodiacepinas (59%) que en género femenino (57,70), pero sin encontrar significación estadística en estas diferencias (p=0,54). **Gráfico 17.**

5.2.2 Benzodiacepinas por edades

		Benzodiacepinas por edades						Sig
		edad_rec						
		< 30		30-50		> 50		
Benzodiacepina		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	0,01
	No		142	46,0%	511	42,6%	201	
Si		167	54,0%	689	57,4%	354	63,8%	

Tabla 16.

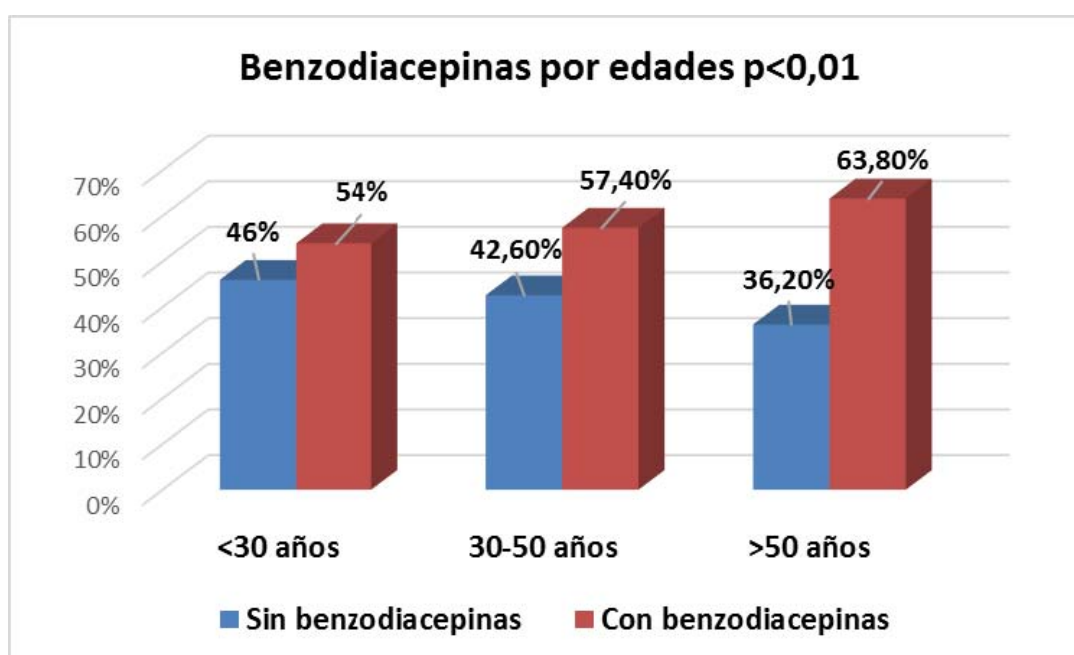


Gráfico 18. P<0,01 resultados significativos.

La muestra correspondiente a los mayores de 50 años fue el rango de edad que tenía más benzodiacepinas pautadas. Se comprobó que **a mayor edad, aparecía una mayor pauta de benzodiacepinas**. Luego encontramos una relación positiva entre edad y pauta de benzodiacepinas. Resultados estadísticamente significativos ($p < 0,01$). Gráfico 18.

5.3 Tratamientos antidepresivos:

5.3.1 Tratamientos antidepresivos por grupos (según mecanismo de acción)

Se agruparon todos los antidepresivos de la muestra en categorías principales de tratamientos, según los diferentes mecanismos de acción de los tratamientos de la muestra.

Tratamientos antidepresivos agrupados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
1. ISRS (serotoninérgicos selectivos)	1346	62,2	62,2	62,2
2. Trazodona	10	,5	,5	62,7
3. DUALES IRSN	565	26,1	26,1	88,8
4. NO SEROTONINÉRGICOS	212	9,8	9,8	98,6
5. TRICÍCLICOS	30	1,4	1,4	100,0
Total	2163	100,0	100,0	

Tabla 17

1. ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)
2. Trazodona *
3. DUALES IRSN (Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina)
4. NO SEROTONINÉRGICOS (Formados por los antidepresivos que fundamentalmente no actúan inhibiendo recaptación de serotonina)
5. TRICÍCLICOS (Inhiben de forma no selectiva la recaptación de serotonina y noradrenalina)

* La trazodona (con una N pequeña; 10) se consideró un grupo aparte; debido a que no podía encuadrarse dentro de los serotoninérgicos selectivos ni en los no serotoninérgicos por presentar un mecanismo de acción diferente donde encajaría mejor como inhibidor no selectivo de la serotonina junto con nefazodona.

Dado que no apareció ningún tratamiento con nefazodona en la muestra, se le consideró a la trazodona como grupo diferente, pero para análisis mayores de los resultados, este

grupo se excluirá, debido a no ser representativo por su escasa representación en la muestra (Recordamos que su mecanismo de acción más potente es el bloqueo de los receptores de serotonina 5HT2A. También inhibe la recaptación de la serotonina, y bloquea los receptores α 1- adrenérgicos y de histamina.)

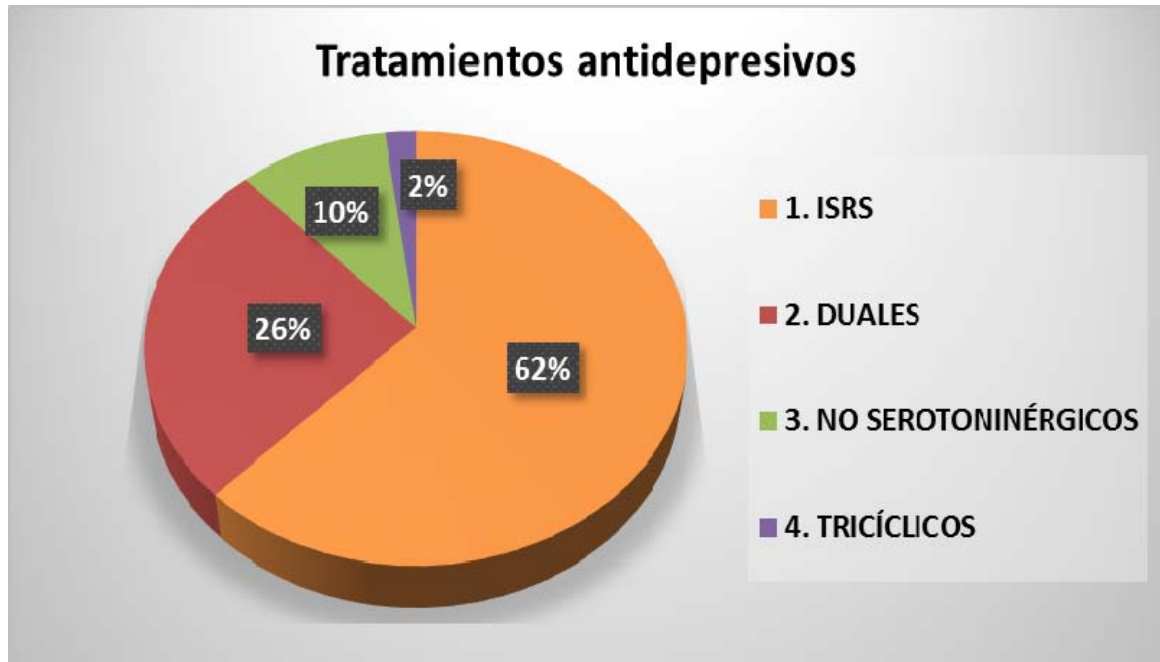


Gráfico 19. Aparición de grupos de antidepresivos en muestra

El 62,23 % de la muestra presentaba tratamiento con ISRS, siendo el grupo de tratamiento más presente en la muestra, como se puede comprobar en el **gráfico 19**.

Le seguía un 26,23 % que tenían pautado antidepresivos duales, como segundo grupo de antidepresivos más frecuente.

A continuación el 9,80% presentaban antidepresivos no serotoninérgicos, seguidos por un 2,4% con antidepresivos tricíclicos y tan solo un 0,5 % tenían pautada trazodona como antidepresivo.

5.3.2 Frecuencia de antidepresivos en muestra global:

A continuación se describen cada uno de los antidepresivos que aparecieron en la muestra con sus frecuencias.

Antidepresivos presentes en muestra

ANTIDEPRESIVOS DE MUESTRA		Recuento	% del N válido de GRUPO	% del N válido de muestra GLOBAL
ISRS	Escitalopram	563	41,80%	26,00%
	Paroxetina	352	26,20%	16,30%
	Sertralina	146	10,80%	6,70%
	Fluoxetina	152	11,30%	7,00%
	Citalopram	109	8,10%	5,00%
	Fluvoxamina	24	1,80%	1,10%
DUALES	Venlafaxina	321	56,80%	14,80%
	Duloxetina	244	43,20%	11,30%
NO SEROTONINERGICOS	Mirtazapina	66	31,10%	3,10%
	Bupropion	93	43,90%	4,30%
	Otros	11	5,20%	0,50%
	Agomelatina	42	19,80%	1,90%
TRICICLICOS	Clomipramina	21	70,00%	1,00%
	Otros *	9	30,00%	0,40%
OTROS	Trazodona	10	100,00	0,50 %

Tabla 18. *. Incluye Otros; para grupos < 10.

En la **tabla 18** se pueden observar todos los antidepresivos que aparecen en la muestra y cómo los agrupamos en las cuatro categorías principales. Aparecen en las columnas el recuento de cada antidepresivo en la muestra, la siguiente columna (% de grupo) la frecuencia de aparición de cada antidepresivo en el grupo según su mecanismo de acción, y en la última columna la frecuencia de aparición de cada uno en la muestra total. (% en muestra global)

En la **tabla 19** se representan también los antidepresivos que aparecen en la muestra, pero sólo los más frecuentes, eliminando los que aparecen con una frecuencia en la muestra menor de 10.

Antidepresivos más frecuentes en muestra

Tabla con fármacos con N >10		Recuento	% del N válido De grupo	% del N válido de MUESTRA GLOBAL
ISRS	Escitalopram	563	41,8%	26,4%
	Paroxetina	352	26,2%	16,5%
	Sertralina	146	10,8%	6,8%
	Fluoxetina	152	11,3%	7,1%
	Citalopram	109	8,1%	5,1%
	Fluvoxamina	24	1,8%	1,1%
DUALES	Venlafaxina	321	56,8%	15,0%
	Duloxetina	244	43,2%	11,4%
	Mirtazapina	66	32,8%	3,1%
NO SEROTONINERGICOS	Bupropion	93	46,3%	4,4%
	Agomelatina	42	20,9%	2,0%
TRICICLICOS	Clomipramina	21	100,0%	1,0%

Tabla 19. Antidepresivos más frecuentes en muestra

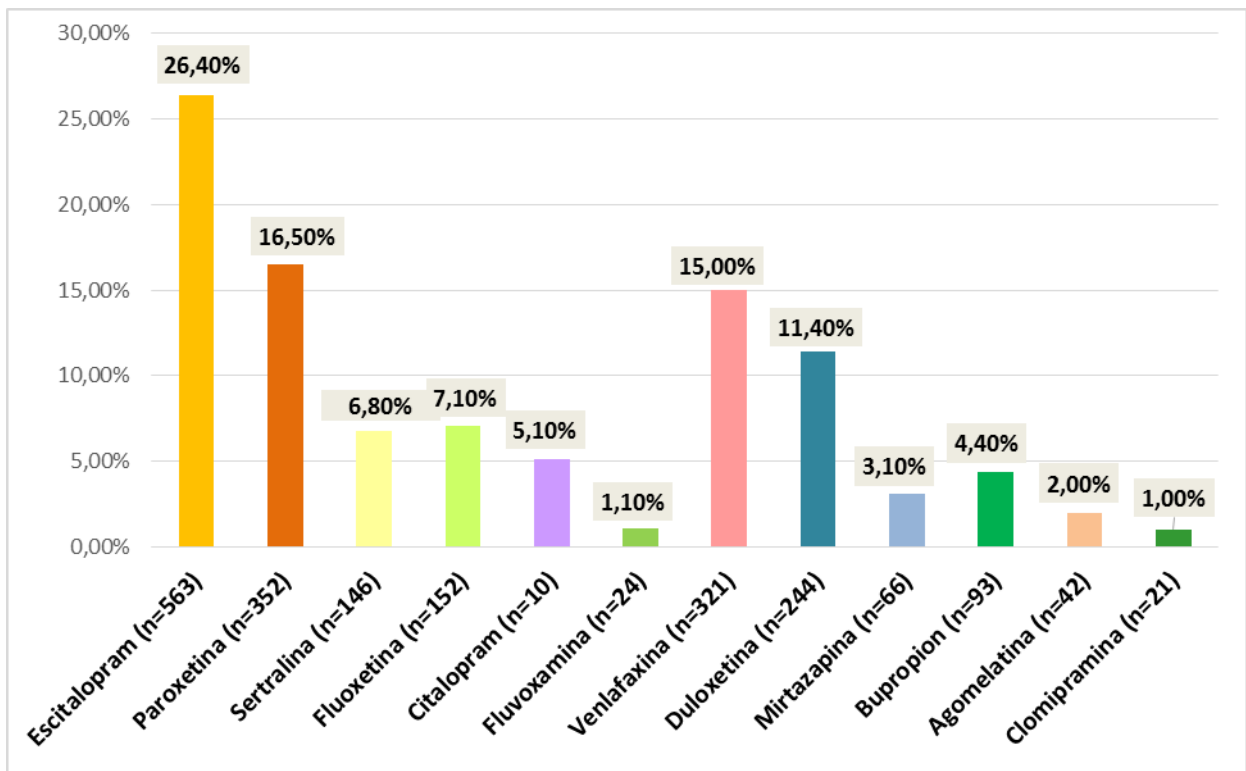


Gráfico 20. Frecuencia de aparición de cada antidepresivo en la muestra

El escitalopram como puede observarse, fue el antidepresivo más presente suponiendo un 26,40 % de la muestra, seguido de paroxetina con un 16,50 %.

El tercer antidepresivo más pautado fue la venlafaxina, con un 15,5 %, seguido de la duloxetina en un 11,40 %. A continuación la fluoxetina con un porcentaje del 7,10 %, sertralina con un 6,80 %, citalopram en un 5,10 %, bupropion en un 4,40 %, mirtazapina en un 3,10 %, agomelatina en un 2 %, seguida de fluvoxamina en un 1,10 % y en último lugar clomipramina en un 1 %. **Gráfico 20.**

El resto de antidepresivos que apareció en alguna ocasión no se representan en el gráfico por aparecer en una proporción no representativa.

5.3.3 Dosis de tratamientos antidepresivos

Dosis media de antidepresivos.

		Dosis				
		Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	N
Tratamiento antidepresivo	Venlafaxina	175,78	67,57	37,5	350,0	321
	Escitalopram	17,55	6,88	5,0	40,0	563
	Duloxetina	75,76	29,80	20,0	180,0	244
	Paroxetina	24,33	10,75	5,0	80,0	352
	Sertralina	108,97	53,90	25,0	400,0	146
	Fluoxetina	28,68	15,21	20,0	80,0	152
	Mirtazapina	30,30	9,92	15,0	60,0	66
	Citalopram	27,29	11,27	10,0	60,0	109
	Amitriptilina	80,00	48,09	25,0	150,0	5
	Trazodona	115,00	52,97	50,0	200,0	10
	Fluvoxamina	143,75	55,78	50,0	300,0	24
	Bupropion	218,01	80,11	75,0	450,0	93
	Clomipramina	135,71	56,77	25,0	225,0	21
	Reboxetina	6,33	1,97	4,0	8,0	6
	Maprotilina	108,33	38,19	75,0	150,0	3
	Dosulepina	112,50	53,03	75,0	150,0	2
	Imipramina	300,00	,00	300,0	300,0	2
	Mianserina	27,50	3,54	25,0	30,0	2
	Agomelatina	29,17	9,43	25,0	50,0	42

Tabla 20.

En la **tabla 20** pueden observarse las dosis medias de cada uno de los antidepresivos que aparecieron en la muestra. Pueden verse también en esta tabla las dosis mínimas y máximas que aparecieron pautadas.

Las dosis que se encontraron, son por lo general dosis que se pueden extrapolar a dosis medias utilizadas en la práctica clínica en población general con estos tratamientos.

Destacan algunas dosis máximas de 350 mg en venlafaxina, 400 mg de sertralina, 450 mg de bupropion, por encima de dosis máximas recomendadas por ficha técnica.

VI. II. VARIABLE PRINCIPAL

- Resultados de Disfunción Sexual-

1. FRECUENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL

Inicialmente se sumaron los puntos correspondientes en cada ítem y se determinaron los grados de disfunción sexual (Leve, Moderada, Intensa) en función de la puntuación total, siguiendo los criterios ya descritos en material y métodos de este trabajo.

Debido a la alta sensibilidad detectada inicialmente con el cuestionario Salsex (87%), por el temor de detectar demasiados posibles falsos positivos, se realiza una nueva recodificación de la variable disfunción sexual, como ya se explicó en apartado de Material, de manera que en la puntuación total de la escala, las puntuaciones correspondientes de la suma total del cuestionario, quedaron codificadas de la siguiente manera;

- de **0-3** puntos se podían considerar; NO DISFUNCIÓN SEXUAL. *
- **4- 5** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL LEVE (siempre que ningún ítem puntuara 2 puntos)**
- **6- 10** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL MODERADA. (siempre que ningún ítem 3 puntos o bien <6 puntos si algún ítem=2)
- **11- 15** puntos: DISFUNCIÓN SEXUAL INTENSA (O GRAVE) (o <11 puntos o si algún ítem=3)

* Siempre que se puntuara 1 punto en el ítem 1 (disminución del deseo leve) y en el ítem 5 (aceptación buena), pudiendo también puntuar 1 punto en otro ítem.

**Es decir, la aceptación de la disfunción sexual (ítem 5) tenía que ser siempre buena para poder considerarla no disfunción sexual o disfunción sexual leve.

Por lo tanto, la no disfunción o disfunción leve que se detectaba, (desde 0 hasta 5 puntos posibles), siempre tenía que ser bien tolerada. Luego la muestra subsidiaria de actuación y con mayor repercusión clínica por su disfunción, fue la que presentó disfunción moderada o intensa.

1.1 Disfunción Sexual en muestra global

Al realizar la nueva codificación de la variable disfunción sexual, se obtuvieron los siguientes valores de DS:

		Disfunción Sexual			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO DS	450	20,8	20,8	20,8
	DS	1713	79,2	79,2	100,0
	Total	2163	100,0	100,0	

Tabla 21

Para el total de la muestra (N; 2163), de acuerdo al cuestionario PRSexDQ (SALSEX), el **79,2 %** presentó algún tipo de disfunción sexual, mientras que el **20,8 %** no presentó disfunción sexual.

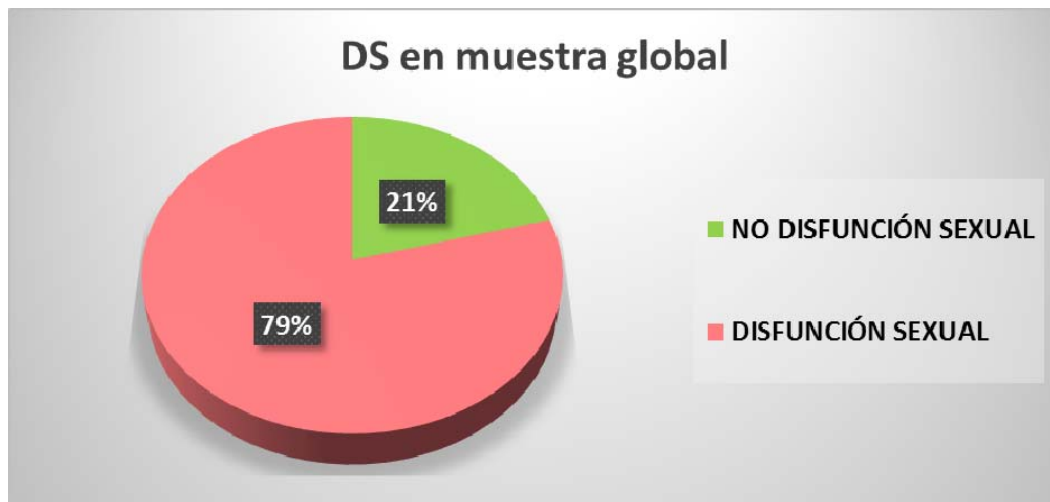


Gráfico 21. Disfunción sexual en muestra

1.2 Disfunción sexual por sexos

En este apartado se comprobó si el sexo influía o no en la presencia de DS.

Disfunción sexual por sexos

		Sexo				Sig	OR
		Hombre		Mujer			
		Recuento	%	Recuento	%		
Disfunción Sexual	NDS	197	22,2%	247	20,2%	0,25	1.13
	DS	690	77,8%	978	79,8%		

Tabla 22

Se observaron las diferencias por sexos entre los que presentaban DS y los que no la presentaban. Según se puede observar en la **tabla 22 y gráfico 22**, las mujeres presentaron una leve mayor frecuencia de DS que los hombres (79,8% frente a 77,8%), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes ($p= 0,25$). Por lo tanto no se puede afirmar que a la hora de poder presentar disfunción sexual o no, el sexo fuera o no determinante.

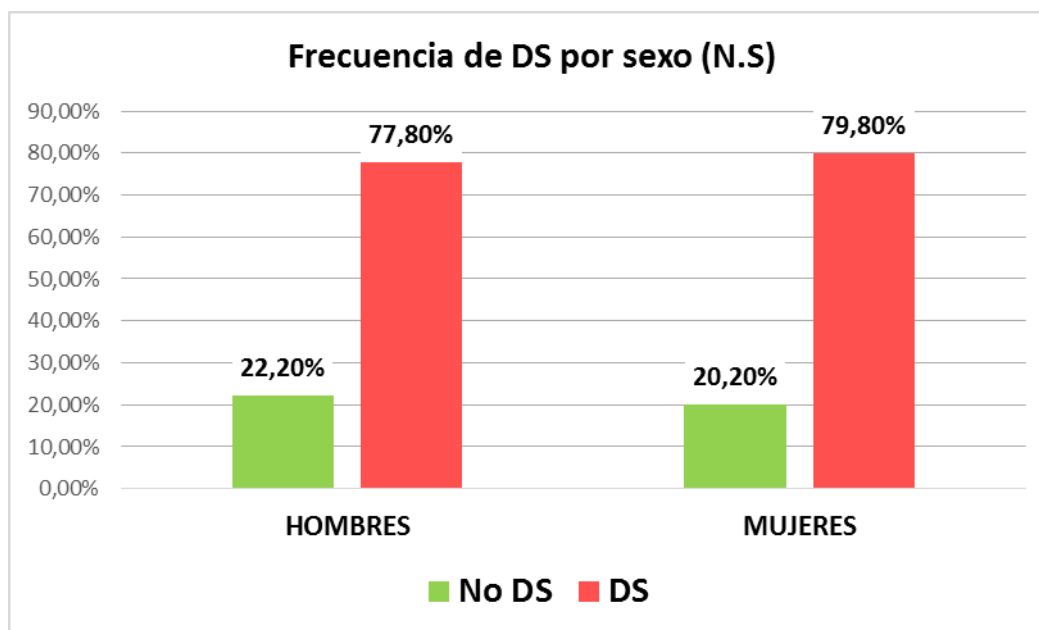


Gráfico 22. (Resultados N.S) DS por sexos.

1.3 Disfunción sexual por edades

En este punto se comprueba si la diferente distribución de la edad de la muestra, influía en la presencia de DS.

		Disfunción sexual por grupos de edad						Sig
		edad_rec						
		< 30		30-50		> 50		
Disfunción Sexual	NDS	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	0,02
		DS	83	26,3%	248	20,2%	108	
		232	73,7%	981	79,8%	462	81,1%	

Tabla 23

Se observa en la **tabla 23** y **gráfico 23**, cómo a mayor edad de la muestra, mayor fue la frecuencia de DS que apareció. En los más jóvenes la proporción con DS fue del 73,7%, en el rango de edad entre 30 y 50 años la frecuencia ascendió a 79,8% y en mayores de 50 años la frecuencia de DS fue de 81,1%. Obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en estos resultados ($p < 0,02$)

Luego la edad sí fue determinante en una mayor presencia de disfunción sexual.

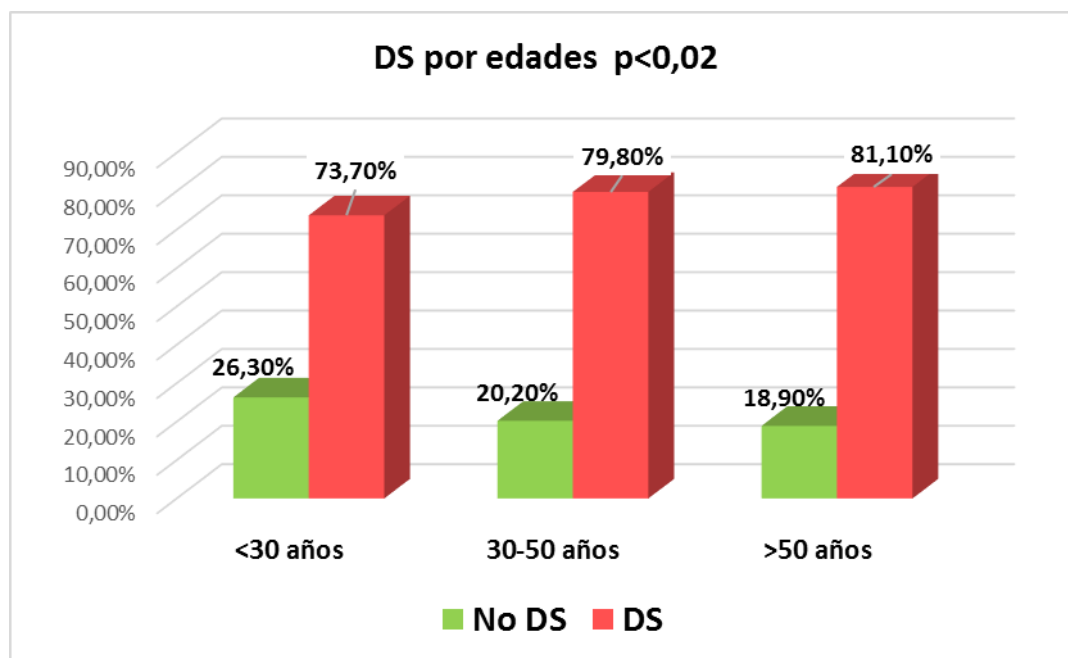


Gráfico 23. ($p < 0,02$). DS por edades en muestra

1.4 Disfunción sexual por antidepresivos

En cuanto a la disfunción sexual global presentada en los antidepresivos más representativos de la muestra (eliminando aquellos cuyo tamaño muestral era <10), tenemos las frecuencias que se determinan a continuación. **Tabla 24**

		No Ds		Ds global	
		Recuento	% del N	Recuento	% del N
ISRS	Escitalopram	114	20,20%	449	79,7%
	Paroxetina	57	16,20%	295	83,8%
	Sertralina	29	19,90%	117	80,1%
	Fluoxetina	29	19,10%	123	80,9%
	Citalopram	13	11,90%	96	88%
	Fluvoxamina	2	8,30%	22	91,7%
DUALES	Venlafaxina	52	16,20%	269	83,8%
	Duloxetina	33	13,50%	211	86,5%
NO SEROTONINÉRGICOS	Mirtazapina	36	54,50%	30	45,50%
	Bupropion	50	53,80%	43	46,3%
	Agomelatina	25	59,50%	17	40,5%
TRICICLICOS	Clomipramina	2	9,50%	19	90,50%

Tabla 24

En la DS global de la muestra se obtuvieron las siguientes frecuencias en orden de mayor a menor porcentaje: fluvoxamina (n= 24) de 91,7%, clomipramina (n=21) de 90,50%, citalopram (n= 109) de 88%, duloxetina (n=244) de 86,5%, venlafaxina (n=321) y paroxetina (n=352) ambas con 83,8%, fluoxetina (n=152) de 80,9%, sertralina (n=146) de 80,1%, escitalopram (n= 563) de 79,7%. Ya con frecuencias más bajas; bupropion (n= 93) 46,3%, mirtazapina (n=66) 45,50% y en último lugar y con la menor frecuencia asociada la agomelatina (n=42) con 40,5%. **Gráfico 24.**

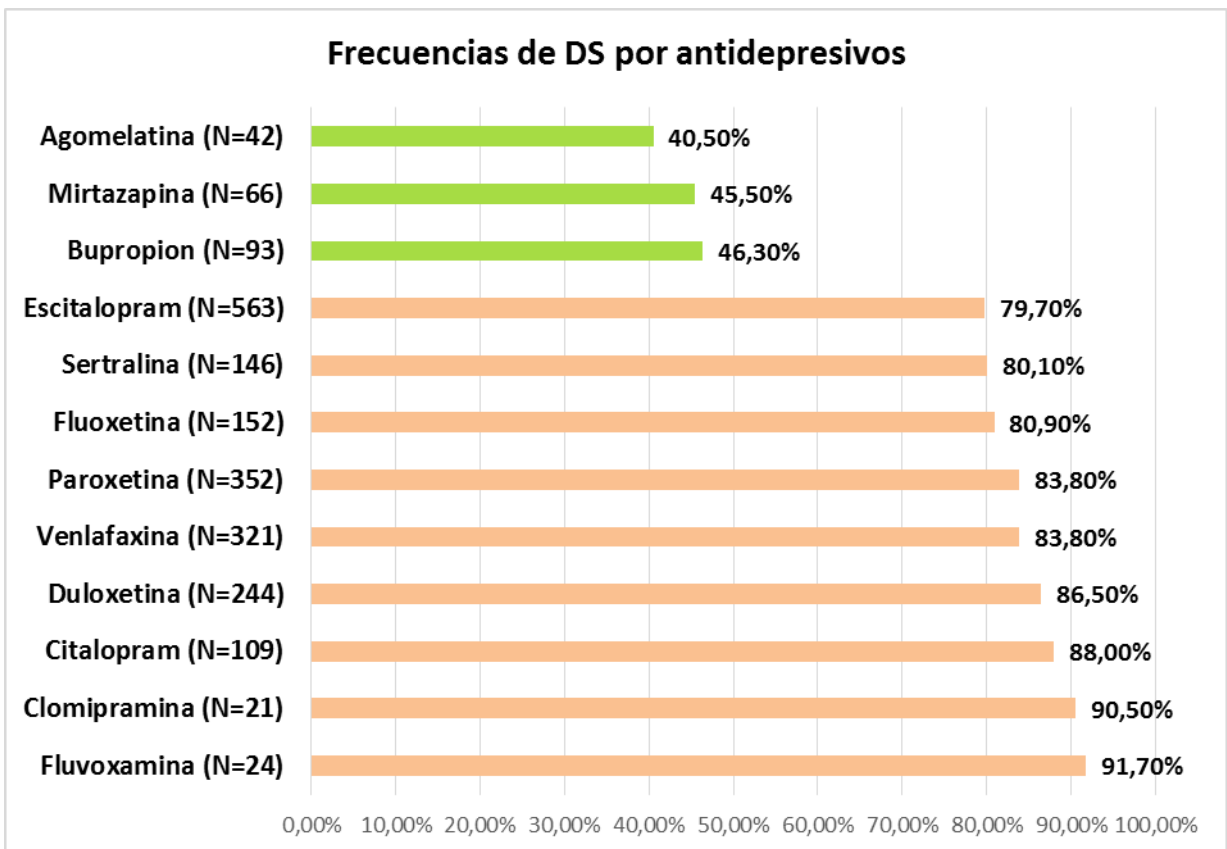


Gráfico 24. Disfunción sexual global en antidepresivos.

Luego los antidepresivos que se asociaron con menores frecuencias de DS global fueron bupropion, mirtazapina y agomelatina. El resto de antidepresivos serotoninérgicos y duales, junto con clomipramina, se asociaron con altas tasas de DS.

Dentro de los IRS, fueron la sertralina, escitalopram y fluoxetina los que se asociaron con tasas ligeramente inferiores.

1.5 DS por ítems en antidepresivos

Se muestran en este punto los diferentes ítems de Disfunción Sexual (Disminución del deseo, retraso en orgasmo, anorgasmia y problemas en erección- lubricación) en cada antidepresivo. En este caso no se considera el grupo de disfunción sexual leve y se tiene en cuenta la disfunción moderada- intensa como objeto de estudio y de intervención, debido a que son los que toleraron regular – mal la disfunción que presentaban. Recordemos que en disfunción sexual leve, la tolerabilidad siempre era buena.

Disfunción Sexual moderada-intensa en los diferentes ítems

	ITEM 1 Disminución del Deseo	ITEM 2 Retraso Orgasmo	ITEM 3 Anorgasmia	ITEM 4 Problemas Erección- Lubricación
	1	2	3	4
Venlafaxina	66,00%	65,70%	46,40%	55,10%
Escitalopram	54,40%	57,40%	39,60%	40,90%
Duloxetina	68,00%	66,00%	49,20%	52,90%
Paroxetina	58,50%	64,50%	47,40%	44,60%
Sertralina	48,60%	56,20%	34,90%	37,00%
Fluoxetina	63,20%	58,60%	39,50%	42,10%
Mirtazapina	28,80%	22,70%	16,70%	13,60%
Citalopram	59,60%	64,20%	38,50%	44,00%
Fluvoxamina	70,80%	66,70%	41,70%	54,20%
Bupropion	22,60%	21,50%	11,80%	20,40%
Clomipramina	61,90%	66,70%	52,40%	61,90%
Agomelatina	23,80%	11,90%	14,30%	16,70%

Tabla 25

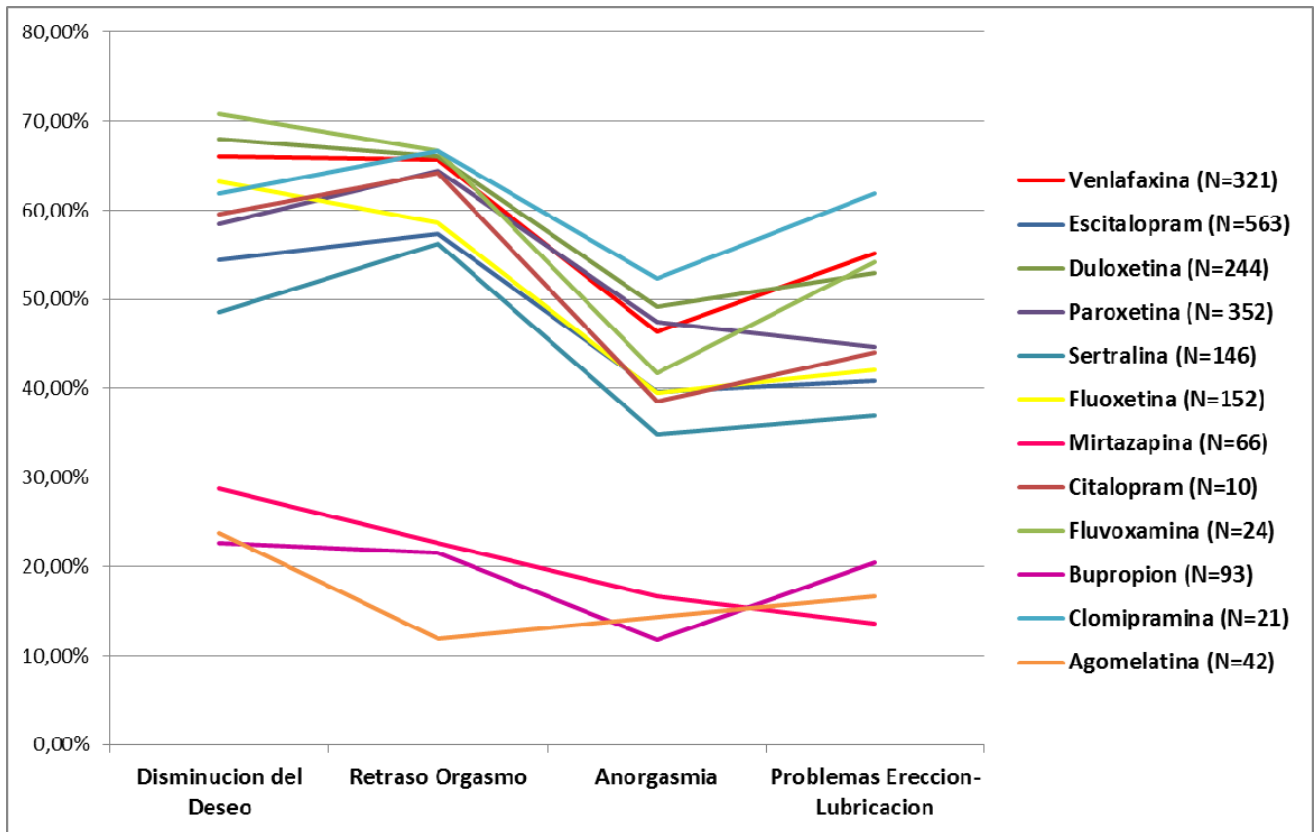


Gráfico 25. Disfunción Sexual moderada- intensa por antidepresivos

Como se puede observar en la **tabla 25** y en el **gráfico 25**, **los ítems de la función sexual más afectados fueron la disminución del deseo y el retraso del orgasmo en la mayoría de los antidepresivos**. No siendo tan intensa la anorgasmia, que fue el ítem menos afectado seguido de problemas en erección- lubricación.

Casi todos los antidepresivos que aparecen (no se muestran aquellos cuyas N son menores de 10) tienen porcentajes similares de afectación en los ítems (ISRS: escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y citalopram, antidepresivos duales; venlafaxina y duales, junto con antidepresivo tricíclico: clomipramina)

En el ítem “anorgasmia” se obtuvieron frecuencias altas en los antidepresivos clomipramina (52,40%), duloxetina (49,20%), paroxetina (47,40%) y venlafaxina (46,40%). También se asociaron altas tasas en problemas de erección y lubricación en estos mismos antidepresivos clomipramina (61,90%), venlafaxina (55,10%), duloxetina (52,90%) y paroxetina (44,60%).

Son destacables en los antidepresivos, duloxetina, venlafaxina y paroxetina las mayores tasas de retraso en el orgasmo (66%, 65,70% y 64,50% respectivamente)

Los asociados a menor afectación de disfunción sexual fueron con diferencias claras mirtazapina, bupropion y agomelatina. Concretamente la agomelatina obtuvo los resultados más bajos y específicamente en el ítem retraso del orgasmo (11,90%). El bupropion obtuvo su tasa más baja en la afectación en la anorgasmia (11,80%) **Gráfico 25**

1.6 DS por ítems en grupos de antidepresivos

En este apartado se observan las diferencias por ítems de la DS, entre los cuatro grandes grupos de antidepresivos y posteriormente entre los antidepresivos de perfil serotoninérgico. Se compararon dichos grupos para ver si existían diferencias significativas.

Comparación de grupos de antidepresivos en los diferentes ítems de DS

	ISRS	DUALES	NO SEROTONINERG	TRICÍCLICOS	Comparación 4 grupos de antidepresivos	Comparación sin No serotoninérgicos
DISMINUCIÓN DEL DESEO	56,54 %	66,90 %	25,94 %	63,33 %	0,00	0,00
RETRASO ORGASMO	59,96%	65,84 %	21,23%	60,00%	0,00	0,053
ANORGASMIA	41,08%	47,61 %	15,57 %	53,33%	0,00	0,017
PROBLEMAS ERECCIÓN-LUBRICACIÓN	42,05%	54,16 %	18,87%	56,67%	0,00	0,00

Tabla 26. Frecuencias DS moderada- intensa

Se realizaron unas tablas de contingencia para comparar las frecuencias por ítems entre los diferentes grupos de antidepresivos.

Primero se compraron las diferencias entre los cuatro grupos de antidepresivos (ISRS, duales, no serotoninérgicos y tricíclicos). Posteriormente se analizaron las comparaciones entre los grupos de perfil serotoninérgico (ISRS, duales y tricíclicos), eliminando de la comparación al grupo no serotoninérgico. **Tabla 26**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los ítems entre los cuatro grupos de antidepresivos. Luego las diferencias encontradas entre los cuatro grupos de antidepresivos en cada ítem resultaron significativas. **Gráfico 26.**

En la segunda comparación que se realizó entre los de perfil serotoninérgico, donde se elimina el grupo de los no serotoninérgicos, se ve cómo las diferencias son significativas en todos los ítems menos en el retraso del orgasmo, aunque con un p cercana a la significación ($p=0,053$). **Gráfico 27**

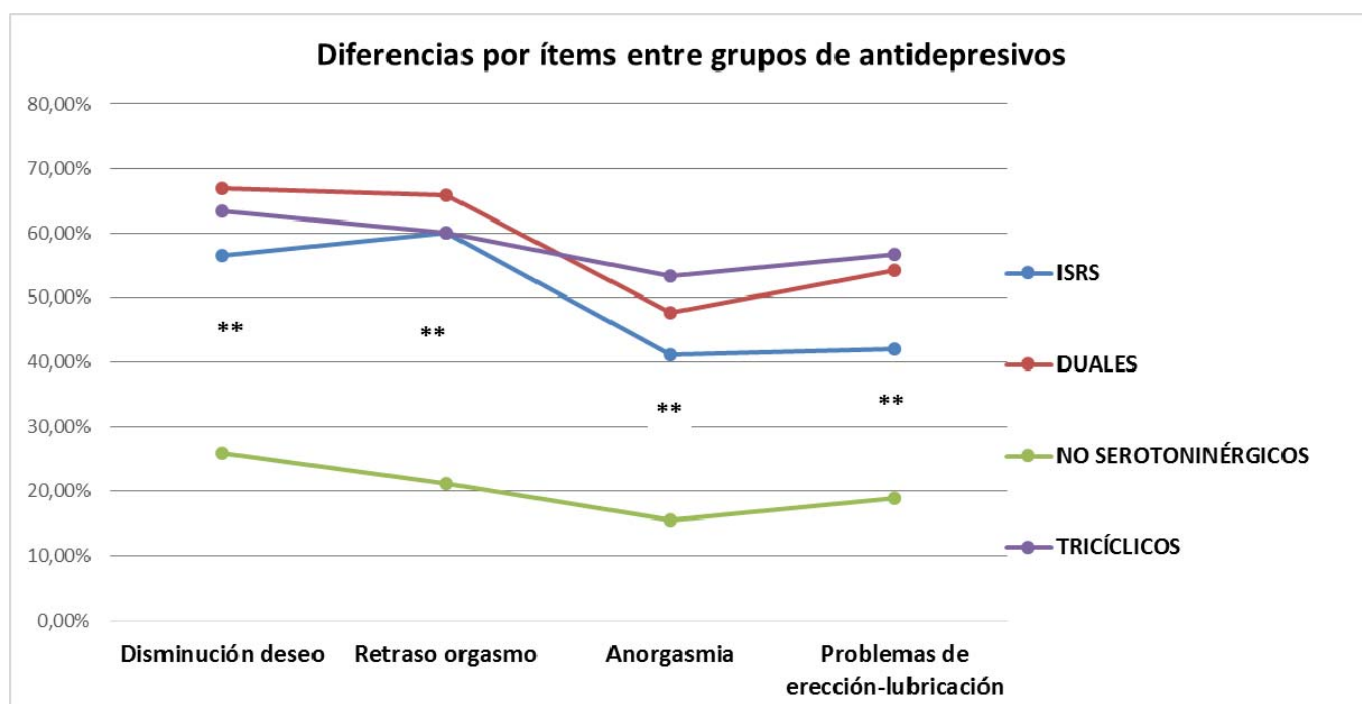


Gráfico 26. ** $p < 0,00$
Diferencias por ítems entre grupos de antidepresivos

En el **gráfico 26** se puede observar también cómo son fundamentalmente los ítems disminución del deseo y retraso del orgasmo los más afectados, seguidos de problemas en erección-lubricación y como ítem menos afectado la anorgasmia. En los ISRS, duales y tricíclicos los porcentajes de intensidades son similares, en comparación con los antidepresivos no serotoninérgicos, donde la gráfica desciende drásticamente en todos los diferentes ítems de DS.

En los antidepresivos no serotoninérgicos es la anorgasmia el ítem menos afectado seguido de problemas en erección-lubricación, a continuación el retraso en orgasmo y la disminución del deseo, el ítem de mayor porcentaje de intensidad.

En todas las comparaciones entre los grupos de antidepresivos por cada ítem se obtuvieron resultados significativos $p < 0,00$.

En comparaciones por ítems entre los tres grupos de perfil serotoninérgico (ISRS, duales y tricíclicos), vemos cómo los antidepresivos duales y tricíclicos destacan con peores frecuencias que los ISRS en todos los ítems con diferencias significativas ($p < 0,00$), excepto en el ítem retraso del orgasmo donde los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,053$) aunque cercanos a la significación. **Gráfico 27.**

Resulta muy destacable y significativo cómo es en el ítem problemas de erección o lubricación en el que se diferencian con mayor afectación los antidepresivos duales y la tricíclicos (clomipramina) de los ISRS. ($P < 0,00$)

En el resto de ítems no hay tantas diferencias de frecuencias, pero es en ese ítem donde las diferencias son mayores.

Se puede observar con diferencias significativas, cómo la los duales son los que más afectan a la disminución del deseo, y los tricíclicos a la anorgasmia y alteraciones en erección o lubricación. ($p < 0,00$) **Gráfico 27.**

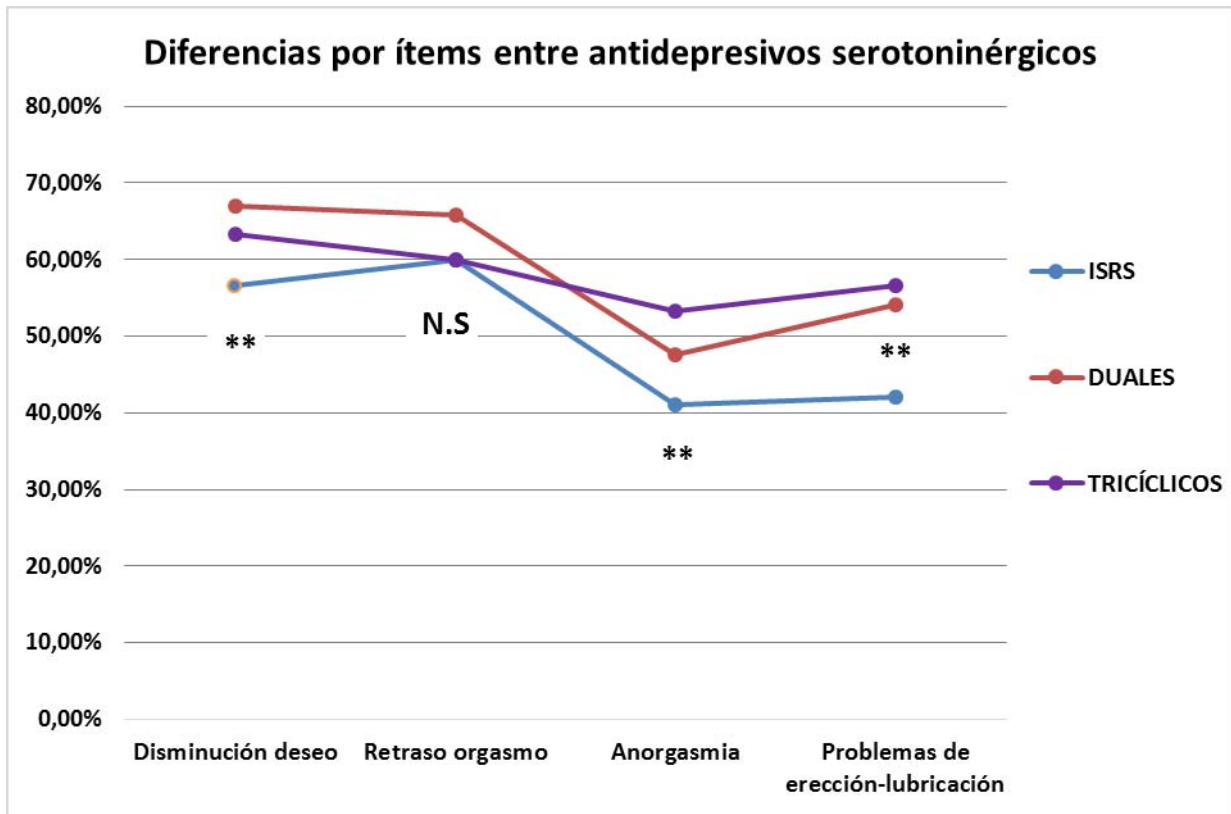


Gráfico 27. ** P < 0,00

Diferencias por ítems. Comparación de antidepresivos serotoninérgicos

2. INTENSIDAD DE DISFUNCIÓN SEXUAL

2.1 Intensidad de disfunción sexual en muestra global

A la hora de tener en cuenta cómo se presentaba la DS en las distintas intensidades en la muestra, se obtuvo lo siguiente:

Intensidad de DS en muestra

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No DS	450	20,8	20,8	20,8
	LEVE	320	14,8	14,8	35,6
	MODERADA	868	40,1	40,1	75,7
	GRAVE	525	24,3	24,3	100,0
	Total	2163	100,0	100,0	

Tabla 27

Intensidad de DS en muestra

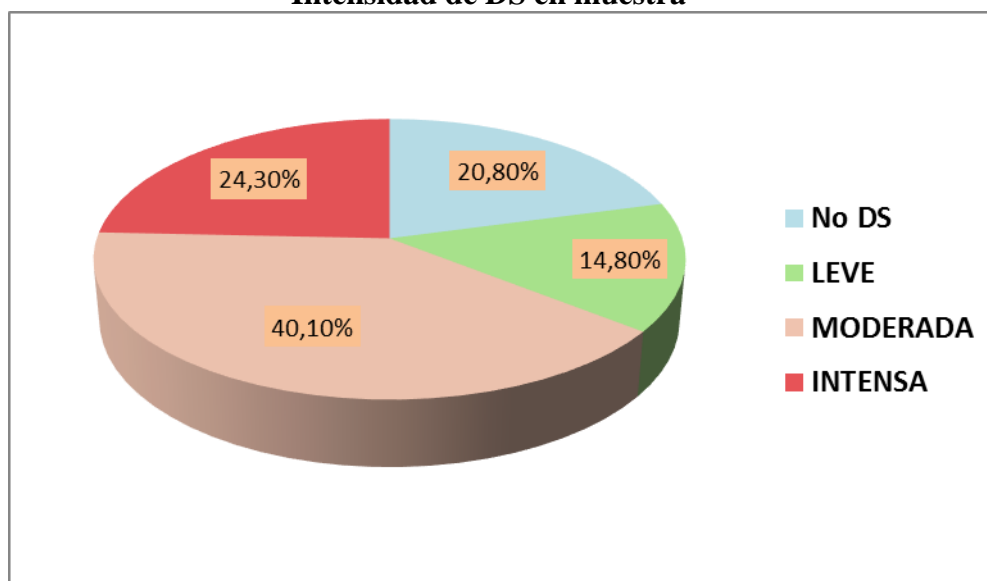


Gráfico 28a. DS por intensidades (leve, moderada, intensa)

Un 20,80% de la muestra no presentó disfunción sexual. Dentro del 79,20 % de la muestra que sí la presentaron, el 14,79% presentaron una disfunción sexual leve, el 40,13% moderada, y el 24,3% intensa o grave. **Gráfico 28a**

Intensidad moderada- intensa

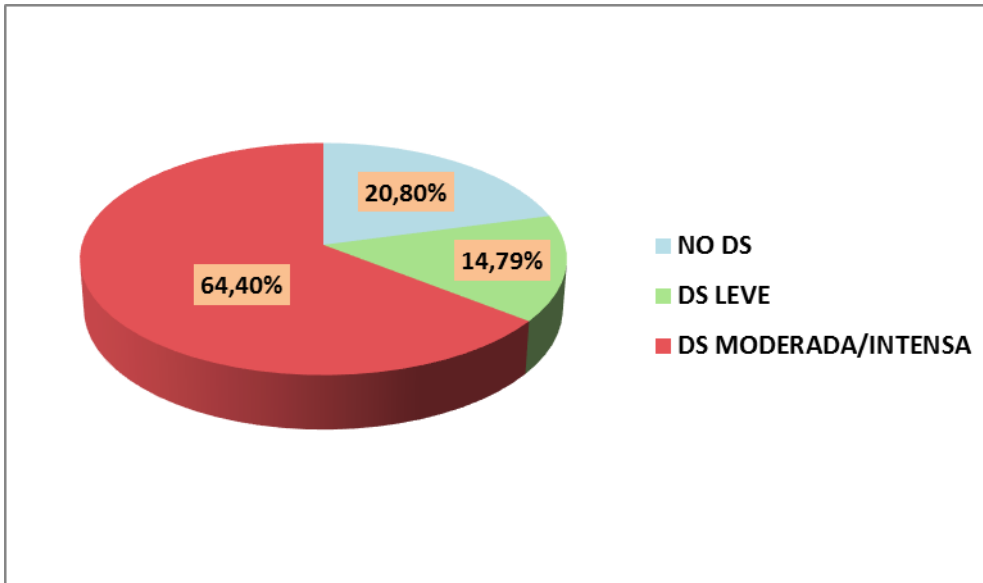


Gráfico 28b. DS por intensidades (leve, moderada-intensa)

Un 64,40 % de la muestra, presentaron disfunción sexual de grado moderada-intensa.. Este fue el porcentaje que fundamentalmente se consideró objeto del estudio, debido a que en los de intensidad leve la tolerabilidad siempre fue buena. **Gráfico 28b.** El 35,60% presentaron una no disfunción o disfunción sexual leve.

2.2 Intensidad de disfunción sexual por sexos

Intensidad de DS por género

	Sexo				Sig.	
	Hombre		Mujer			
	Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna		
Disfuncion 4 categorías	No DS	197	22,2%	247	20,2%	0,005
	LEVE	110	12,4%	205	16,7%	
	MODERADA	381	43,0%	463	37,8%	
	INTENSA	199	22,4%	310	25,3%	

Tabla 28. P<0,005. Resultados estadísticamente significativos

En cuanto a diferencias en intensidad de DS por género (No DS, DS leve, DS moderada e intensa), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) entre hombres y mujeres. Es decir, el hecho de considerar a la disfunción sexual en sus diferentes

intensidades, sí provocó que se obtuvieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. ($p=0,0005$). **Tabla 28**

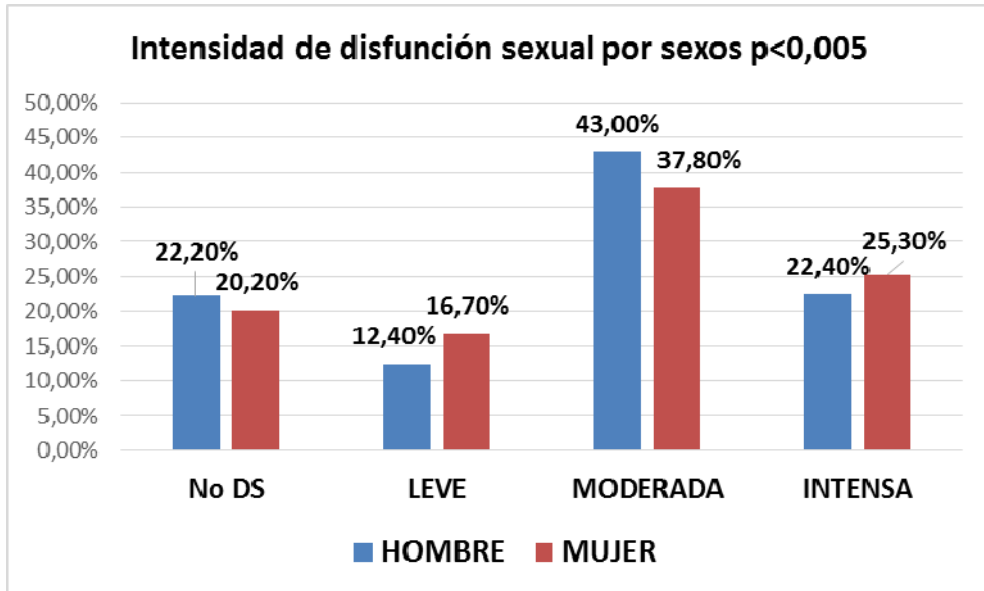


Gráfico 29. Intensidad de DS por género. $p<0,005$

Se obtuvieron porcentajes mayores de disfunción en las mujeres frente a los hombres en el global, intensidades leve y en intensa o grave. En intensidad moderada fueron los hombres con un 43% frente a un 37,80 % los que obtuvieron más frecuencia de disfunción. Las mujeres presentaron un 16,70% de disfunción sexual leve frente al 12,40% de los hombres. Destaca que fueron las mujeres las que presentaron la mayor gravedad de intensidad de disfunción sexual. (25,30% frente al 22,40%). Estas diferencias observadas fueron estadísticamente significativas. $P<0,005$. **Gráfico 29.**

2.3 Intensidad de disfunción sexual por edades

A continuación se exponen las diferentes intensidades de DS en los diferentes rangos de edad de la muestra.

Intensidad de DS por edades

		edad_rec						Sig
		< 30		30-50		> 50		
		Recuento	% de columna	Recuento	% de columna	Recuento	% de columna	
punt_3cat	No Ds	83	26,3%	248	20,2%	108	18,9%	0.01
	Leve	44	14,0%	200	16,3%	67	11,8%	
	Moderado/grave	188	59,7%	781	63,5%	395	69,3%	

Tabla 29

Al considerar las diferentes intensidades de disfunción en los diferentes rangos de edad de la muestra (<30 años, entre 30 y 50 años y >50 años), se obtuvo una relación directa entre la edad y la DS ($p<0,01$), de manera que **a mayores edades se obtuvieron mayores frecuencias de DS**. Obteniéndose mayor frecuencia de DS en el rango de mayores de 50 años (69,30%), entre los 30 y 50 años una frecuencia de 63,50% de DS, y en los menores de 30 años un 59,70%. **Tabla 29 y gráfico 30.**

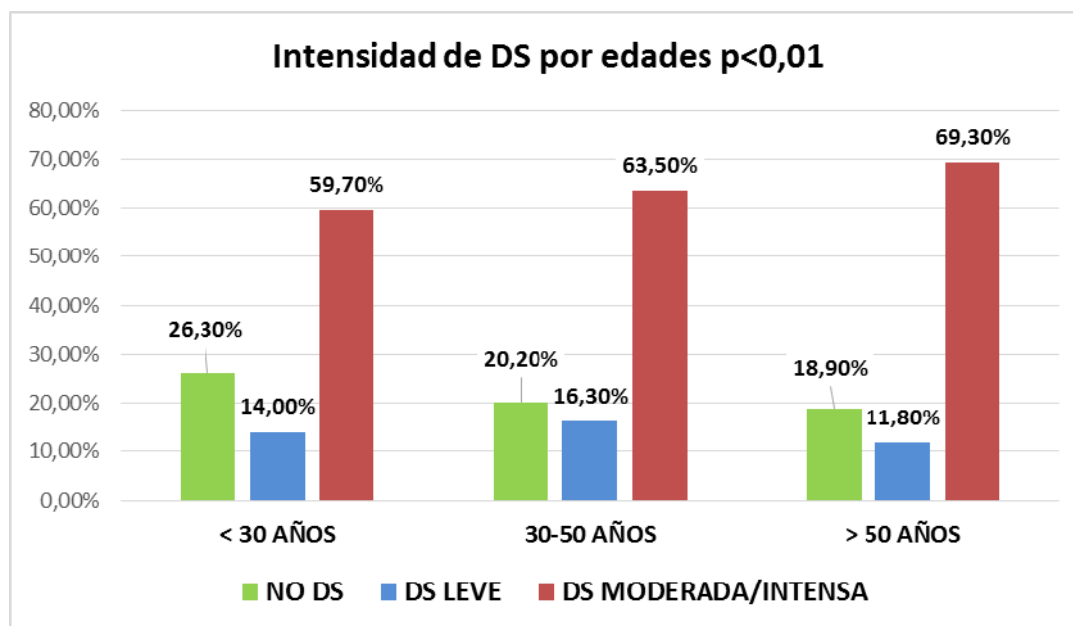


Gráfico 30. Intensidad de DS por edades. $p<0,01$

2.4 Intensidad de disfunción sexual por tratamientos antidepresivos

En este apartado pueden verse los diferentes porcentajes de intensidades de DS; la aparición de NO DS, presencia de DS leve, y DS moderada/grave asociada a cada tratamiento antidepresivo.

Intensidad de DS por antidepresivos

		No Ds		Leve		Moderada/intensa	
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	Recuento	% del N
ISRS	Escitalopram	114	20,20%	92	16,30%	357	63,40%
	Paroxetina	57	16,20%	55	15,60%	240	68,20%
	Sertralina	29	19,90%	26	17,80%	91	62,30%
	Fluoxetina	29	19,10%	18	11,80%	105	69,10%
	Citalopram	13	11,90%	20	18,30%	76	69,70%
	Fluvoxamina	2	8,30%	4	16,70%	18	75,00%
Trazodona	Trazodona	2	20,00%	4	40,00%	4	40,00%
DUALES	Venlafaxina	52	16,20%	29	9,00%	240	74,80%
	Duloxetina	33	13,50%	27	11,10%	184	75,40%
NO SEROTONINÉRGICOS	Mirtazapina	36	54,50%	10	15,20%	20	30,30%
	Bupropion	50	53,80%	18	19,40%	25	26,90%
	Reboxetina	2	33,30%	0	0,00%	4	66,70%
	Maprotilina	1	33,30%	1	33,30%	1	33,30%
	Mianserina	1	50,00%	1	50,00%	0	0,00%
	Agomelatina	25	59,50%	10	23,80%	7	16,70%
TRICICLICOS	Amitriptilina	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%
	Clomipramina	2	9,50%	3	14,30%	16	76,20%
	Dosulepina	1	50,00%	0	0,00%	1	50,00%
	Imipramina	0	0,00%	1	50,00%	1	50,00%

Tabla 30

Entre los porcentajes más destacables que se obtuvieron (ver **tabla 30 y gráfico 31- 32**), cabe resaltar en los menores porcentajes de intensidades de DS y con frecuencia de aparición de N>10; el antidepresivo agomelatina (N=25) (No DS= 59,50%), mirtazapina (N=36) (No DS =54,50%), y bupropion (N=50) (No DS=53,80 %).

Con intensidades de DS moderada-intensa; encontramos venlafaxina (N= 240) (DS moderada-intensa: 74,80%), duloxetina (N=184) (DS moderada-intensa: 75,40%), fluvoxamina (N= 18) (DS moderada-intensa =75%), citalopram (N=76)(DS moderada-intensa= 69,70) , fluoxetina (N=105) (DS moderada-intensa= 69,10), paroxetina (N=240)(DS moderada-intensa=68,20), escitalopram (N=357) (DS moderada-intensa=63,40),

sertralina (N=91) (DS moderada-intensa=62,30%), y dentro de los antidepresivos tricíclicos la clomipramina (N=16) (DS moderada-intensa= 76,20%)

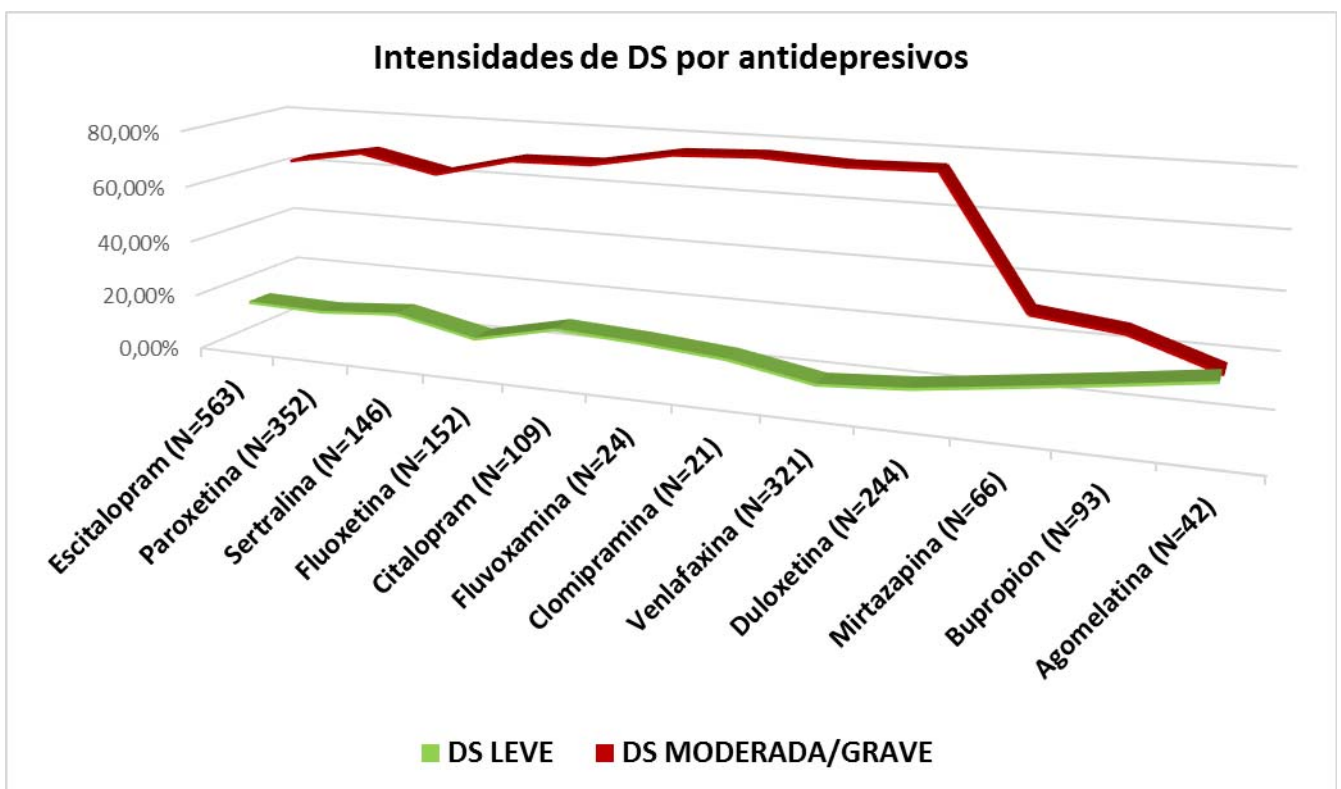
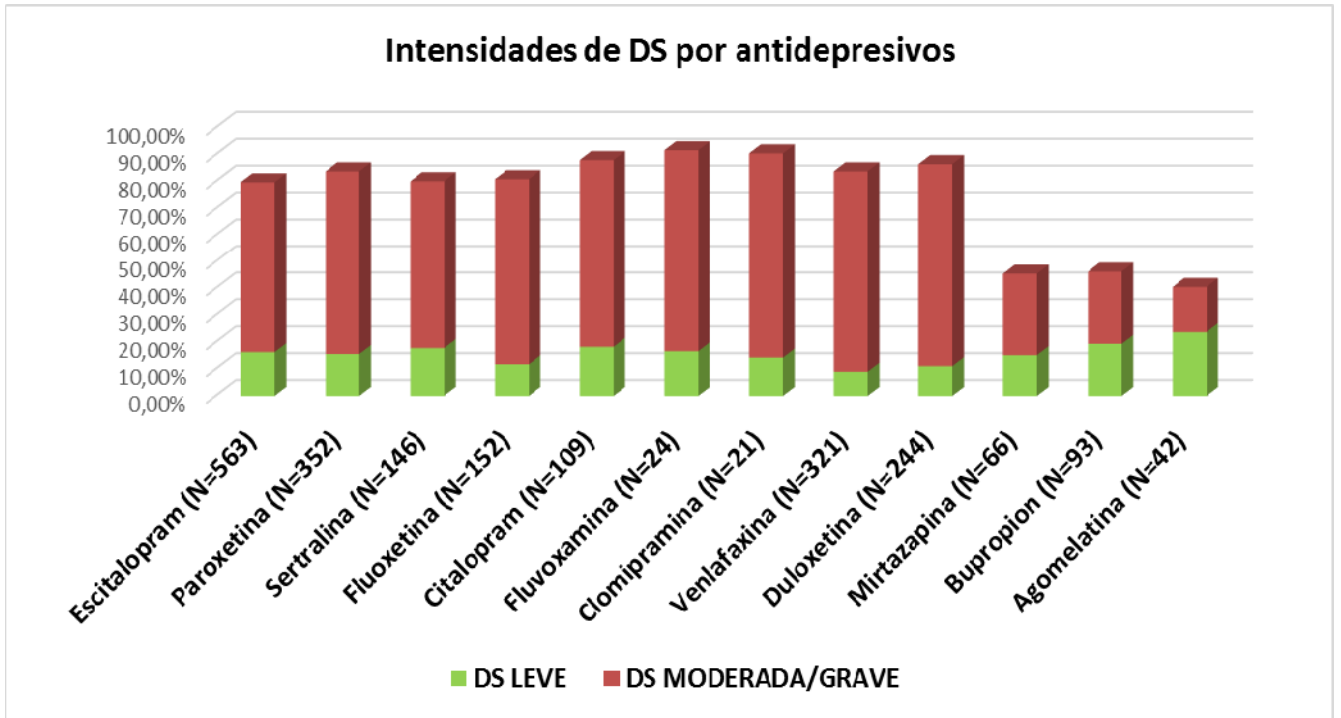


Gráfico 31 y 32. Intensidades de DS en los diferentes antidepresivos

2.5 Intensidad de disfunción sexual por grupos de antidepresivos

En este punto se analiza la presencia de DS o no DS y las diferentes intensidades de DS (leve, moderada y grave) en los cuatro grupos de antidepresivos fundamentales de la muestra (ISRS, Duales, no serotoninérgicos y tricíclicos)

Intensidad de DS por grupos de antidepresivos

	No DS		LEVE		MODERADA		INTENSA	
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila
		ISRS		244		18,1%		215
DUALES	85	15,0%	56	9,9%	241	42,7%	183	32,4%
NO SEROTONINÉRGICOS	115	54,2%	40	18,9%	37	17,5%	20	9,4%
TRICICLICOS	4	13,3%	5	16,7%	14	46,7%	7	23,3%

Tabla 31.

Se dividieron los grupos de antidepresivos en los porcentajes correspondientes a la no disfunción sexual, disfunción sexual leve, moderada e intensa o severa.

Podemos observar cómo el mayor porcentaje de no DS corresponde al grupo de no serotoninérgicos (54,2%).

En el grupo de los ISRS (N: 1346), dentro de los que presentaron DS; un 16% (N: 215) presentaron DS leve, un 42,5% (N: 572) DS moderada, y un 23,4% (N: 315) DS intensa.

En los antidepresivos DUALES (N: 565), un 9,9% (N: 56) tenía DS leve, un 42,7% (N: 241) DS moderada y un 32,4% (N: 183) DS intensa.

En el grupo de los no serotoninérgicos (N: 212) fue en el grupo donde menores intensidades de DS aparecieron. Un 18,9% (N: 40) refirió DS leve, un 17,5% (N:37) DS moderada, y tan sólo un 9,4% (N:20) DS intensa.

Los tricíclicos (N: 30, muestra total pequeña), presentaron un 16,5% (N: 5) DS leve, un 46,7% (N: 14) DS moderada, y un 23,3% (N: 7) DS intensa. Hay que tener en cuenta que este grupo está fundamentalmente constituido por el antidepresivo clomipramina (N: 21), el resto de tricíclicos aparecen en una frecuencia no valorable. **Gráfico 33.**

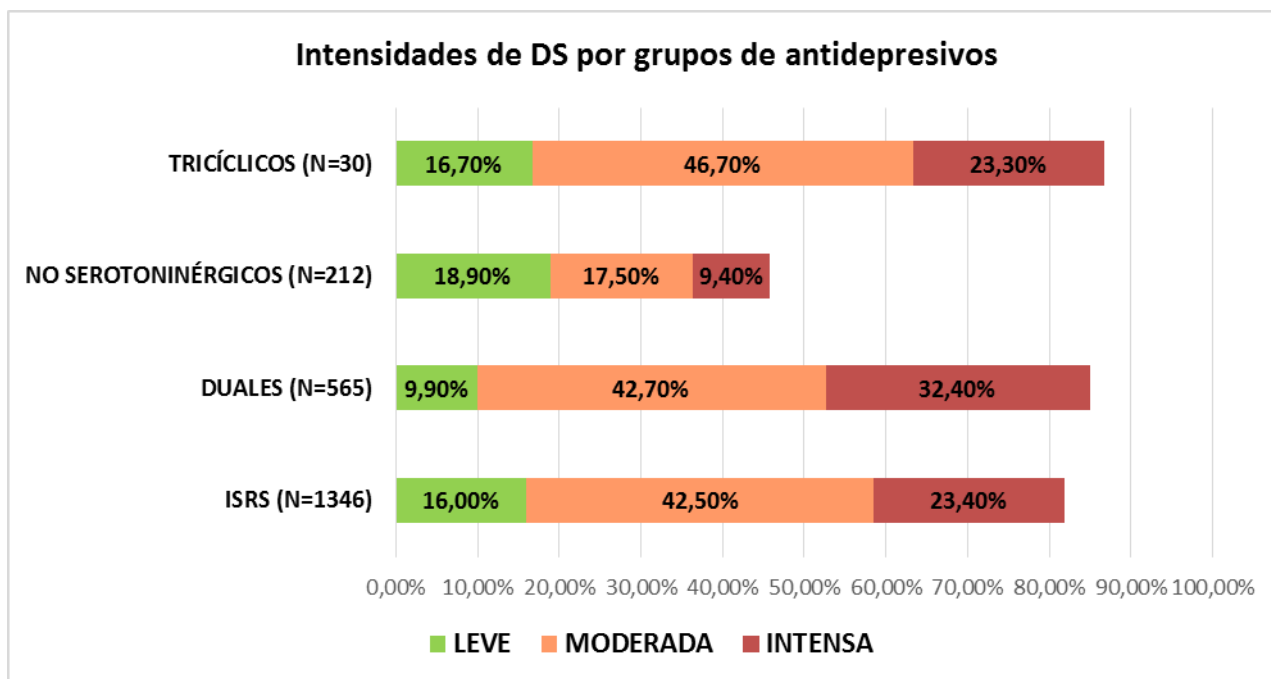


Grafico 33. DS en intensidades por grupos de antidepresivos.

Se aprecia claramente cómo es el grupo de antidepresivos no serotoninérgicos el que menos afectación tiene en todas las intensidades de DS (leve, moderada y grave) en comparación con el resto de grupos de antidepresivos. **Gráfico 33.**

2.6 Intensidades de DS por ítems según género

En la **tabla 32** se muestran las diferencias que existían entre ambos sexos en cada ítem, teniendo en cuenta la intensidad de disfunción sexual que presentaban, (leve, moderada o intensa), sólo en aquellos que presentaron DS.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los diferentes ítems de la actividad sexual entre hombres y mujeres. **Es decir, al comparar las diferentes intensidades de DS (leve, moderada y grave) entre hombres y mujeres, las diferencias encontradas fueron siempre significativas en cada ítem.**

A continuación se muestran los gráficos con las diferencias de intensidad en cada ítem por sexos.

Intensidades de DS por ítems en hombres y mujeres

		Sexo				
		Hombre		Mujer		p-valor
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	
Item1 DESEO SEXUAL	Leve	128	22,00%	84	10,30%	< 0.05
	Moderado	314	54,00%	396	48,50%	
	Intenso	139	23,90%	336	41,20%	
Item2 RETRASO ORGASMO	Leve	72	12,10%	83	10,80%	< 0.05
	Moderado	331	55,60%	370	48,10%	
	Intenso	192	32,30%	317	41,20%	
item 3 ANORGASMIA	Ocasional	310	49,50%	392	42,50%	< 0.05
	Frecuente	233	37,20%	336	36,40%	
	Siempre	83	13,30%	194	21,00%	
Item4 ERECCION- LUBRICACION	Ocasional	160	29,80%	153	22,70%	< 0.05
	Frecuente	295	54,90%	378	56,00%	
	Siempre	82	15,30%	144	21,30%	
item 5 ACEPTACION DS	Buena	156	21,80%	376	37,60%	< 0.05
	Regular	340	47,60%	465	46,50%	
	Mala	218	30,50%	158	15,80%	

Tabla 32

Ítem 1: DISMINUCIÓN DESEO *

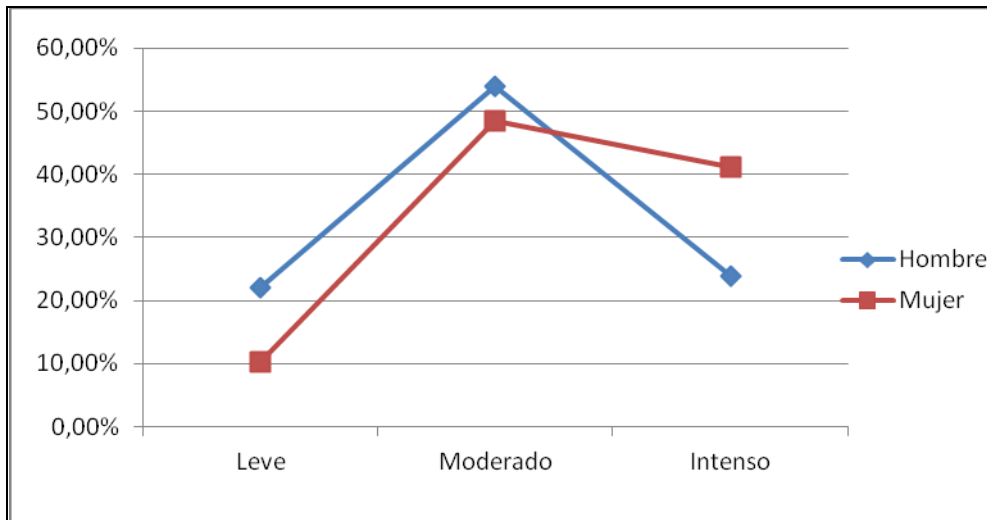


Gráfico 34. *p<0,05

En el ítem: DISMINUCIÓN DEL DESEO, las mujeres puntuaron menos en intensidad leve y moderada, mientras que obtuvieron mayor puntuación en la categoría intensa (41,20%) con respecto a los hombres (23,90%). Luego la **disminución del deseo fue más intensa en mujeres (p<0,05)**

Ítem 2: RETRASO ORGASMO *

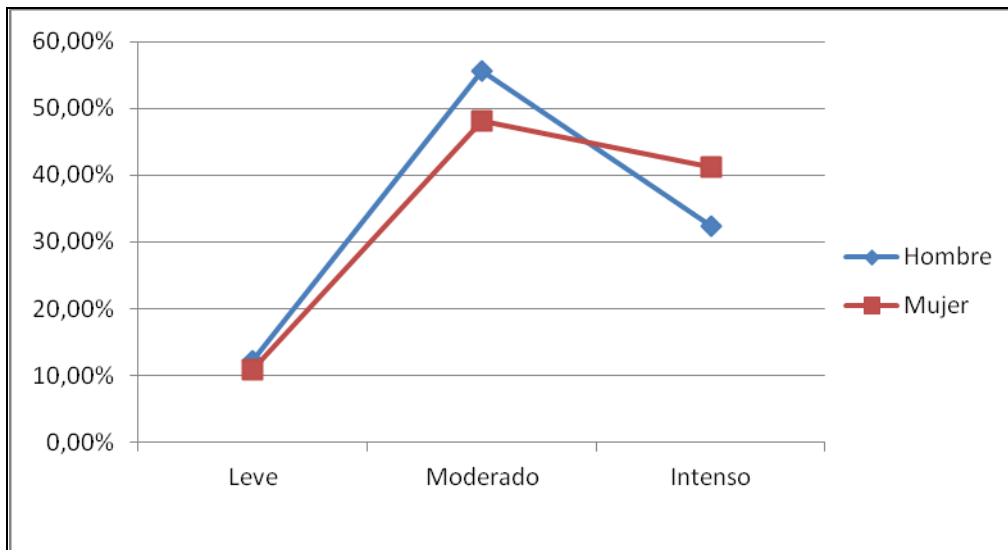


Gráfico 35. *p<0,05

En cuanto al RETRASO DEL ORGASMO, las mujeres volvieron a puntuar porcentajes inferiores en nivel leve y moderado, mientras que puntuaron mayor porcentaje en categoría intensa (41,20%) frente a los hombres (32,30%). Luego **el retraso del orgasmo fue más intenso en mujeres (p<0,05)**

Ítem 3: ANORGASMIA *

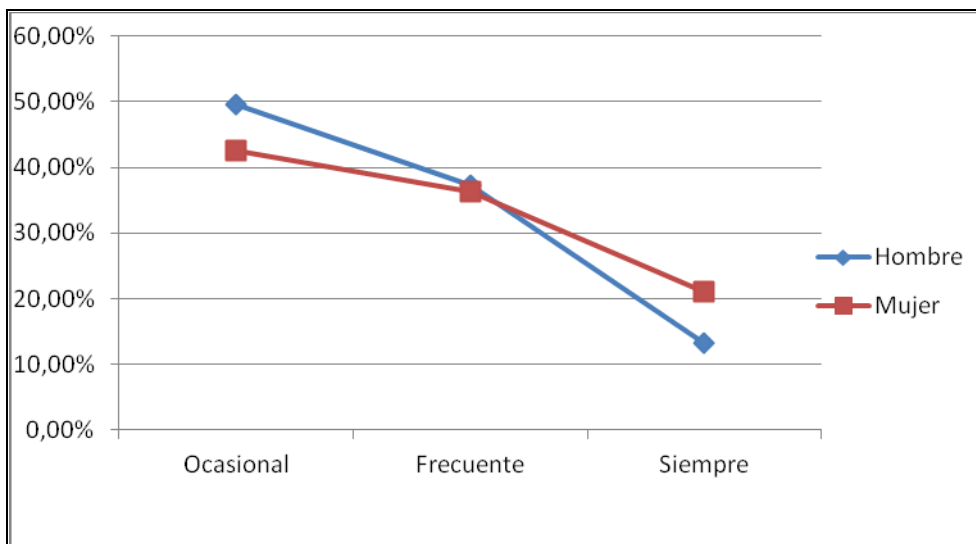


Gráfico 36. *p<0,05

Con respecto a la ANORGASMIA, fue más frecuente en los hombres en categorías ocasional y muy similar en intensidad frecuente, pero en categoría siempre, vuelve a ser

más frecuente en el sexo femenino (21%) frente masculino (13,30%). Es decir, la anorgasmia fue **más intensa en mujeres (p<0,05)**

Ítem 4: DISMINUCIÓN ERECCIÓN- LUBRICACIÓN *

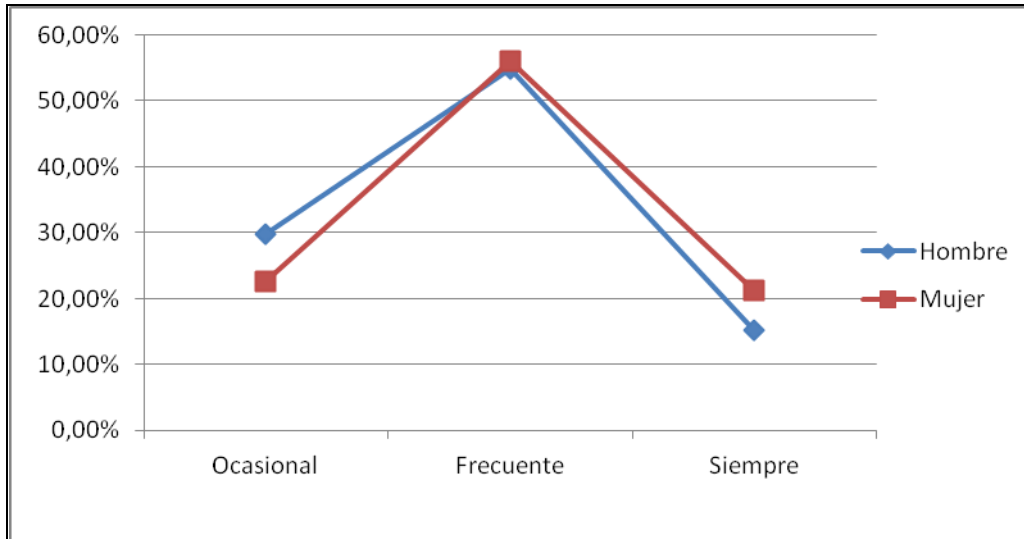


Gráfico 37. *p <0,05

Con respecto a la DISMINUCIÓN DE ERECCIÓN en hombres y LUBRICACIÓN en mujeres, fue menor en mujeres de forma ocasional, de forma frecuente aparece de forma similar en ambos sexos, y de nuevo en intensidad siempre puntúa más en el sexo femenino (21,30%) frente al masculino (15,30%). Es decir mayor intensidad en este ítem en las mujeres. Resultados estadísticamente significativos (p<0,05)

3. MEDIAS DE PUNTUACIÓN SEGÚN LA ESCALA SALSEX.

3.1. Medias de Puntuación total de escala Salsex por sexos

La puntuación media total obtenida en la escala Salsex en la muestra fue de 6,81. Es decir: una puntuación media de disfunción de intensidad moderada.

Al ver las diferencias por sexo, los hombres obtuvieron una puntuación media total con la escala Salsex de 6,75 puntos y las mujeres de 6,85 puntos. Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en estos resultados. **Tabla 33 y gráfico 38**

Puntuación Salsex total por sexos

Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig
Hombre	887	6,7576	4,45074	,14944	0,55
Mujer	1225	6,8776	4,62354	,13210	

Tabla 33

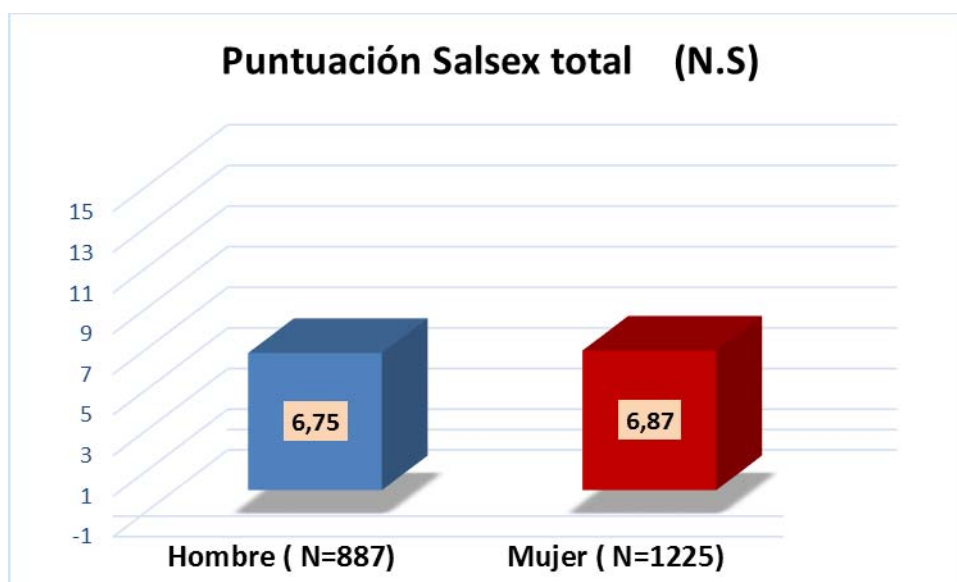


Gráfico 38. Disfunción sexual según puntuación media total de escala Salsex
Diferencias estadísticamente no significativas. (P=0,55)

Luego se puede concluir que no existieron diferencias significativas en la puntuación media total de DS global con la escala Salsex entre hombres y mujeres.

3.2 Diferencias de medias entre grupos de antidepresivos

Se calcularon las medias de las puntuaciones totales obtenidas con escala Salsex en cada grupo de antidepresivos. En la **tabla 34** pueden verse estas medias de puntuación total de disfunción sexual.

Puntuación Salsex total por grupos de antidepresivos

		Descriptivos							
PUNTUACION TOTAL SALSEX					IC 95% para la media				
	N	Media	Desv típ	Error típ	Lím inf	Lími sup	Mín	Máx	
ISRS	1346	6,97	4,39	0,12	6,73	7,20	0	15	
DUALES	565	7,98	4,40	0,18	7,62	8,34	0	15	
NO SEROTONINÉRGICOS	212	3,28	4,21	0,29	2,71	3,85	0	15	
TRICICLICOS	30	7,60	4,37	0,80	5,97	9,23	0	15	
Total	2163	6,87	4,55	0,10	6,68	7,06	0	15	

Tabla 34

A cada grupo de antidepresivos se les asigna un número que se puede observar en la **tabla 35**, para facilitar las comparaciones múltiples entre grupos.

1	ISRS (serotoninérgicos selectivos)
2	Trazodona
3	DUALES
4	NO SEROTONINÉRGICOS
5	TRICÍCLICOS

Tabla 35

Se aplica el estudio con ANOVA para estudiar las diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento.

Comparaciones entre grupos de antidepresivos según puntuación media Salsex

		Comparaciones múltiples				
Puntuación total_ media escala Salsex						
HSD de Tukey						
(I) Tratamiento antidepresivo_categorías	(J) tratamiento antidep_categ				IC al 95%	
		Dif medias (I-J)	Error típico	Sig.	Lím inf	Lím sup
1	2	2,07	1,39	0,57	-1,72	5,86
	3	-1,01	0,22	0,00	-1,61	-0,41
	4	3,69	0,32	0,00	2,81	4,57
	5	-0,63	0,81	0,94	-2,84	1,57
2	3	-3,08	1,40	0,18	-6,89	0,73
	4	1,62	1,42	0,78	-2,24	5,49
	5	-2,70	1,60	0,44	-7,06	1,66
3	4	4,70	0,35	0,00	3,74	5,66
	5	0,38	0,82	0,99	-1,86	2,62
4	5	-4,32	0,85	0,00	-6,65	-1,99

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

Tabla 36

En rojo aparecen las comparaciones que resultan ser significativas, es decir, cuando podemos decir que existen diferencias significativas entre las medias de escala Salsex en los tratamientos. **Tabla 36.**

- Al comparar el grupo 1. ISRS con grupo 3. DUALES, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de manera que el grupo 1 ISRS obtuvo menores puntuaciones en la puntuación total de escala SALSEX (diferencia I-J). Es decir, se obtuvo menor grado de disfunción sexual con antidepresivos ISRS con respecto a los antidepresivos duales. ($p < 0,001$)
- Otra comparación que sale significativa resulta de comparar 1. ISRS con grupo 4. NO SEROTONINÉRGICOS. La diferencia de medias en este caso sale positiva, luego el grupo 4 obtuvo menores puntuaciones totales en escala Salsex que el grupo 1. Por lo tanto, se obtuvo menor grado de disfunción sexual en los antidepresivos NO SEROTONINÉRGICOS frente a los ISRS. ($p < 0,001$)

- En la comparación del grupo 3. DUALES con grupo 4. NO SEROTONINÉRGICOS, vuelven a salir resultados significativos, con medias más bajas para el grupo 4. Menor grado de disfunción para los NO SEROTONINÉRGICOS respecto a DUALES. ($p < 0,001$)
- Comparación significativa también al comparar el grupo 4. NO SEROTONINÉRGICOS con 5. TRICÍCLICOS. Según diferencia I-J, salen resultados más bajos en grupo 4. Es decir, puntuaciones de medias más bajas en los NO SEROTONINÉRGICOS respecto a TRICÍCLICOS. ($p < 0,001$)

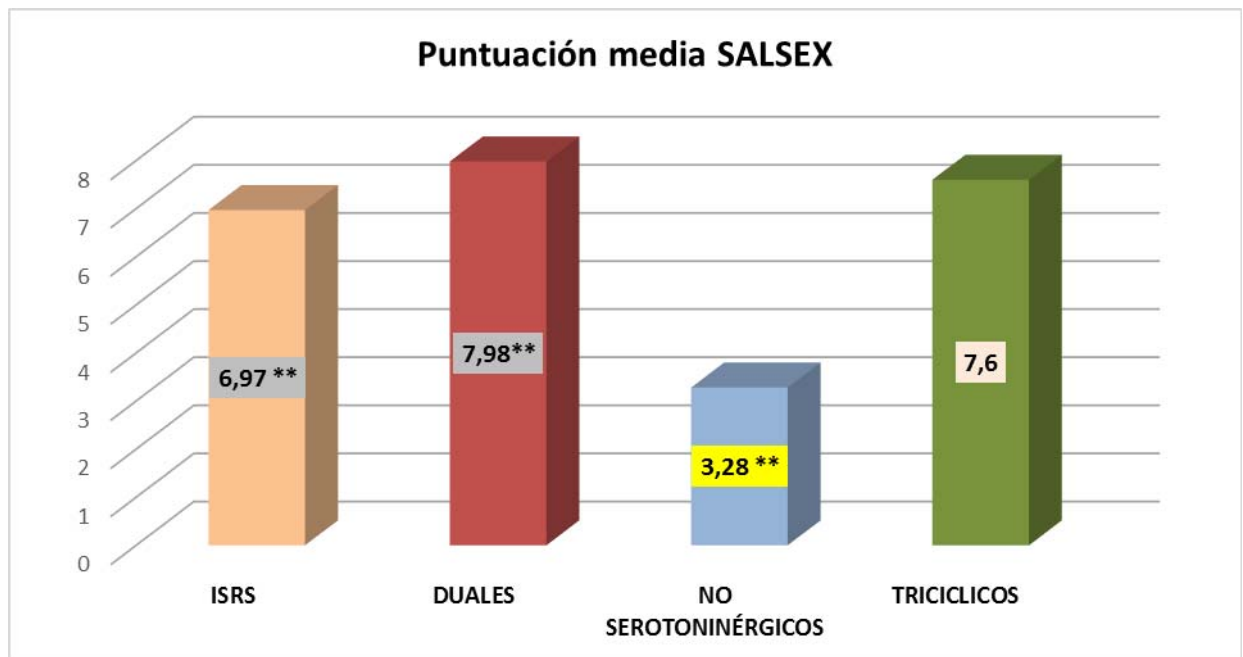


Gráfico 39. Puntuación media disfunción sexual en grupos de antidepresivos

Puntuación media de escala Salsex en los cinco grupos de tratamientos de la muestra.

**** $p < 0,001$ NO SEROTONINÉRGICOS vs. ISRS, DUALES y TRICÍCLICOS**

**** $p < 0,001$ ISRS vs DUALES**

En el **gráfico 39** aparecen representadas estas medias de puntuación total en la escala Salsex. A mayor puntuación media, mayor grado de disfunción. En el grupo de antidepresivos duales se observó la media más alta con puntuación de 7,98, seguida de media del grupo de los antidepresivos tricíclicos con puntuación de 7,6, a continuación estaba el grupo ISRS con puntuación de 6,97. En el último lugar, con puntuación más baja, y por lo tanto con menor grupo de disfunción sexual, estaba el grupo de los antidepresivos NO SEROTONINÉRGICOS con puntuación de 3,28. No se representan los datos obtenidos para el antidepresivo trazodona por no considerarse representativa la N en la muestra.

Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el grupo de los NO SEROTONINÉRGICOS en comparación con el resto de grupos antidepresivos; ISRS, DUALES y TRICÍCLICOS. **Luego podemos afirmar que en este grupo de antidepresivos NO SEROTONINÉRGICOS, la disfunción sexual era menor al compararlos con el resto de grupos de antidepresivos. ($p < 0,001$)**

Otra comparación que sale significativa ya descrita anteriormente resulta de comparar 1. ISRS con grupo 2. DUALES. Con **resultados favorables para ISRS, frente a los antidepresivos DUALES ($p < 0,001$)**

3.3 Diferencias de medias por sexo entre grupos de antidepresivos

En la **tabla 37** y **gráfico 40** se exponen las diferencias por sexo en la puntuación media total de DS obtenida en la escala Salsex en cada grupo de antidepresivos.

Diferencias puntuación Salsex por sexo en antidepresivos

				punttotal_nuev		Sig
				Media	Desviación típica	
Grupo Nueva	ISRS	Sexo	Hombre	6,67	4,32	0,05
			Mujer	7,15	4,44	
	DUALES	Sexo	Hombre	8,24	4,11	0,12
			Mujer	7,66	4,62	
	TRICICLICOS	Sexo	Hombre	9,36	3,18	0,013
			Mujer	5,53	4,42	
	NO SEROTONINÉRGICOS	Sexo	Hombre	2,90	3,98	0,34
			Mujer	3,46	4,31	

Tabla 37

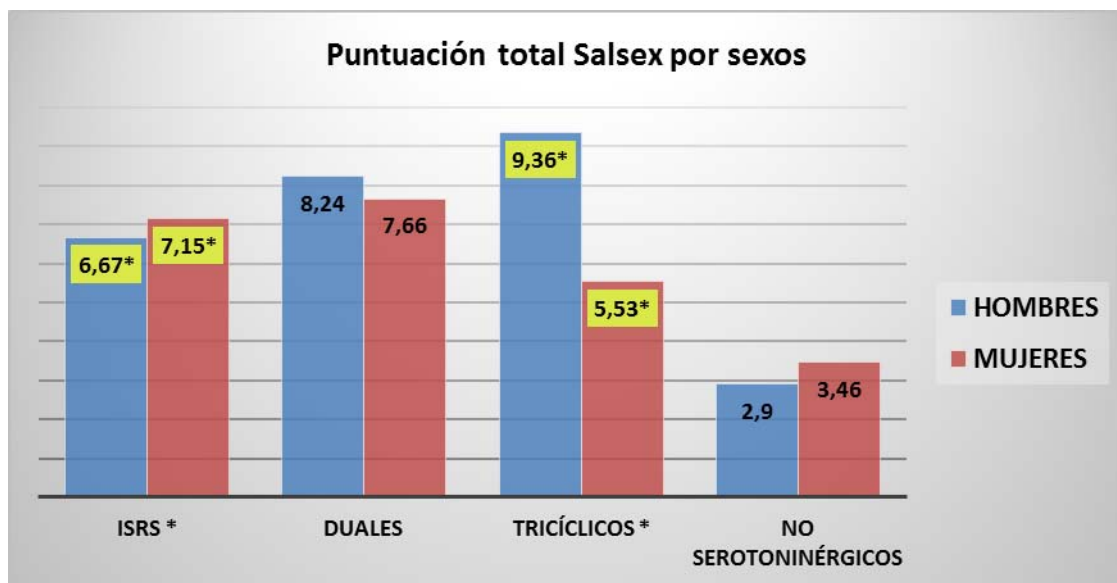


Gráfico 40. Puntuación media total de DS con escala Salsex por sexos

* $p < 0,05$ en ISRS y $p < 0,013$ en tricíclicos

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de antidepresivos ISRS ($p < 0,05$) y en el grupo de los antidepresivos TRICÍCLICOS ($p < 0,05$) al comparar las diferencias de puntuación media total con escala Salsex entre mujeres y hombres.

En el grupo de antidepresivos ISRS la puntuación media de DS en la escala Salsex fue de 6,67 en los hombres y de 7,15 en las mujeres, pudiendo concluir por lo tanto que se obtuvo una ligera mayor disfunción medida con puntuación media total de escala Salsex en las mujeres en dicho grupo de antidepresivos.

En el grupo de antidepresivos TRICÍCLICOS en los hombres se obtuvieron puntuaciones de 9,36 en los hombres y en las mujeres de 5,53, es decir, peor disfunción sexual en los hombres en este grupo de antidepresivos.

En el resto de grupos de antidepresivos no se obtuvo significación estadística, luego no se puede concluir que las diferencias de las medias que aparecieron fueran significativas.

Gráfico 40.

3.4 Diferencias de medias entre antidepresivos del mismo grupo

Para analizar las posibles diferencias en la DS entre fármacos del mismo grupo de antidepresivos (diferencias intragrupo), se vuelve a realizar estudio con ANOVA, comparando las medias obtenidas en puntuación total de escala Salsex.

Grupo 1. SEROTONINÉRGICOS SELECTIVOS (ISRS)

Puntuación total Salsex en ISRS

	N	Media Punt. Salsex	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Escitalopram	563	6,8082	4,54422	,19152	6,4320	7,1843	,00	15,00
Paroxetina	352	7,3665	4,40853	,23498	6,9043	7,8286	,00	15,00
Sertralina	146	6,4521	4,25900	,35248	5,7554	7,1487	,00	15,00
Fluoxetina	152	6,9605	4,26270	,34575	6,2774	7,6437	,00	15,00
Citalopram	109	7,0367	3,92741	,37618	6,2910	7,7823	,00	14,00
Fluvoxamina	24	7,7083	4,01605	,81977	6,0125	9,4042	,00	12,00
Total	1346	6,9673	4,39335	,11975	6,7324	7,2022	,00	15,00

Tabla 38. Descriptivos

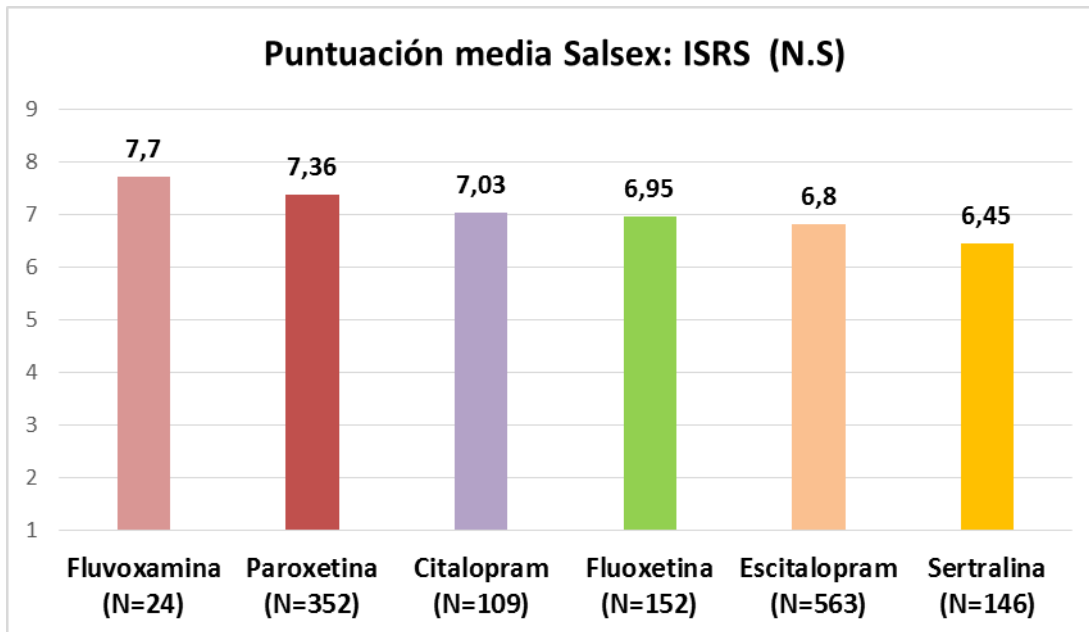


Gráfico 41. Diferencias no significativas (p = 0,273)

Punt total

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	122,816	5	24,563	1,274	,273
Intra-grupos	25837,746	1340	19,282		
Total	25960,562	1345			

No se encontraron diferencias significativas en las medias de puntuación de la escala Salsex entre los fármacos del grupo de antidepresivos ISRS.

Tabla 39. Anova

Grupo 2. DUALES

Puntuación total Salsex en DUALES

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Venlafaxina	321	7,9190	4,47350	,24969	7,4278	8,4102	,00	15,00
Duloxetina	244	8,0574	4,30102	,27534	7,5150	8,5997	,00	15,00
Total	565	7,9788	4,39651	,18496	7,6155	8,3421	,00	15,00

Tabla 40. Descriptivos

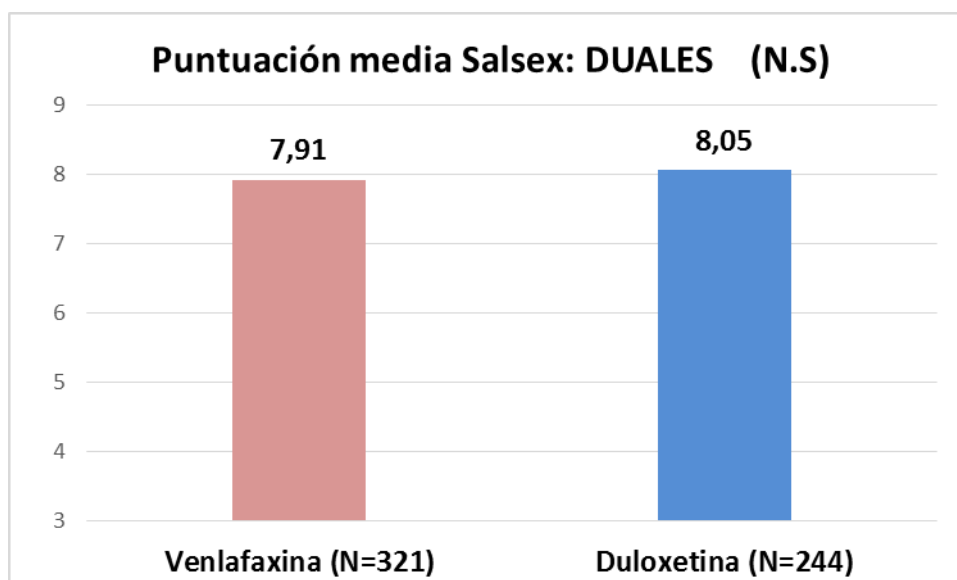


Gráfico 42. Diferencias no significativas ($p=0,711$)

No se encontraron diferencias significativas entre las medias de puntuación Salsex global entre los fármacos DUALES. ($p=0,7111$)

Punt total

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2,654	1	2,654	,137	,711
Intra-grupos	10899,091	563	19,359		
Total	10901,745	564			

Tabla 41. Anova

Grupo 3. NO SEROTONINÉRGICOS.

Puntuación total Salsex en NO SEROTONINÉRGICOS

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Mirtazapina	66	3,4848	4,45919	,54889	2,3886	4,5811	,00	15,00
Bupropion	93	3,2258	4,13398	,42867	2,3744	4,0772	,00	14,00
Reboxetina	6	7,6667	5,85377	2,38979	1,5235	13,8098	,00	13,00
Maprotilina	3	5,6667	6,02771	3,48010	-9,3070	20,6403	,00	12,00
Mianserina	2	1,0000	1,41421	1,00000	-11,7062	13,7062	,00	2,00
Agomelatina	42	2,3810	3,28301	,50658	1,3579	3,4040	,00	12,00
Total	212	3,2783	4,20594	,28887	2,7089	3,8477	,00	15,00

Tabla 42. Descriptivos

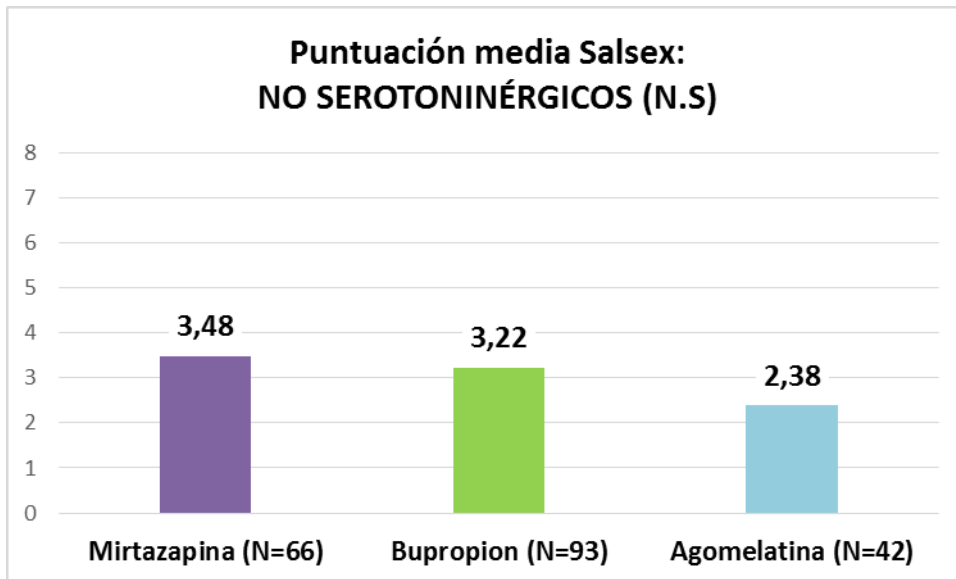


Gráfico 42. N.S (p < 0,068)

Punt total

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	179,933	5	35,987	2,087	,068
Intra-grupos	3552,648	206	17,246		
Total	3732,580	211			

Tabla 43. Anova

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de puntuación en escala Salsex total, no obstante, fue en este grupo de antidepresivos no serotoninérgicos donde la significación estadística resultante estuvo más cerca de la significación estadística ($p < 0,068$)

De mayor a menor puntuación total en la escala Salsex, estaba el antidepresivo mirtazapina con una puntuación media total Salsex de 3,48, seguido del antidepresivo bupropion con una puntuación de 3,22 y por último con menor puntuación la agomelatina.

Gráfico 42.

Grupo 5. TRICÍCLICOS

Puntuación total Salsex en TRICÍCLICOS

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Amitriptilina	5	7,00	5,87	2,63	-0,29	14,29	,00	15,00
Clomipramina	21	8,10	4,12	0,90	6,22	9,97	,00	14,00
Dosulepina	2	4,50	6,36	4,50	-52,68	61,68	,00	9,00
Imipramina	2	7,00	2,83	2,00	-18,41	32,41	5,00	9,00
Total	30	7,60	4,37	0,80	5,97	9,23	,00	15,00

Tabla 44. Descriptivos

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	26,890	3	8,963	,443	,724
Intra-grupos	526,310	26	20,243		
Total	553,200	29			

Tabla 45. Anova

Se compararon también los diferentes antidepresivos tricíclicos entre sí, no obstante, debido a los inapreciables y no valorables tamaños muestrales en estos antidepresivos, las diferencias encontradas no se tuvieron en cuenta.

Por lo tanto se le representa a la clomipramina que fue el fármaco más frecuente, aunque de un pequeño tamaño muestral igualmente en el siguiente gráfico junto al grupo de los antidepresivos serotoninérgicos por su similar mecanismo de acción.

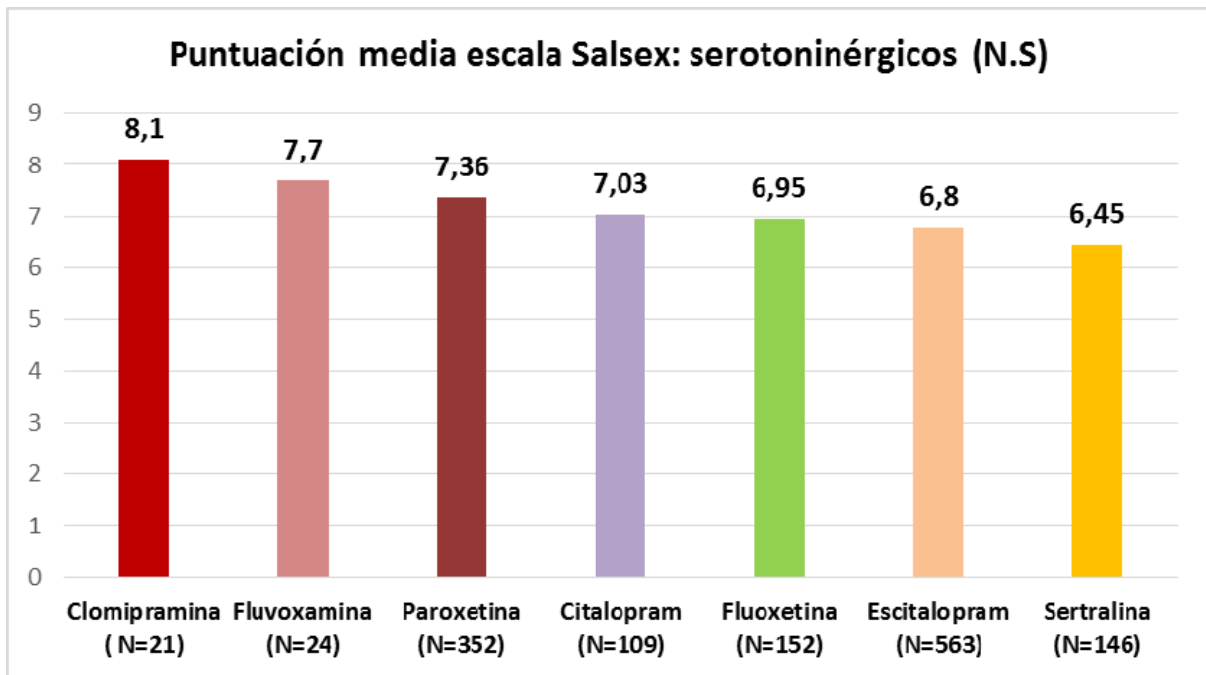


Grafico 43. Puntuación total Salsex en antidepresivos serotoninérgicos. (N.S)

Se puede observar cómo se representan los antidepresivos de mayor a menor frecuencia de disfunción sexual asociada. Los resultados obtenidos de esta comparación resultaron no significativos

3.5 Diferencias de puntuación Salsex por grupos de edad

Se quiso observar si existía alguna relación entre la edad de la muestra y la presencia de Disfunción Sexual, para lo cual se compararon los diferentes grupos de edad en los que se dividió la muestra; menores de 30 años, comprendidos entre 30 y 50 años, y los mayores de 50, con la puntuación media total obtenida en la escala Salsex.

Puntuación Salsex por grupos de edad

	N	Media Salsex	Desviación típica	p-valor	<30 vs 30-50	30-50 vs >50	<30 vs >50
< 30	315	6,24	4,57				
30-50	1229	6,78	4,5	0,00	0,15	0,01	0,00
> 50	570	7,44	4,57				
Total	2114	6,88	4,55				

Tabla 46

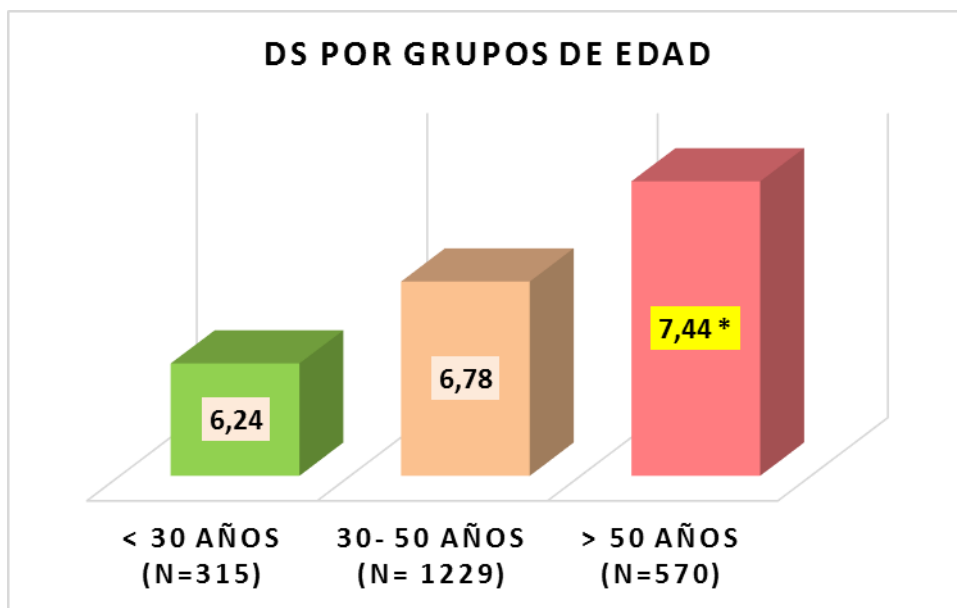


Gráfico 44. Puntuación media de DS en Escala Salsex por grupos de edades

***(p < 0,01) En comparación de >50 años vs <30 y 30-50.**

Se puede observar en **gráfico 44** que en los mayores de 50 años la puntuación media de escala Salsex es de 7,44 puntos frente a 6,78 en el grupo comprendido entre los 30 y 50 años, y de 6,24 puntos en los menores de 30 años.

Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos al comparar el rango de edad por encima de 50 años con los de menor edad (con dos grupos inferiores; entre 30-50 años y menores de 30 años). Concretamente la diferencia al comparar >50 años con el grupo más joven se obtuvo una mayor diferencia estadística ($p < 0,00$) y al comparar ese mismo grupo de > 50 años con los comprendidos entre 30 y 50 años, también las diferencias resultaron significativas ($p < 0,01$).

No se obtuvieron diferencias significativas en la comparación de los comprendidos entre 30 y 50 años con los <30 años ($p = 0,15$)

Luego a edades por encima de los cincuenta años, existió mayor puntuación media en la escala Salsex; por lo tanto, mayor disfunción sexual. ($p < 0,001$)

4. DIFERENCIAS POR GÉNERO EN ÍTEMS DE DS

En este punto se analizan las diferencias entre hombres y mujeres en los diferentes ítems de DS, teniendo en cuenta la presencia o no de DS, observando la significación estadística y la Odds ratio resultante (riesgo añadido de presentar disfunción sexual frente a no presentarla).

Diferencias por género en los diferentes ítems de DS

		Sexo				Sig	OR
		Hombre		Mujer			
		Recuento	%	Recuento	%		
1. Disminución del Deseo	No	434	46,80%	493	53,20%	0,00	1,42
	Si	453	38,20%	732	61,80%		
2. Retraso del Orgasmo	No	364	40,40%	538	59,60%	0,19	0,889
	Si	523	43,20%	687	56,80%		
3. Anorgasmia	No	571	45,10%	695	54,90%	0,00	1,38
	Si	316	37,40%	530	62,60%		
4. Problemas de Erección-Lubricación	No	510	42,00%	703	58,00%	0,96	1,004
	Si	377	41,90%	522	58,10%		

Tabla 47

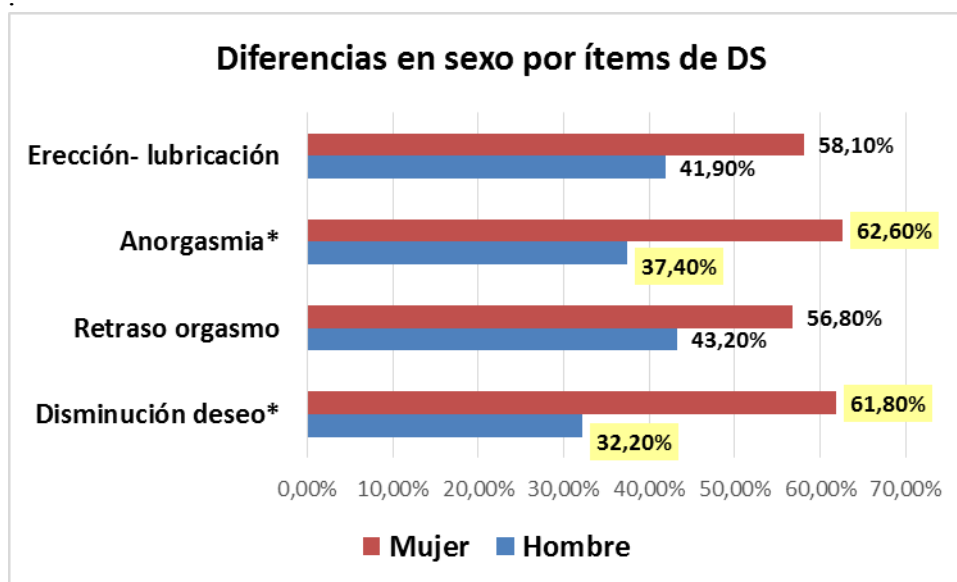


Gráfico 45. Diferencias en sexo en los diferentes ítems de DS

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre ambos sexos.

Al analizar por sexo los diferentes ítems de la función sexual, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los ítems “Disminución del deseo” ($p < 0,001$) y “Anorgasmia” ($p < 0,001$), de manera que de todos los que presentaron disminución del deseo, el 38,20% eran hombres y el 61,80% eran mujeres, obteniéndose una Odds Ratio de 1,42; es decir, el riesgo de descenso de libido en las mujeres fue de 1,42 veces más frecuente en mujeres con respecto a los hombres.

En el ítem “Anorgasmia” el 62,60% de los afectados eran mujeres, frente al 37,40% de hombres ($p < 0,001$), con una Odds Ratio de 1,38; es decir, fue 1,38 veces más frecuente en las mujeres con respecto a los hombres el padecer anorgasmia. **Gráfico 45.**

En el resto de ítems las diferencias no resultaron estadísticamente significativas, obteniéndose siempre mayores porcentajes en el sexo femenino.

5. RIESGO DE PRESENTAR DS EN LOS ANTIDEPRESIVOS RESPECTO A AGOMELATINA (Odds Ratio)

En este apartado se muestra el riesgo añadido de presentar disfunción sexual con los diferentes antidepresivos en comparación con la disfunción asociada a la agomelatina (dada su menor disfunción sexual asociada), para lo cual se obtuvieron las diferentes Odds Ratios (que representa un riesgo, mediante un cociente entre el número de veces que ocurre un suceso frente a cuantas veces no ocurre). En nuestro caso; riesgo de disfunción sexual asociada a un antidepresivo frente a disfunción asociada a agomelatina.

Tabla 48

Se realizaron logaritmos neperianos para estandarizar los valores que se obtuvieron.

Odds Ratio de DS de antidepresivos frente a agomelatina

Study name	Orden	LCI	OR	HCI
Bupropion (93)	1	-0,38	0,61	1,61
Duloxetina (244)	10	1,95	2,88	3,80
Fluvoxamina (24)	9	1,57	2,85	4,14
Citalopram (109)	8	1,76	2,73	3,70
Clomipramina (21)	7	1,33	2,68	4,03
Paroxetina (352)	6	1,74	2,65	3,55
Fluoxetina (152)	5	1,66	2,60	3,55
Escitalopram (563)	4	1,49	2,38	3,27
Sertralina (146)	3	1,39	2,33	3,27
Mirtazapina (66)	2	-0,09	0,94	1,96
Venlafaxina (321)	11	1,97	2,88	3,79

Tabla 48

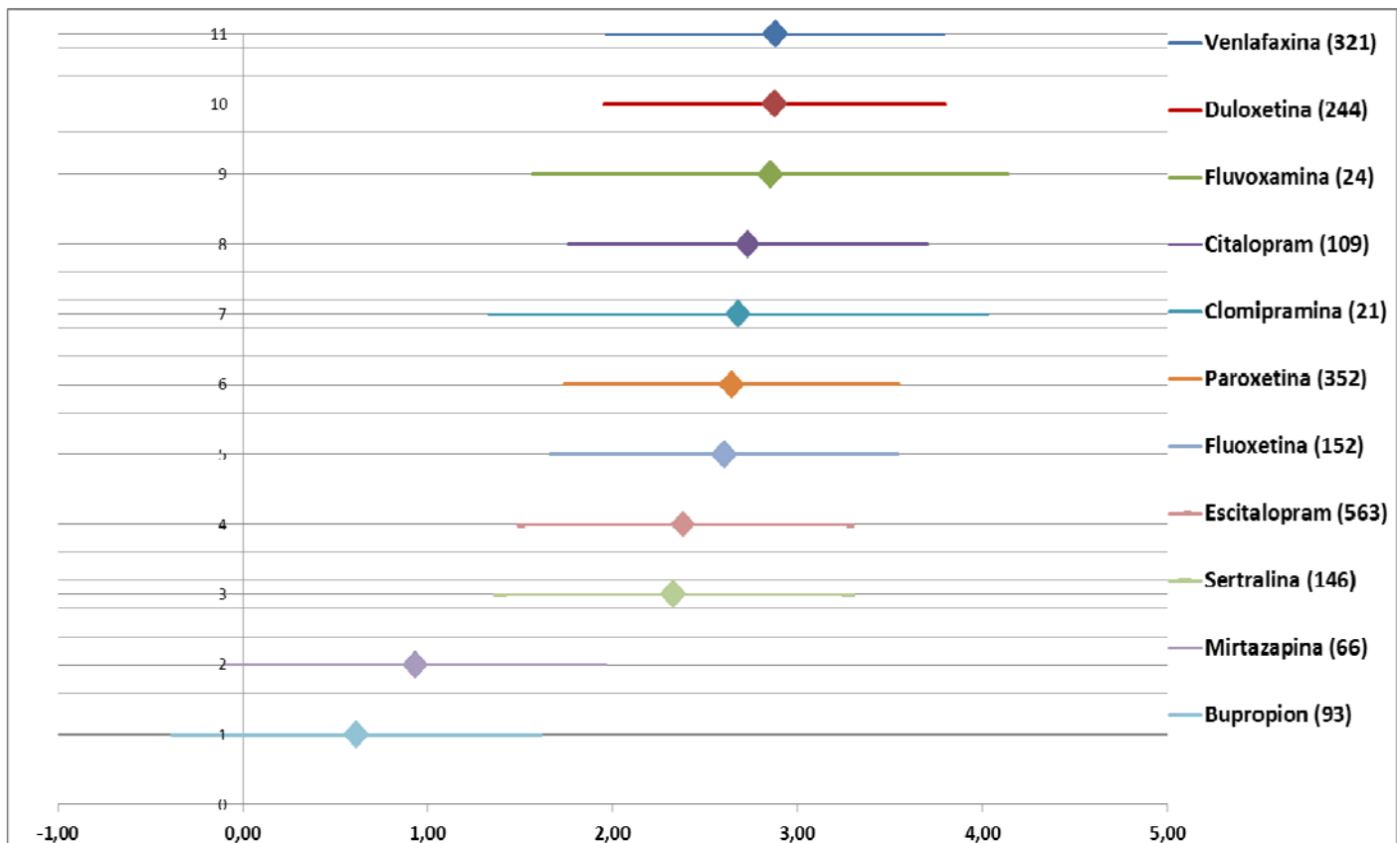


Gráfico 46. Odds ratios respecto a agomelatina

Según se puede observar de la **tabla 48** y el **gráfico 46**, se representan las diferentes Odds Ratio de los antidepresivos de la muestra con respecto al antidepresivo agomelatina. Están ordenados los antidepresivos de arriba abajo en orden de mayor a menor Odds Ratio, es decir de mayor a menor riesgo de disfunción sexual.

La venlafaxina y la duloxetina aparecen como los antidepresivos cuya Odds ratio es mayor, con un valor de 2,88 con respecto al antidepresivo agomelatina. Es decir, el riesgo de provocar disfunción sexual en aquellos que tomaron venlafaxina o duloxetina, fue casi tres veces mayor que en los que tomaron agomelatina.

Les sigue fluvoxamina con Odds ratio de 2,85, después clomipramina con valor de 2,68, paroxetina; 2,65, fluoxetina: 2,60, escitalopram: 2,38, sertralina: 2,33.

Para todos ellos, los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos.

Con menores Odds Ratio; y por lo tanto con una menor disfunción sexual asociada, estaban la mirtazapina: 0,94 y bupropion: 0,61. Sin que el resultado de estos dos últimos fuera significativos; dado que el intervalo de confianza de ambos tocaba la línea de 0.

Gráfico 46.

6. COMUNICACIÓN ESPONTÁNEA

En este punto aparece la comunicación de la disfunción sexual que refieren los sujetos de la muestra de forma espontánea y sin que el clínico lo preguntara, reflejado en apartado B del cuestionario Salsex.

6.1 Comunicación espontánea en la muestra global

Salsex. Comunicación espontánea

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NC	1	,0	,0	,0
	Si	838	38,7	40,6	40,6
	No	1227	56,7	59,4	100,0
	Total	2066	95,5	100,0	
Perdidos	Sistema	97	4,5		
Total		2163	100,0		

Tabla 49



Gráfico 47. Comunicación espontánea de DS en muestra

Tanto en la **tabla 49** como en el **gráfico 47** se observa que la mayor parte de la muestra, con un 59,40 %, no comunicaron al clínico su Disfunción Sexual, mientras que **un 40,60% sí lo hicieron sin que el clínico les preguntara por ello.** (Esto fue medido por el apartado B del cuestionario PRSexDQ- SALSEX, que es el único apartado que debe de ser contestado por el entrevistador.)

6.2 Comunicación espontánea por género

Se analizaron las diferencias entre sexos obtenidas en la comunicación espontánea de la DS.

Comunicación espontánea por sexos

		Sexo				Sig
		Hombre		Mujer		
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	
Salsex Comunicación espontanea	Si	441	51,2%	381	32,8%	0,00
	No	420	48,8%	780	67,2%	

Tabla 50

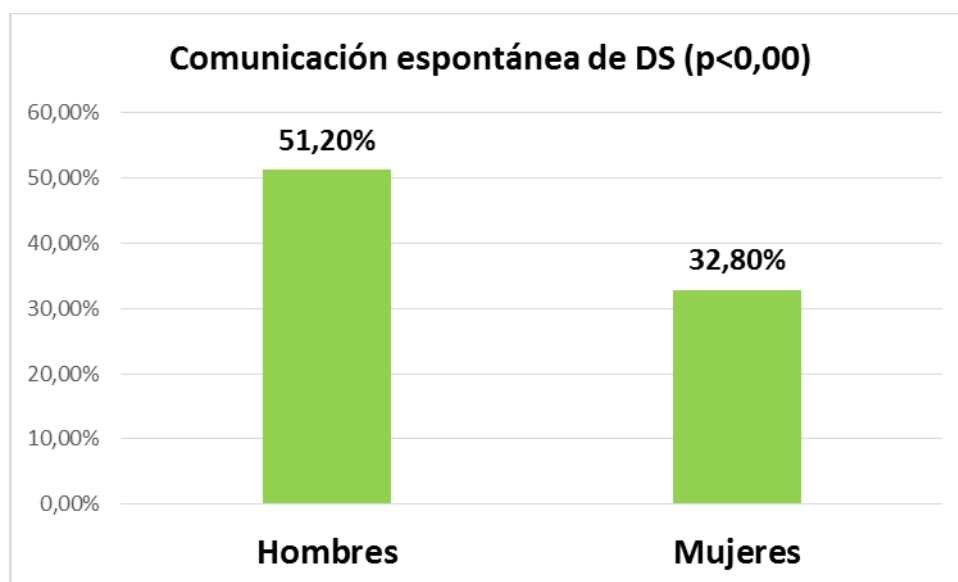


Gráfico 48. Comunicación espontánea por sexos (p<0,00)

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar hombres y mujeres a la hora de comunicar espontáneamente su disfunción sexual. ($p < 0,05$).

De todos los que comunicaron la DS de forma espontánea, el 53,6% fueron hombres y el 46,4 % mujeres, luego **se puede afirmar que la comunicación de la DS fue mayor en los hombres**. De todos los que no comunicaron de forma espontánea la DS, el 35 % eran hombres y el 65 % fueron mujeres.

7. ACEPTACIÓN DE DISFUNCIÓN SEXUAL

7.1 Aceptación de DS en muestra global

Se muestra en este apartado el grado de aceptación de la DS en la muestra determinado por el ítem 5 del cuestionario Salsex.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Buena	543	30.87	30.87	30.87
Regular	831	47.23	47.23	78.1
Mala	385	21.89	21.89	100,0
Tota	1759	100,0	100,0	
No DS	404			

Tabla 51

Del total de la muestra que presentó DS (N=1759), un 30,87% toleró bien la DS, un 47,23 regular y un 21,89% la toleró mal o de forma inaceptable.

El **riesgo de discontinuidad del tratamiento antidepressivo** fue medido con el ítem 5 de la escala Salsex, en donde se especifica que “se tolera mal la disfunción sexual. Le molesta mucho la DS”, incluso “ha pensado en abandonar el tratamiento por esta causa o interfiere gravemente las relaciones de pareja”. El porcentaje en este punto fue de un 21,9 % de los pacientes de la muestra. **Tabla 51**

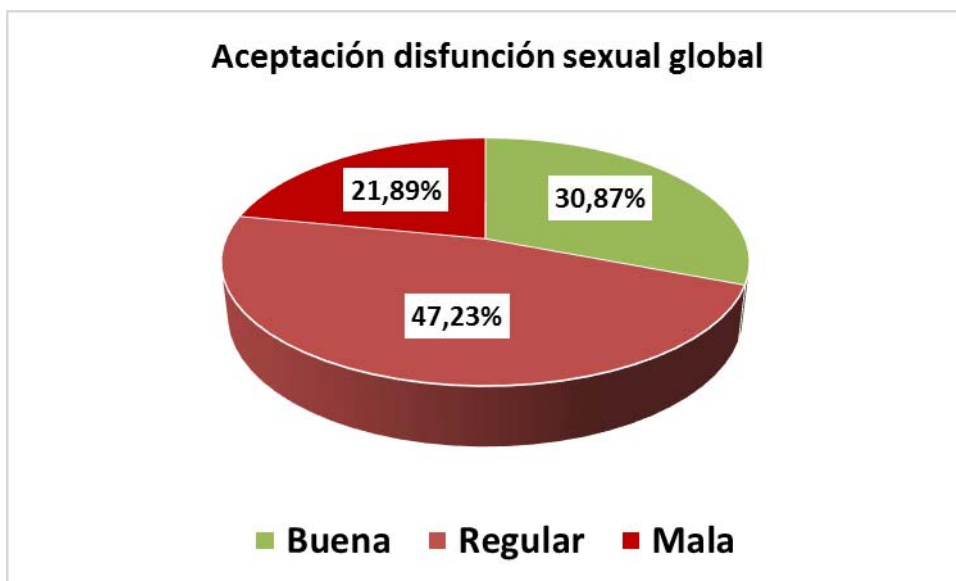


Gráfico 49

Es decir, cerca de un 22 % de la muestra estaba en riesgo de abandono del tratamiento antidepressivo.

7.2 Aceptación de DS por género

En este punto se expone la diferente tolerabilidad de DS entre los sexos

	Hombres		Mujeres		
	Recuento	% del N	Recuento	% del N	
Buena	156	21,80%	376	37,60%	<0,05
Regular	340	47,60%	465	46,50%	
Mala	218	30,50%	158	15,80%	

Tabla 52. Aceptación de disfunción sexual por género.

La aceptación de la DS fue buena en el 21,80% de los hombres y en el 37,60% de las mujeres. Regular en el 47,60% de los hombres y el 46,50 % de las mujeres.

Apareció mala aceptación de la DS en un 30,50 % en los hombres, frente a un 15,80 % en las mujeres. ($p < 0,05$)

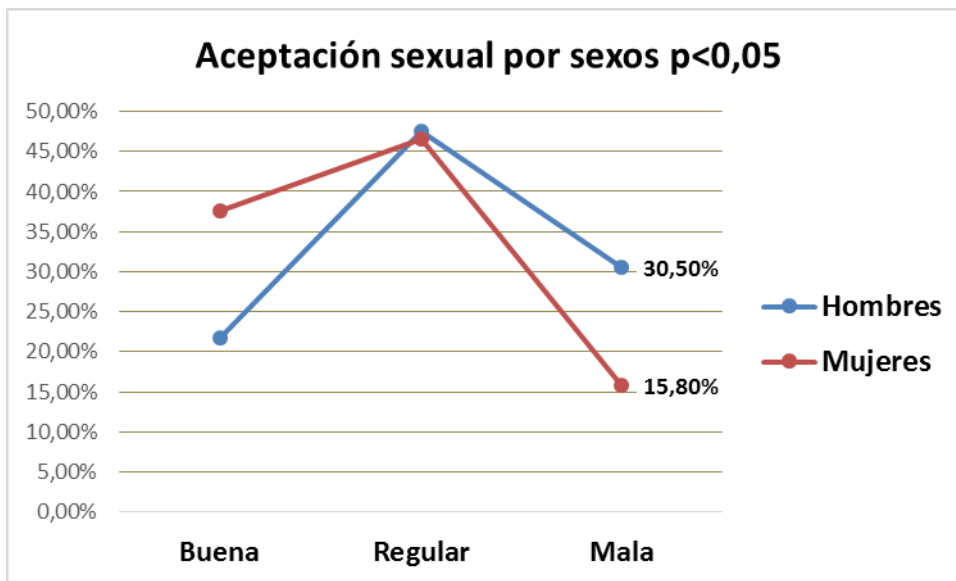


Gráfico 50. Aceptación de DS por género (p<0,05)

Es decir **en los hombres la mala tolerancia de DS fue del doble que en las mujeres**. Con diferencias estadísticamente significativas. (p<0,05)

7.3 Aceptación de DS por grupos de fármacos

Se quiso observar la aceptación de la disfunción sexual en los principales grupos de antidepresivos en aquellos individuos que la presentaron.

Como se puede ver en la **tabla 53** en los que se encuentra mayor DS y con un mayor tamaño muestral son en los grupos de antidepresivos ISRS y DUALES (con N=890, y N=425). Se pueden observar los porcentajes de aceptación de DS de manera fiable en estos antidepresivos, dado que en los otros dos grupos de antidepresivos (tricíclicos y no serotoninérgicos) el tamaño muestral no es representativo (N=21 y N=57); en el primer grupo por tener menor muestra inicial y en el segundo además por la menor disfunción sexual asociada.

	Salsex ítem 5. Aceptación Disfunción Sexual							
	NA		Buena		Regular		Mala	
	Recuento	% del N	Recuento	% del N	Recuento	% del N	Recuento	% del N
ISRS	6	0,7%	144	16,2%	498	56,0%	242	27,2%
DUALES	0	0,0%	60	14,1%	243	57,2%	122	28,7%
TRICICLICOS	0	0,0%	3	14,3%	14	66,7%	4	19,0%
NO - SEROTONINÉRGICOS	1	1,8%	4	7,0%	35	61,4%	17	29,8%

Tabla 53.

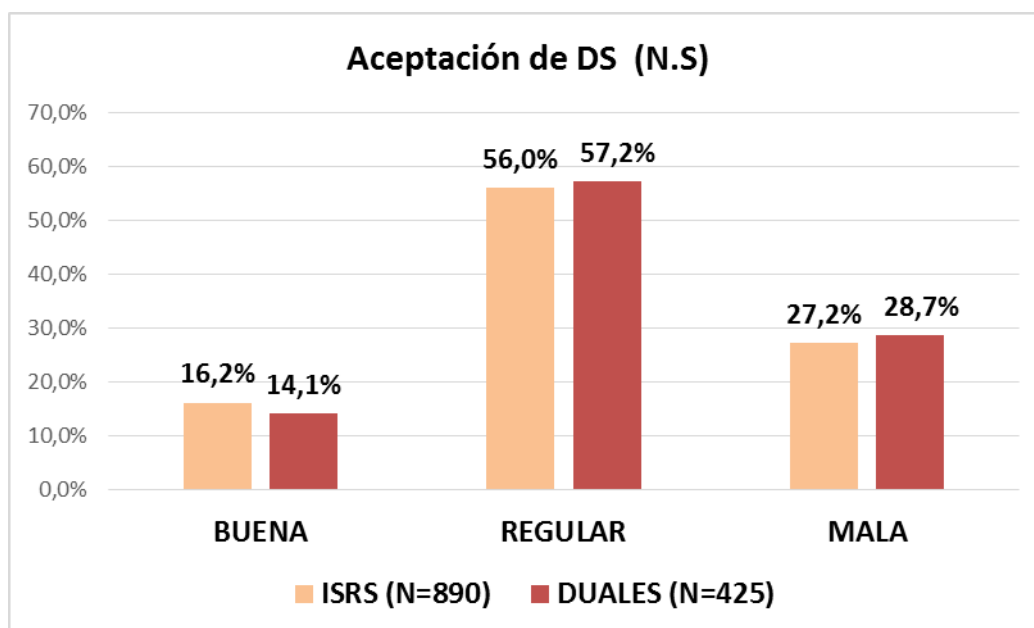


Gráfico 51. Aceptación de DS en antidepresivos DUALES e ISRS

La aceptación de DS en estos dos grupos de antidepresivos fue muy similar como se puede observar en los porcentajes del gráfico. Siendo la mayor parte de la tolerabilidad de DS regular (56-57%), seguida de mala aceptación (27-28%) en ambos grupos de antidepresivos. Resultados N.S

7.4 Aceptación de DS por edades

Se intentó analizar cómo fue la tolerabilidad de la disfunción sexual presentada en los diferentes rangos de edad en los que se dividió la muestra, según las distintas intensidades de DS.

		edad_rec						Sig
		< 30		30-50		> 50		
		Recuento	% de columna	Recuento	% de columna	Recuento	% de columna	
Aceptación Buena		81	32,7%	320	31,8%	127	27,2%	0,45
DS Regular		114	46,0%	470	46,8%	229	49,0%	
Mala		53	21,4%	215	21,4%	111	23,8%	

Tabla 54. Aceptación de DS por edades

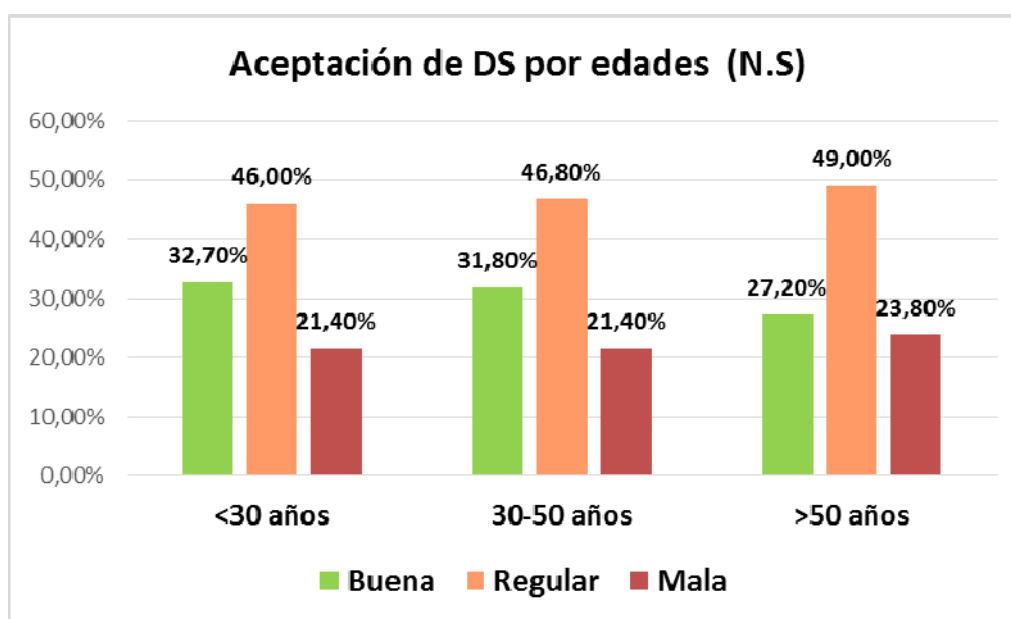


Gráfico 52. Aceptación por intensidades de DS según edades. NS (p=0,45)

Los resultados encontrados fueron no significativos con una p valor =0,45. Se obtuvieron mayores frecuencias de tolerabilidad regular y mala en las edades comprendidas por encima de los 30 y 50 años. La mejor tolerabilidad se obtuvo en los más jóvenes, es decir, a mayor edad, peor tolerabilidad de DS. Concretamente fue en los mayores de 50 años donde la tolerabilidad regular fue del 49 % y mala en el 23,80%. **Gráfico 52.**

8. RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE TRATAMIENTO Y DS

8.1 Tiempo de tratamiento en DS y no DS en muestra global

Duración media de tratamiento en meses en DS y no DS

Disfunción Sexual		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig
Meses	No DS	726	9,6522	14,90181	,55306	0,60
	DS	1331	9,3370	11,83161	,32431	

Tabla 55

La media de tiempo de tratamiento de antidepresivos en meses fue de 9,65 meses (con desviación típica de 14,90) en los que no presentaron disfunción sexual, frente a 9,33 (con desviación típica de 11,83) meses en los que presentaron disfunción sexual. **Tabla 55**. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre dichas medias resultantes. ($p=0,60$). **Luego no se encontraron diferencias de duración media del tratamiento antidepresivo entre los que no presentaron DS y los que sí la presentaron.**

8.2 Diferencias por sexo entre tiempo de tratamiento y DS

No disfunción sexual

Sexo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig
Meses	Hombre	292	10,6935	17,92039	1,04871	0,11
	Mujer	425	8,7882	12,33781	,59847	

Tabla 56

Entre los que no presentaron disfunción sexual, la media de dosis de tratamiento antidepresivo en los hombres fue de 10,69 meses con desviación típica de 17,92, y en las mujeres la media de dosis fue de 8,78 meses con desviación típica de 12,33. No se obtuvo significación estadística ($p=0,11$)

Disfunción sexual

Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig
Meses Hombre	563	8,0027	9,15420	,38580	0,00
Mujer	735	10,2606	13,43865	,49569	

Tabla 57.

Entre los que presentaron disfunción sexual, la media de dosis de tratamiento antidepresivo en los hombres fue de 8 meses con una desviación típica de 9,15, mientras que en las mujeres se obtuvo una media de 10,26 meses de tratamiento antidepresivo con una desviación típica de 13,43. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), luego puede afirmarse que, **en los que presentaron disfunción sexual, la media de tiempo de tratamiento antidepresivo fue mayor en las mujeres que en los hombres. Tabla 57 y gráfico 53.**

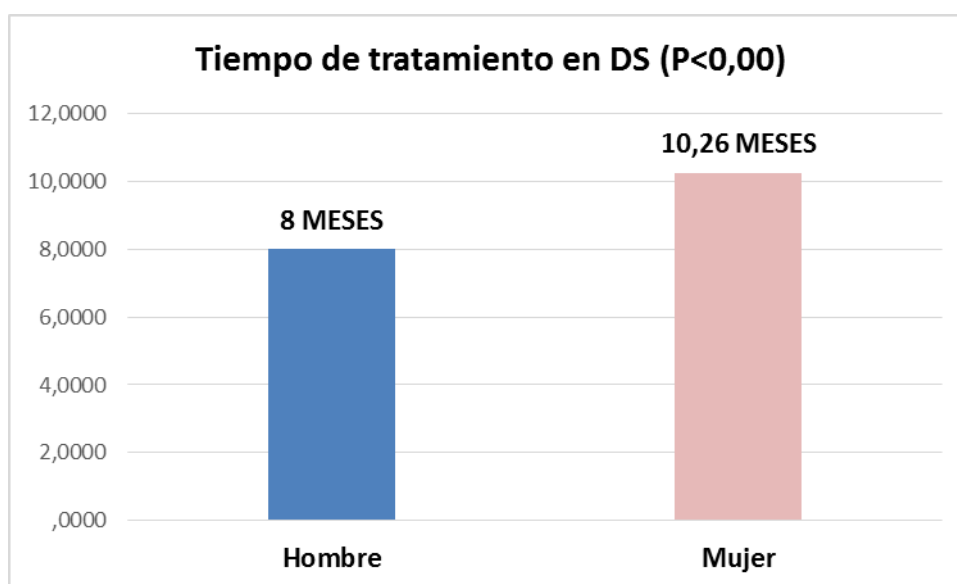


Gráfico 53. Media de tratamiento en meses en DS por sexo

*Resultados significativos $p < 0,001$ en grupo de DS entre hombres y mujeres

8.3 Correlación duración de tratamiento y DS global

Se utilizó la correlación de Pearson para poner de manifiesto la posible relación entre la duración del tratamiento antidepresivo pautado y la DS de la muestra global, dado que es un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de dos variables que sean cuantitativas. También se observó esta posible relación por sexos.

Correlación tiempo de tratamiento y DS

Correlaciones			HOMBRES		MUJERES		
		Meses	Puntuación Total	Meses	Puntuación Total	Meses	Puntuación Total
Meses	Correlación de Pearson	1	,009	1	-,101	1	,088
	Sig. (bilateral)		,670		,003		,003
	N	2057	2057	855	855	1160	1160
Puntuación Total	Correlación de Pearson	,009	1	-,101	1	,088	1
	Sig. (bilateral)	,670		,003		,003	
	N	2057	2163	855	887	1160	1225

Tabla 58

No se encontró correlación entre la duración media global del tratamiento en meses en la muestra y la puntuación total de DS, ($p=0,670$). Luego no podemos afirmar que la duración del tratamiento farmacológico fuera determinante en una mayor o menor disfunción sexual en muestra global.

No obstante, al analizar por sexos, los resultados sí fueron significativos.

La correlación va de 0 a 1, por lo que los valores de Pearson obtenidos se pueden observar como muy cercanos al valor 0.

Tanto en hombres como en mujeres sale una significación de 0,003 (significativa), en hombres una correlación negativa (-0,101) y en mujeres positiva de 0,088 (muy baja).

Los datos nos indican que en los hombres, a menor tiempo de tratamiento mayor disfunción sexual, y en las mujeres ocurriría lo contrario; a mayor tiempo de tratamiento, mayor disfunción. **Tabla 58**

9. RELACIÓN DOSIS DE TRATAMIENTO Y DS

9.1 Diferencias entre dosis media de tratamiento en DS y no DS

En este apartado se muestra la dosis media del tratamiento antidepresivo (en mg) en los que presentaron DS y los que no la presentaron.

Dosis media de tratamiento antidepresivo

		Dosis		Sig
		Media	Desviación típica	
Disfuncion actualizada	NDS	65,99	76,15	0,182
	DS	70,49	74,20	

Tabla 59

No se puede afirmar que las diferencias de dosis medias encontradas entre los que presentaron DS (70,49 mg) y los que no la presentaron (65,99 mg) fueran estadísticamente significativas ($p = 0,182$)

9.2 Diferencias entre dosis media de tratamiento por sexos

Dosis media de tratamiento antidepresivo

				Dosis		Sig
				Media	Desviación típica	
Sexo	Hombre	Disfuncion actualizada	NDS	62,24	75,74	0,00
			DS	77,40	76,69	
	Mujer	Disfuncion actualizada	NDS	69,28	76,91	
			DS	64,16	71,19	

Tabla 60

Al analizar diferencias por sexo, se encuentra que en los hombres, la media de dosis de los tratamientos antidepresivos fue mayor en los que presentaron DS (dosis media= 77,40) que en los que no la presentaron (dosis media = 62,24). Resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$)

En las mujeres no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las medias de dosis entre DS y no DS. ($p = 0,24$)

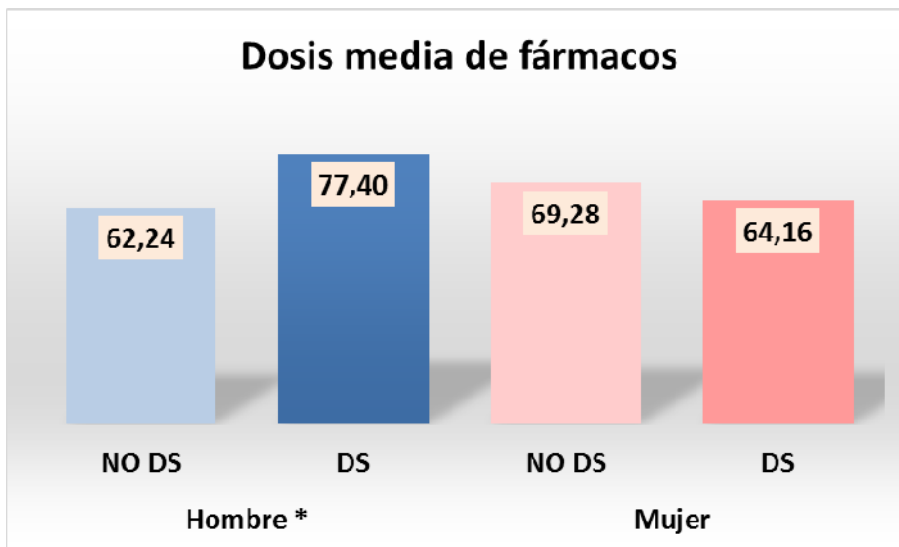


Gráfico 54. * En sexo masculino ($p < 0,01$)

9.3 Correlación dosis de tratamiento antidepresivo y DS global

En este apartado se muestra la posible correlación entre la dosis media total de todos los antidepresivos de la muestra y la DS global medida con la puntuación Salsex.

Correlación dosis de tratamiento y DS

		Dosis	Puntuación Total
Dosis	Correlación de Pearson	1	,045*
	Sig. (bilateral)		,037
	N	2158	2158
Puntuación Total	Correlación de Pearson	,045*	1
	Sig. (bilateral)	,037	
	N	2158	2163

Tabla 61 *. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Se encontró una correlación positiva, aunque pequeña, al analizar la dosis media global de los tratamientos antidepresivos y la puntuación total Salsex de DS. Concretamente una correlación positiva de 0,045, de manera que una mayor dosis del tratamiento antidepresivo se podría esperar una mayor DS. Con resultados estadísticamente significativos ($p < 0,037$).

9.4 Correlación dosis de tratamiento y DS por sexos

Al analizar la correlación de dosis de tratamiento y DS por sexos, encontramos que en el sexo masculino la correlación dosis- DS era positiva y significativa, sin encontrar significación en mujeres.

Correlación dosis- DS en hombres

		Dosis	Puntuación Total
Dosis	Correlación de Pearson	1	,116**
	Sig. (bilateral)		,001
	N	885	885
Puntuación Total	Correlación de Pearson	,116**	1
	Sig. (bilateral)	,001	
	N	885	887

Tabla 62. ** La correlación es significativa al nivel 0,001 (bilateral).

Correlación dosis- DS en mujeres

		Dosis	Puntuación Total
Dosis	Correlación de Pearson	1	-,018
	Sig. (bilateral)		,527
	N	1223	1223
Puntuación Total	Correlación de Pearson	-,018	1
	Sig. (bilateral)	,527	
	N	1223	1225

Tabla 63

En las mujeres los resultados no fueron significativos ($p=0,527$). **Tabla 63**

Luego se puede afirmar que en el sexo masculino, sí se encontró una correlación positiva baja (0,116) entre dosis y DS. ($p<0,001$). **Por lo tanto los hombres, fueron más sensibles a aumentos de dosis de tratamiento. A mayor dosis de antidepresivo, mayor riesgo de disfunción sexual global. Tabla 62.**

9.5 Correlación dosis media de tratamiento y DS por grupos de antidepresivos

Se utilizó también la correlación de Pearson para ver en los diferentes grupos de antidepresivos si existía relación entre la dosis media de tratamiento antidepresivo y la disfunción sexual (medida con puntuación media total Salsex).

Correlaciones dosis media antidepresivos vs puntuación total salsex

		ISRS	DUALES	NO SEROTONINÉRGIC OS	TRICICLICO S
Dosis vs punt total Salsex	Correlación de Pearson	-,001	,169	-,015	,211
	Sig. (bilateral)	,973	,000	,823	,263
	N	1343	563	212	30

Tabla 64

Se obtuvieron resultados no significativos en los diferentes grupos de antidepresivos, menos en el grupo de antidepresivos duales. ($p < 0,00$). Obteniéndose una correlación positiva baja de 0,169. **Tabla 64.**

Por lo tanto, el grupo de los antidepresivos duales, fueron los únicos donde se puede afirmar que a mayor dosis, mayor riesgo de provocar disfunción sexual ($p < 0.00$)

10. RELACIÓN ENTRE BENZODIACEPINAS Y DISFUNCIÓN SEXUAL

10.1 Riesgo de Disfunción sexual con benzodiazepinas

En este apartado se comprueba si el hecho de tomar benzodiazepinas concomitantemente al tratamiento antidepresivo se asociaba a una mayor DS o no.

	NO DS	DS	Total
Sin benzodiazepinas	26,5%	73,5%	100%
Recuento N	234	650	884
Con benzodiazepinas	16,5%	83,5%	100%
Recuento N	203	1026	1229
Recuento total	437	1676	2113

Tabla 65. $p < 0,00$. Riesgo de DS global con y sin benzodiazepinas.

Del total de todos los que no tenían benzodiazepinas (N=884 o 41,8%); el 26,5% no presentó DS, y el 73,5% sí presentó DS. De todos los que tenían pautadas benzodiazepinas (N=1229 o 58,2%); el 83,5% presentó DS y el 16,5% no presentó DS.

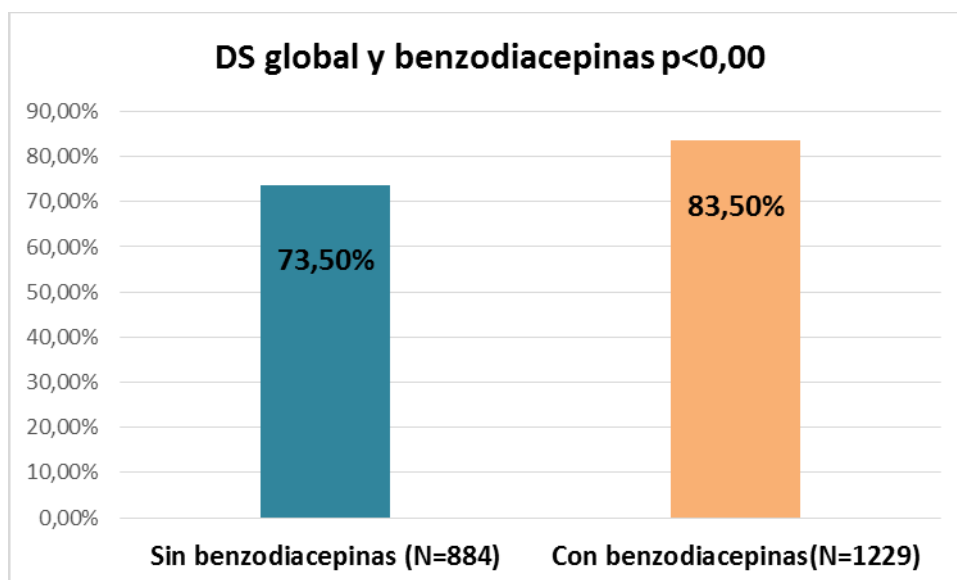


Gráfico 55. Disfunción sexual en muestra con benzodiazepinas

$P < 0,00$. OR: 1,82

Luego sí existió mayor riesgo de presentar DS en los que tomaron benzodiazepinas que en los que no las tomaron ($p < 0,00$). **Gráfico 55**

Se calculó la Odds Ratio (probabilidad de que ocurra un suceso en expuestos frente a no expuestos) y resultó ser de 1,82.

Luego **existió un riesgo 1,82 veces mayor de presentar DS en aquellos que tenían prescritas benzodiazepinas, respecto a los que no tenían prescritas benzodiazepinas.**

Se quiso observar en cada benzodiazepina, la frecuencia de aparición de disfunción sexual asociada y de no disfunción sexual.

Frecuencia de DS o no DS en cada benzodiazepina

	Disfunción actualizada				
	NDS		DS		TOTAL
	Recuento	% de fila	Recuento	% de fila	
Lorazepam	77	17,90%	352	82,10%	429
Clorazepato	18	13,60%	114	86,40%	132
Alprazolam	53	18,00%	242	82,00%	295
Lormetazepam	10	16,10%	52	83,90%	62
Clonazepam	3	9,10%	30	90,90%	33
Bromazepam	15	16,10%	78	83,90%	93
Zolpidem	6	23,10%	20	76,90%	26
Ketazolam	10	16,40%	51	83,60%	61
Halazepam	2	10,00%	18	90,00%	20
Diazepam	9	12,90%	61	87,10%	70

Tabla 66. Frecuencias de DS asociadas a benzodiazepinas.

Se determinaron si existían diferencias entre las tres benzodiazepinas con mayor frecuencia en la muestra.

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	OR
Paso 1 ^a Alprazolam			1,446	2	,485	
Lorazepam	,001	,197	,000	1	,995	1,001
Clorazepato	,327	,296	1,226	1	,268	1,387
Constante	1,519	,152	100,273	1	,000	4,566

Tabla 67. Diferencias entre alprazolam, lorazepam y clorazepato.

Tras realizar una regresión logística, se fijó la categoría alprazolam dado que era la que menos disfunción presentaba y se quiso comparar las otras dos más frecuentes. Como se puede observar, los resultados fueron no significativos, luego no se puede afirmar que existieran diferencias en las DS encontradas entre ellas. **Tabla 67**

10.2 Diferencias por ítems de DS con benzodiacepinas

En este apartado observamos las diferencias en todos los ítems de la función sexual, según la presencia o no de las benzodiacepinas.

Ítem 1. Disminución del deseo sexual

Ítem 1. Disminución del deseo con y sin benzodiacepinas					
	NO DS	DS	Total	Sig.	OR
Sin benzodiacepinas	49,20%	50,80%	100%	0,00	1,47
Recuento	435	449	884		
Con benzodiacepinas	39,60%	60,40%	100%		
Recuento	487	742	1229		

Tabla 68

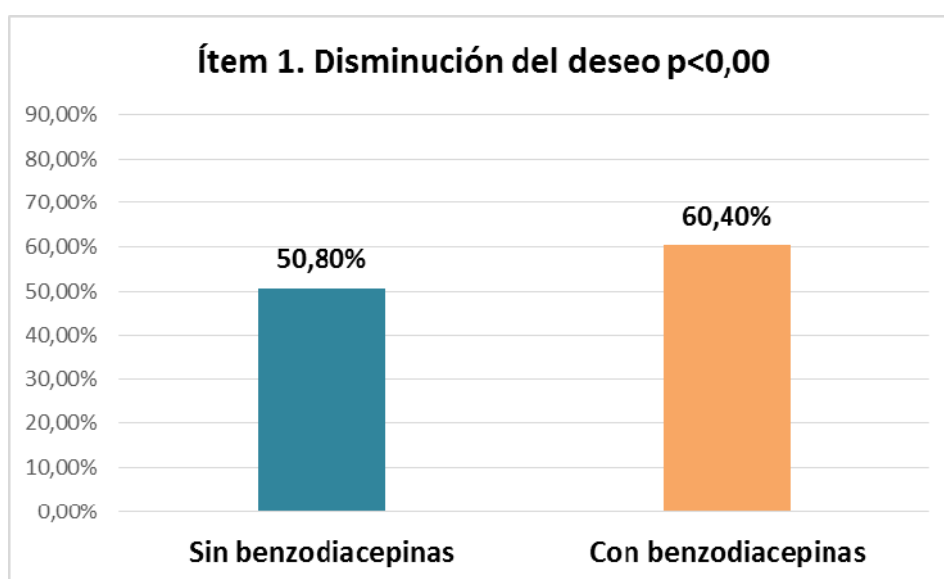


Gráfico 56. P<0,00. OR: 1,47.

Podemos observar cómo la frecuencia de disminución del deseo sexual fue mayor con las benzodiacepinas (60,40%) que sin ellas (50,80%), con resultados estadísticamente significativas ($p < 0,00$). La Odds ratio resultante fue de 1,47. Luego **la disfunción del deseo sexual fue 1,47 veces peor con benzodiacepinas añadidas a los tratamientos antidepresivos que sin ellas. Gráfico 56.**

Ítem 2. Retraso del orgasmo

Ítem 2. Retraso del orgasmo con y sin benzodiacepinas					
	NO DS	DS	Total	Sig.	OR
Sin benzodiacepinas	47,40%	52,60	100%	0,00	1,41
Recuento	419	465	884		
Con benzodiacepinas	39%	61%	100%		
Recuento	479	750	1229		

Tabla 69

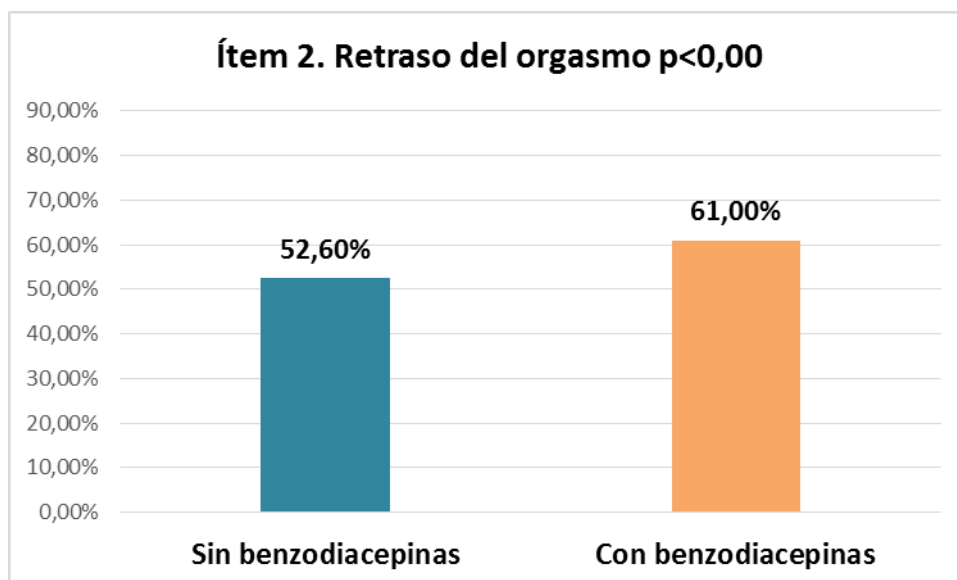


Gráfico 57. $P < 0,00$. OR: 1,41.

En cuanto al retraso del orgasmo también se encontró una frecuencia mayor en este ítem con benzodiacepinas (61%) que sin ellas (52,60%). Las diferencias encontradas fueron

estadísticamente significativas ($p < 0,00$). Fue **1,41** veces mayor el riesgo de retraso del orgasmo en los tratamientos con benzodiazepinas que sin ellas. (OR=1,41). Gráfico 57.

Ítem 3. Anorgasmia

Ítem 3. Anorgasmia con y sin benzodiazepinas					
	NO DS	DS	Total	Significación	OR
Sin benzodiazepinas	63,20%	36,80%	100%	0,00	1,31
Recuento	559	325	884		
Con benzodiazepinas	56,80%	43,20%	100%		
Recuento	698	531	1229		

Tabla 70

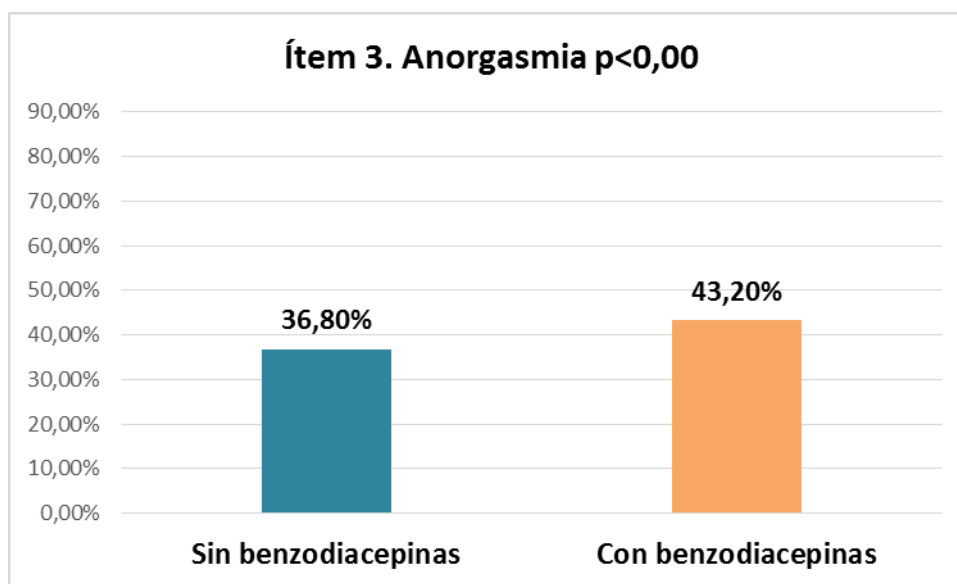


Gráfico 58. P<0,00. OR: 1,31.

En el ítem de la Anorgasmia o falta de eyaculación u orgasmo, se encontró una frecuencia de 43,20% asociada a la anorgasmia con los que presentaban benzodiazepinas, mientras que de un 36,80% sin presentarlas pautadas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,00$). El riesgo asociado a la afectación de la anorgasmia fue de **1,31** veces más frecuente con benzodiazepinas que sin ellas. (OR=1,31). Gráfico 58.

Ítem 4. Problemas de erección- lubricación

Ítem 4. Problemas de erección-lubricación con y sin benzodiazepinas					
	NO DS	DS	Total	Significación	OR
Sin benzodiazepinas	61,80%	38,20%	100%	0,00	1,4
Recuento	546	338	884		
Con benzodiazepinas	53,50%	46,50%	100%		
Recuento	657	572	1229		

Tabla 71

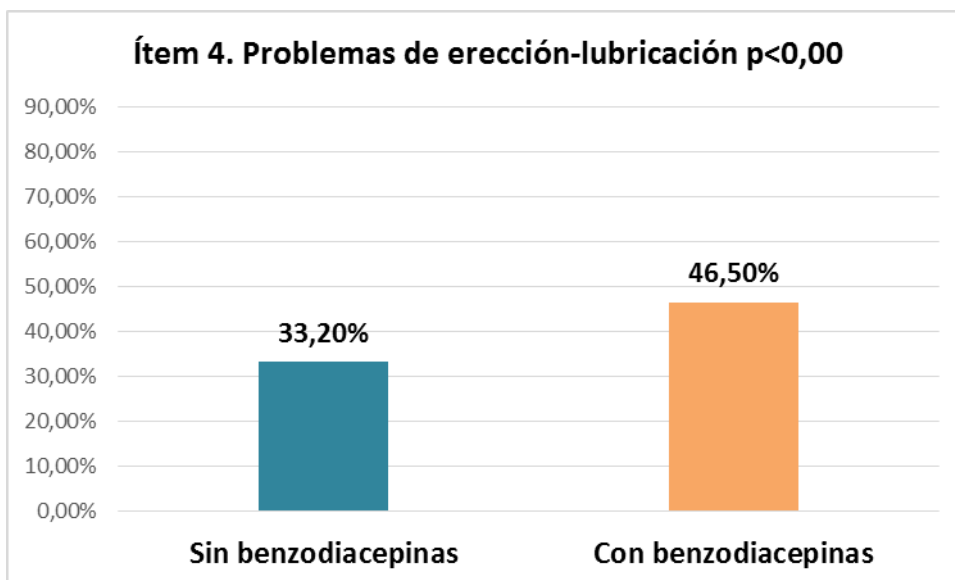


Gráfico 59. P<0,00. OR: 1,4

En el cuarto ítem estudiado; problemas en la erección-lubricación (excitación), se encontraron también frecuencias mayores de afectación en los que tenían benzodiazepinas (46,50%) que en los que no las tenían (33,20%) ($p<0,00$). **El riesgo añadido de presentar problemas en la excitación fue de 1,4 veces mayor con benzodiazepinas que sin ellas. (OR=1,4). Gráfico 59.**

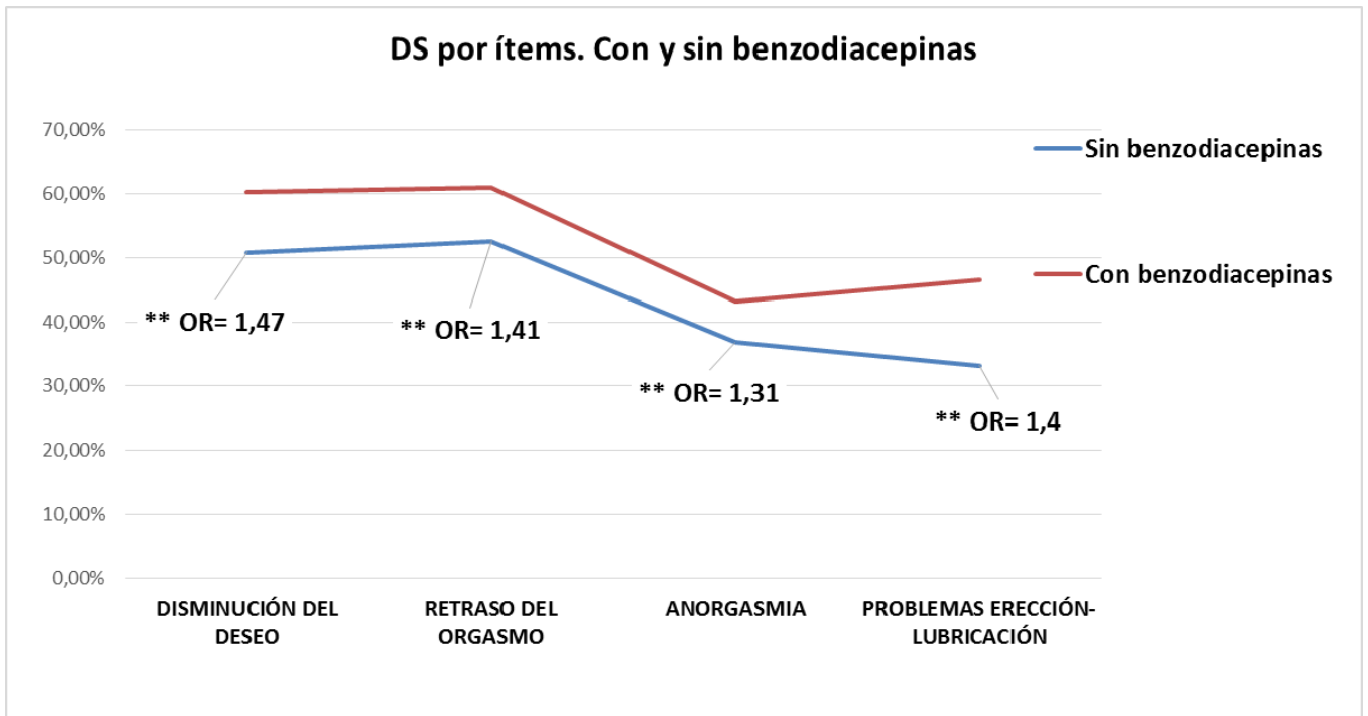


Gráfico 60. ** P<0,00. Disfunción por ítems. Con y sin benzodiazepinas

En este gráfico se pueden ver las líneas de frecuencias de DS por cada ítem. En la línea superior (rojo) se representa la afectación con benzodiazepinas, y en la inferior (azul) sin benzodiazepinas. Se ven las diferencias en las que las frecuencias son mayores con pauta de benzodiazepinas. En cada ítem vienen determinadas las diferencias y OR correspondientes.

En todos los ítems (disminución del deseo, retraso del orgasmo, anorgasmia y problemas en la excitación), las diferencias encontradas resultaron estadísticamente significativas. (p<0,00). **Gráfico 60.**

11. RELACIÓN GRADO DE SEVERIDAD DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO Y DS

11.1. Grado de severidad (ICG) de trastorno psiquiátrico y disfunción sexual en muestra

El grado de severidad del Trastorno Psiquiátrico y el grado de severidad de Disfunción Sexual, se evaluaron mediante la escala ICG. (Impresión clínica global).

Escala compuesta por 7 ítems. (A mayor puntuación, mayor grado de severidad); Puntuación =0; no evaluado, 1= normal, no está enfermo, 2= en el límite de enfermedad, 3= ligeramente enfermo, 4= moderadamente enfermo, 5= notablemente enfermo, 6= gravemente enfermo, 7= extremadamente enfermo. (Estas escalas eran pasadas por el clínico en la recogida de datos en entrevista)

ICG Gravedad Disfunción Sexual

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0. No evaluado	21	1,0	1,0	1,0
	1. Normal, no está enfermo	325	15,0	15,1	16,0
	2. En el límite de la enfermedad	161	7,4	7,5	23,5
	3. Ligeramente enfermo	435	20,1	20,2	43,7
	4. Moderadamente enfermo	645	29,8	29,9	73,6
	5. Notablemente enfermo	403	18,6	18,7	92,3
	6. Gravemente enfermo	139	6,4	6,4	98,7
	7. Extremadamente enfermo	28	1,3	1,3	100,0
	Total	2157	99,7	100,0	
Perdidos	Sistema	6	,3		
Total		2163	100,0		

Tabla 72

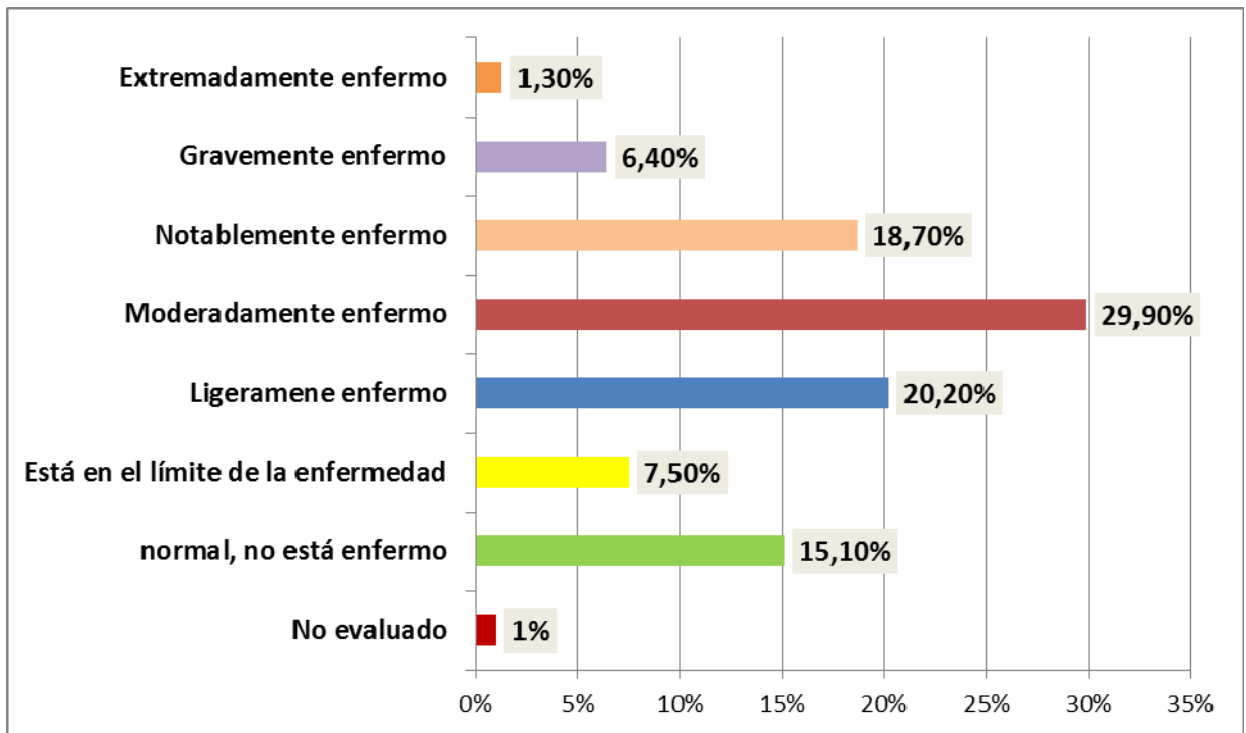


Gráfico 61. ICG Disfunción Sexual

En cuanto a la gravedad de la Disfunción Sexual se obtuvieron los porcentajes más altos en el ítem 4 “moderadamente enfermo”; con un 29,90%, y en el ítem 3 con un porcentaje de 20,20% “ligeramente enfermo”.

El tercer porcentaje se obtenía en el ítem 5 correspondiente a “notablemente enfermo” suponiendo un 18,70 %, el cuarto porcentaje se obtuvo en el ítem 1 “normal no está enfermo” con un 15,10%, a continuación con porcentajes más bajos, “en el límite de la enfermedad” con un 7,50%, seguido de “gravemente enfermo” con un 6,40%, “extremadamente enfermo” en un 1,3% y “no evaluado” suponiendo un 1%

ICG Gravedad Trastorno Psiquiátrico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0 No evaluado	6	,3	,3	,3
	1 Normal, no está enfermo	347	16,0	16,1	16,3
	2 Está en el límite de la enfermedad	354	16,4	16,4	32,7
	3 Ligeramente enfermo	608	28,1	28,1	60,9
	4 Moderadamente enfermo	626	28,9	29,0	89,9
	5 Notablemente enfermo	184	8,5	8,5	98,4
	6 Gravemente enfermo	35	1,6	1,6	1,6
	7 Extremadamente enfermo	0	0	0	100,0
	Total	2160	99,9	100,0	
Perdidos	Sistema	3	,1		
Total		2163	100,0		

Tabla 73

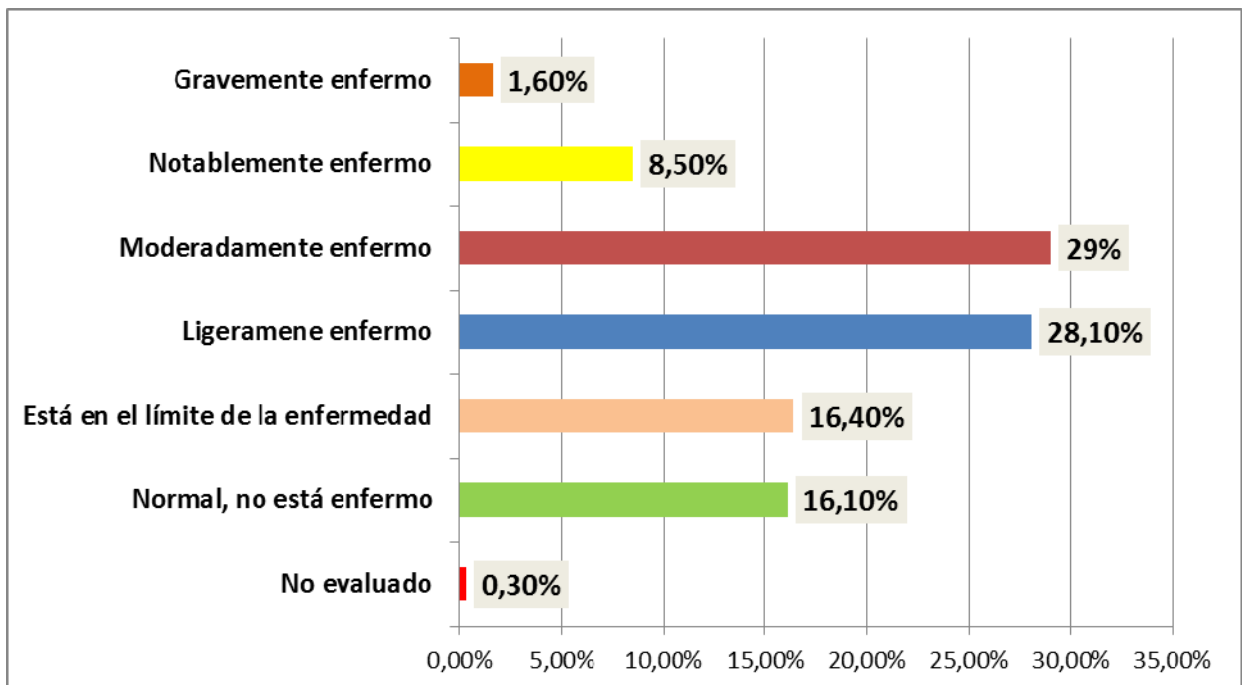


Gráfico 62. ICG Trastorno Psiquiátrico

Los ítems mayores en la escala ICG de gravedad de Trastorno Psiquiátrico se obtuvieron también en el ítem 4 “moderadamente enfermo” con un porcentaje de 29 %, seguido con poca diferencia del ítem 3 “ligeramente enfermo” con un 28%.

A continuación con porcentajes muy similares estaban los ítems “en el límite de la enfermedad” con un 16,40% y “normal, no está enfermo” en un 16,10%.

Los últimos porcentajes correspondieron a “notablemente enfermo” con un 8,50%, y “gravemente enfermo” con un 1,60, “no evaluado” en un 0,30% y un 0% (no representado en gráfico) en los extremadamente enfermos.

Luego la gran mayoría de los componentes de la muestra, se encontraban moderadamente enfermos en cuanto a gravedad de Disfunción Sexual estimada por el clínico con esta escala, y moderadamente enfermos en cuanto a gravedad de Trastorno Psiquiátrico.

11.2 Diferencias de ICG en Trastorno Psiquiátrico- Disfunción Sexual

Se compararon las medias obtenidas en la escala de ICG (Impresión clínica global) de gravedad de la disfunción sexual y del trastorno psiquiátrico entre los que presentaron disfunción sexual y los que no presentaron disfunción sexual, con la finalidad de ver la posible relación entre trastorno psiquiátrico- disfunción sexual.

En la **tabla 74 a** se pueden observar los estadísticos de grupo, que incluye el tamaño muestral, la media, la desviación típica y el error estándar de la media. En primer lugar se muestra el resultado para la prueba de Levene (**tabla 74 b**) Se efectúan posteriormente las pruebas t de Student. **Tabla 74 c**

Estadísticos de grupo					
	Disfunción	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ICG Gravedad	NDS	765	2,03	1,103	,040
Disfunción Sexual	DS	1392	4,33	1,041	,028
ICG Gravedad	NDS	766	2,49	1,220	,044
Trastorno Psiquiátrico	DS	1394	3,30	1,199	,032

Tabla 74 a

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
ICG Gravedad Disfunción Sexual	No se han asumido varianzas iguales	15,630	,000
ICG Gravedad Trastono Psiquiátrico	No se han asumido varianzas iguales	5,329	,021

Tabla 74b

Prueba T para la igualdad de medias							
t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
					Inferior	Superior	
-47,163	1498,453	,000	-2,295	,049	-2,391	-2,200	
-14,969	1552,216	,000	-,817	,055	-,924	-,710	

Tabla 74c.

En la tabla 74a se observa una media para la ICG gravedad de disfunción sexual de 2,03 para los que no presentaron disfunción sexual frente a una media de 4,33 para los que presentaron disfunción sexual. Finalmente (tabla 74c) se observa que dichas diferencias son significativas ($p < 0,00$)

En la misma tabla 74a se observa una media de ICG para la gravedad del trastorno psiquiátrico de 2,49 en los que no presentaron DS frente a una media de 3,30 para los que presentaron disfunción sexual. Diferencias significativas ($p < 0,00$) **Gráfico 63**

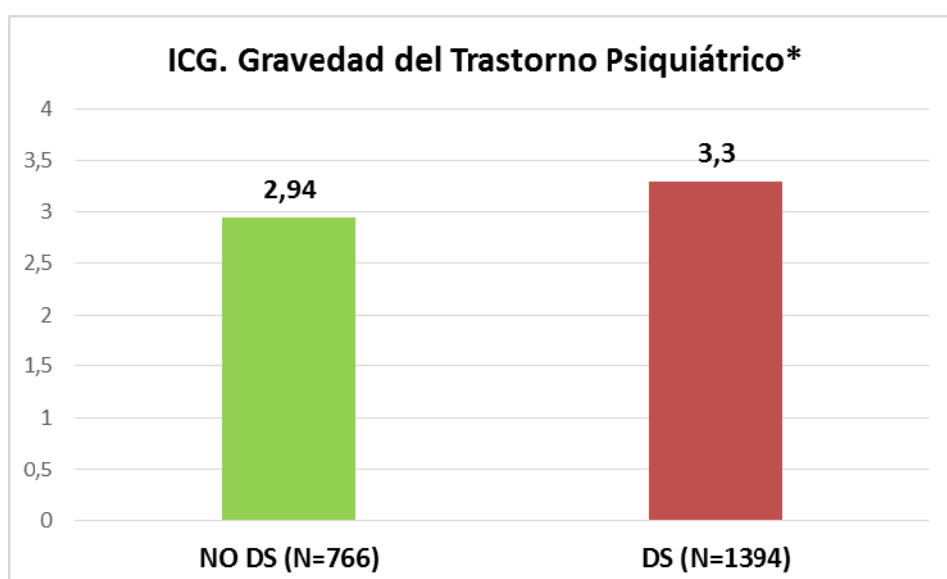


Gráfico 63. ICG Gravedad de Trastorno Psiquiátrico. * $p < 0,00$

Luego podemos afirmar que **la gravedad del trastorno psiquiátrico fue significativamente menor en los que no presentaron disfunción frente a los que sí la presentaron**. Se encontró por lo tanto una relación entre la DS y la gravedad psiquiátrica. ($p < 0,00$). **Gráfico 63.**

11.3 Diferencias ICG (Severidad Trastorno Psiquiátrico) en grupos de antidepresivos

En este apartado se observa la gravedad del trastorno psiquiátrico mediante la media de la escala ICG en los diferentes principales grupos de antidepresivos.

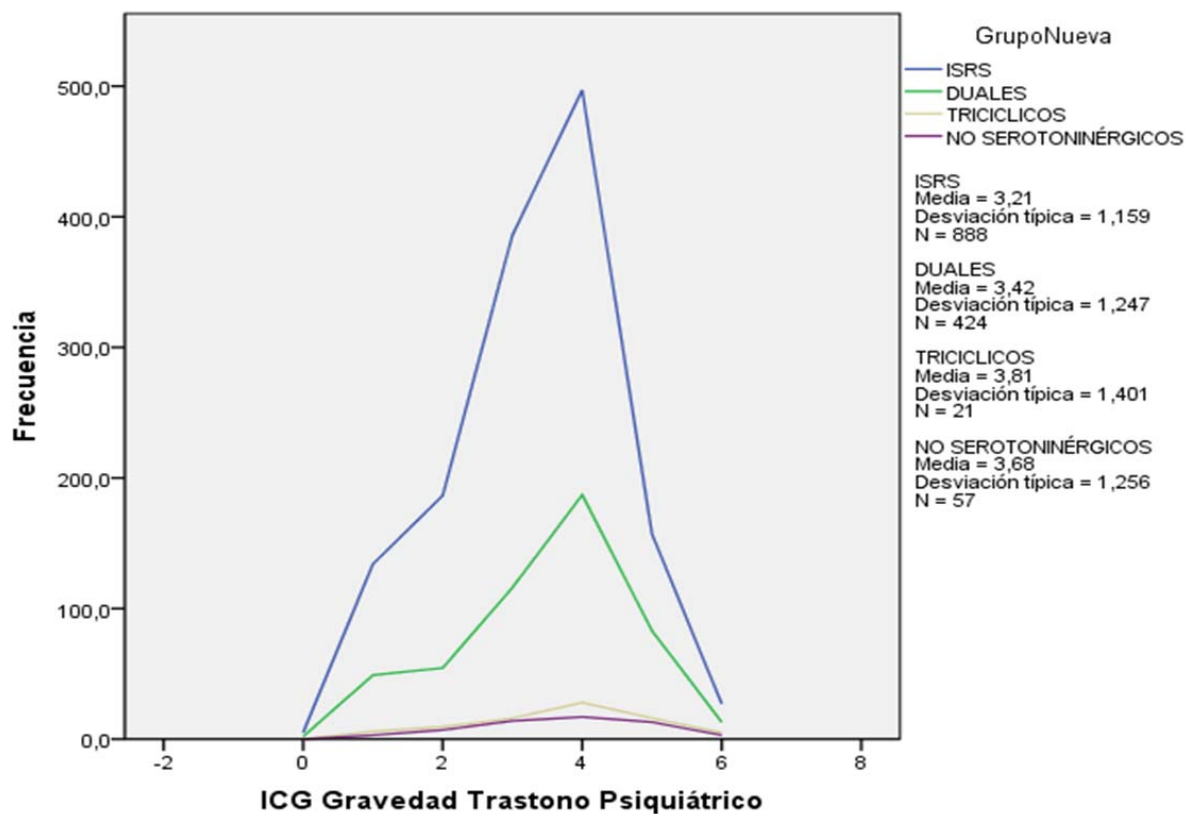


Gráfico 64. ICG gravedad de trastorno Psiquiátrico por grupos de antidepresivos.

En el **gráfico 64** podemos observar cómo el pico de frecuencia en el estado de trastorno Psiquiátrico corresponde a la categoría del estado 3- 4 de la escala ICG entre “Ligeramente enfermo” y “Moderadamente enfermo” en todos los grupos de antidepresivos. En el eje de

abscisas o eje X se observa la puntuación de la ICG, y en el eje de ordenadas o eje Y, se observa la frecuencia de aparición de dicho grupo de antidepresivos en la muestra.

Se realizó la prueba de Kruskal- Wallis debido a que la variable ICG no se distribuye según una normal. La significación estadística que aparece resulta de una comparación en global de los cuatro grupos. **Tabla 75.**

Grupo Nueva		N	Rango promedio
ICG Gravedad Trastono	ISRS	1344	1043,96
Psiquiátrico	DUALES	564	1192,13
	TRICICLICOS	30	1241,60
	NO SEROTONINÉRGICOS	212	941,66
Total		2150	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	ICG Gravedad Trastono Psiquiátrico
Chi-cuadrado	37,460
gl	3
Sig. asintót.	,000

Tabla 75.

Prueba de Kruskal-Wallis

Se obtuvo en el grupo de antidepresivos ISRS una media en escala de ICG de 3,21 (N: 888 y desviación típica de 1,15), en los antidepresivos Duales una media de 3,42 (N: 424 y desviación típica de 1,24), los antidepresivos Tricíclicos una media de 3,81 (N: 21 y desviación típica de 1,40), y en antidepresivos No Serotoninérgicos de 3,68 (N: 57 y desviación típica de 1,25). **Gráfico 64 y 65.**

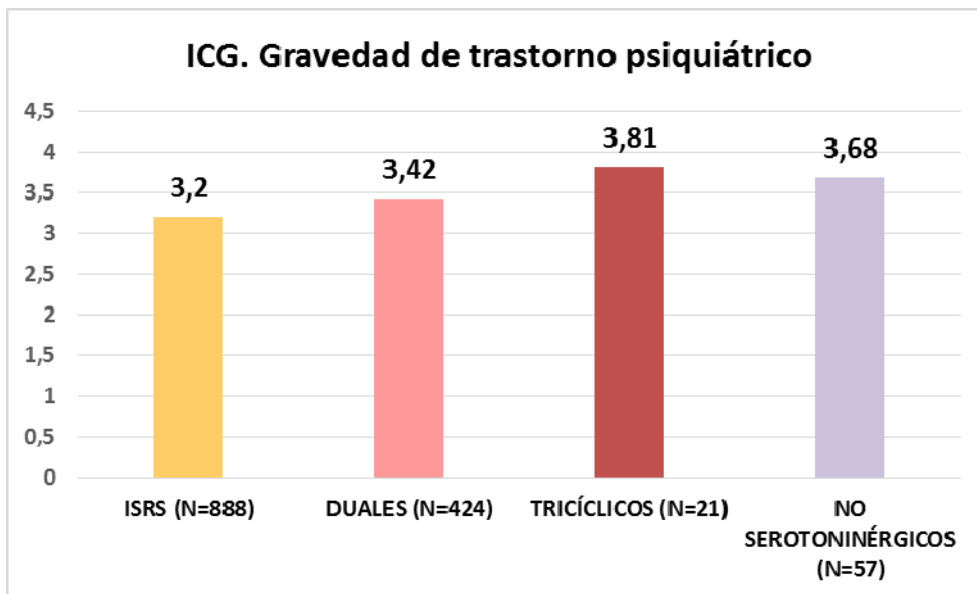


Gráfico 65. ICG Gravedad de Trastorno Psiquiátrico en antidepresivos

Luego los grupos de antidepresivos con los que se asociaba una menor ICG; es decir, una menor gravedad del trastorno psiquiátrico, aunque la diferencia fue pequeña, fueron el grupo de ISRS, seguidos de antidepresivos DUALES.

Se puede observar cómo en el grupo de antidepresivos no serotoninérgicos la ICG fue más alta (3,68) que en antidepresivos ISRS (3,2) y DUALES (3,42), de manera que a pesar de esa mayor gravedad de enfermedad psiquiátrica en ese grupo, los resultados fueron de menor DS encontrada.

Los antidepresivos duales, tenían una mayor gravedad psiquiátrica de enfermedad que los ISRS, según lo obtenido con media de escala ICG. (Gravedad de enfermedad psiquiátrica.)

11.3.1 Diferencias de ICG entre ISRS y DUALES.

Quisimos ver si comparando estos dos grupos por separado, encontrábamos diferencias entre ellos en cuanto a la gravedad de enfermedad psiquiátrica; comparamos los enfermos leves (categorías ICG) con los más graves (categorías ICG) entre ambos grupos.

Dentro de las categorías leves según la escala ICG que se incluyeron, fueron las categorías comprendidas entre 1,2 y 3 (“normal no está enfermo, está en el límite de la enfermedad, ligeramente enfermo”). Dentro de la categoría enfermos graves se incluyeron las categorías 4 5 ,6 y 7. (“moderadamente enfermo, notablemente enfermo, gravemente enfermo y extremadamente enfermo”).

	ICGGTP_REC				Sig	OR
	enfermo leve		enfermo grave			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
ISRS con DS	485	84,6%	88	15,4%	0,00	2,21
DUALES con DS	187	71,4%	75	28,6%		

Tabla 76.

Como se puede observar en la **tabla 76** y en el **gráfico 66**, se obtuvieron diferencias significativas entre dichos porcentajes. De manera que los antidepresivos ISRS estaban en general más leves de gravedad psiquiátrica que los antidepresivos DUALES, que resultaron estar un 13% más graves.

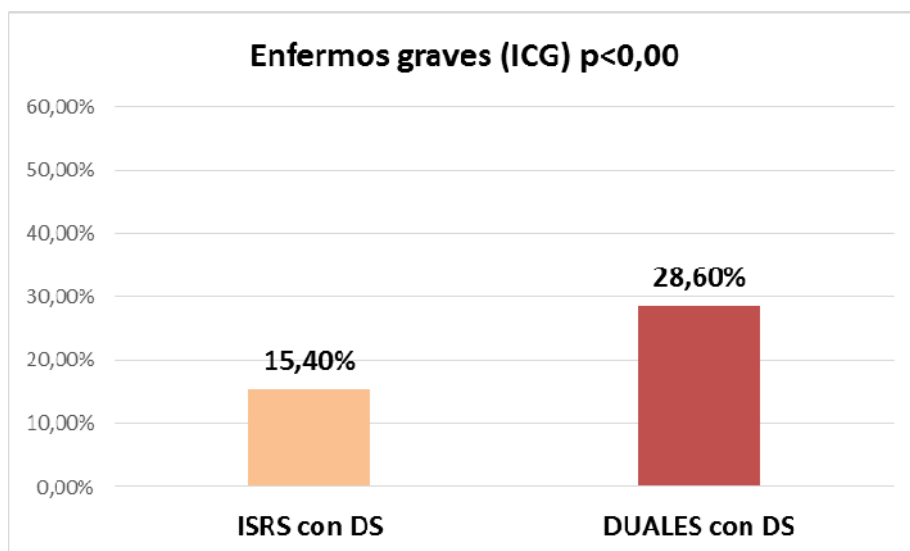


Gráfico 66. P<0,00. OR: 2,21

Gravedad psiquiátrica asociada a los ISRS y DUALES con DS.

Se obtuvo una OR: 2,21, luego **el riesgo de estar más grave de enfermedad psiquiátrica según la ICG, fue el doble en los antidepresivos duales que en los ISRS.**

12. INFLUENCIA DE VARIABLES EN DS

12.1 Modelo de regresión:

En este modelo de regresión, se puede observar de manera resumida, cómo diferentes variables como la edad, sexo, ICG y benzodiazepinas son modificadores o no del efecto DS, considerando a los antidepresivos como principal factor de confusión.

		Variables en la ecuación					
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	OR
Paso 1 ^a	N.SEROTONI			106,703	3	,000	
	ISRS	1,914	,192	99,553	1	,000	6,777
	DUALES	1,946	,222	77,086	1	,000	7,000
	TRICICLICOS	1,806	,674	7,177	1	,007	6,085
	< 30			5,070	2	,079	
	30-50	,392	,183	4,571	1	,033	1,480
	> 50	,420	,212	3,941	1	,047	1,522
	ICGGTP GRAVE	1,775	,297	35,733	1	,000	5,900
	SEXO MUJER	,198	,133	2,205	1	,138	1,219
	Benzodiazepina SI	,528	,133	15,875	1	,000	1,696
	Constante	-1,448	,265	29,829	1	,000	,235

Tabla 77. Variables y su riesgo de provocar DS

La edad influyó significativamente pero apenas modificó el efecto de DS, aunque sí se ajustó al modelo.

El sexo como ya vimos previamente queda descartado como posible factor de riesgo.

Tanto las benzodiazepinas, como la ICG (gravedad de enfermedad psiquiátrica), influyeron como factores de riesgo de Disfunción Sexual. La gravedad de enfermedad psiquiátrica medida con ICG, añadió un riesgo de casi 6 veces más de DS.

Como puede observarse, son los antidepresivos duales los que mayor OR presentaron (OR=7) frente a los antidepresivos no serotoninérgicos. Seguidos de ISRS (OR= 6,7) y de los tricíclicos (OR=6,085)

12.2 Diferencias por género; en edad, benzodiacepinas e ICG

Se miraron las influencias en los hombres y mujeres con DS (moderada-intensa), de diferentes variables como la edad, benzodiacepinas y la ICG (gravedad de enfermedad psiquiátrica)

	edad_rec						Sig
	< 30		30-50		> 50		
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	
Hombres con DS	59	10,3%	313	54,5%	202	35,2%	0,00
Mujeres con DS	126	16,6%	452	59,5%	182	23,9%	

Tabla 78

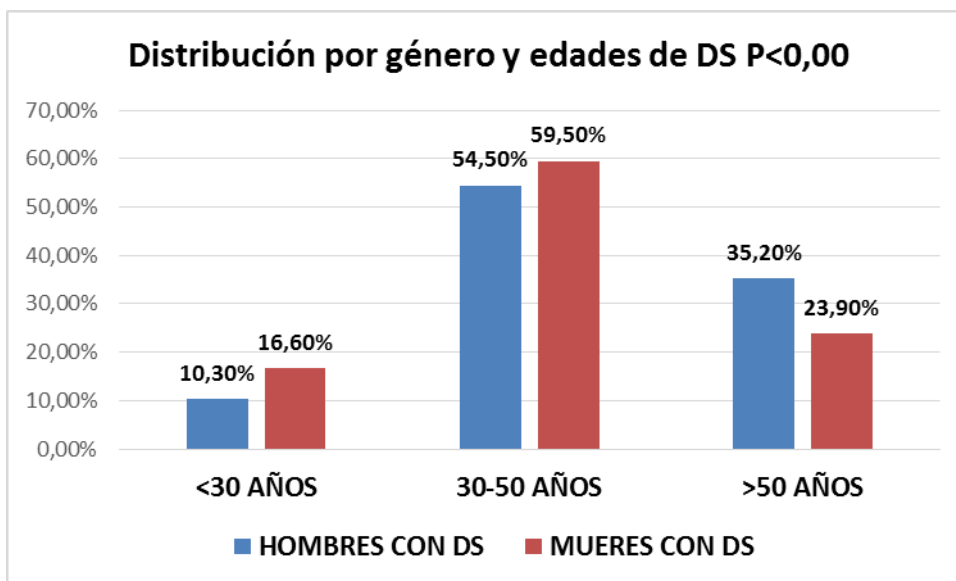


Gráfico 67. P<0,00

Al analizar en los hombres y mujeres que presentaron DS, se comprueba cómo sí aparecen diferencias significativas entre edad y sexo, de manera que los hombres mayores presentaron más DS. P<0,00

	Benzodiacepina				Sig	OR
	No		Si			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
Hombre con DS	214	37,9%	351	62,1%	0,90	0,98
Mujer con DS	289	38,2%	467	61,8%		

Tabla 79

Las benzodiacepinas no influyeron en la presencia de DS entre hombres y mujeres.

	ICGGTP_REC				Sig	OR
	enfermo leve		enfermo grave			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
Hombre con DS	284	77,6%	82	22,4%	0,22	0,81
Mujer con DS	405	81,0%	95	19,0%		

Tabla 80

La gravedad de la enfermedad psiquiátrica, no influyó en las diferencias entre hombres y mujeres con DS.

Por lo tanto, entre las diferencias entre hombres y mujeres con DS, fue la edad la única variable que pudo influir en las diferencias.

12.3 Diferencias entre ISRS y DUALES por sexo, edad, benzodiacepinas e ICG.

	Sexo				Sig	OR
	Hombre		Mujer			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
ISRS con DS	351	40,5%	515	59,5%	0,04	0,778
DUALES con DS	190	46,7%	217	53,3%		

Tabla 81

En cuanto al sexo, entre estos dos grupos de tratamientos antidepresivos ISRS y DUALES, las diferencias encontradas fueron significativas, pero el riesgo añadido de DS fue pequeño; OR: 0,77.

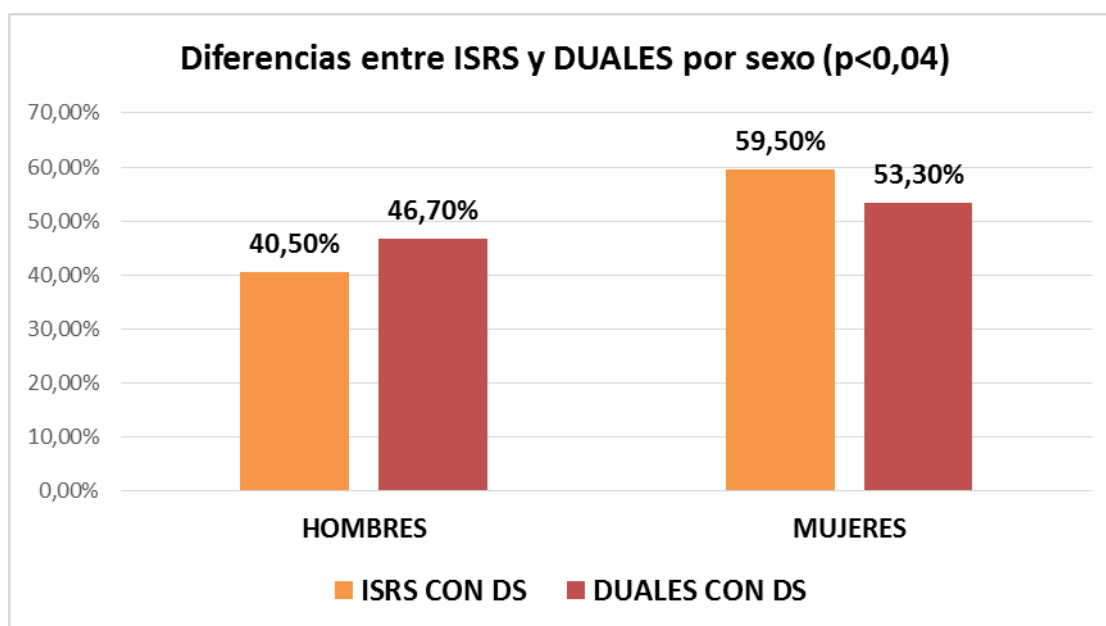


Gráfico 68

En las mujeres, se obtuvo una mayor DS con ISRS y en los hombres mayor DS con antidepresivos duales

	Benzodiacepina				Sig	OR
	No		Si			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
Grupo Nueva ISRS	341	39,2%	528	60,8%	0,80	1,03
DUALES	159	38,5%	254	61,5%		

Tabla 82

Las benzodiacepinas no influyeron en las diferencias entre ISRS y DUALES

	ICGGTP_REC				Sig	OR
	enfermo leve		enfermo grave			
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila		
ISRS con DS	485	84,6%	88	15,4%	0,00	2,21
DUALES con DS	187	71,4%	75	28,6%		

Tabla 83

Luego la gravedad de la enfermedad psiquiátrica medida con la ICG, sí influyó en las diferencias encontradas entre ISRS y DUALES, de manera que como se puede observar, en los antidepresivos duales, la gravedad fue mayor (28,6%) que en los ISRS (15,4%). **P<0,00. El riesgo añadido de mayor DS fue de 2,21 veces en los duales que en ISRS.** Este punto está representado en apartado anterior (11.3.1 Diferencias de ICG entre ISRS y duales)

	edad_rec						Sig
	< 30		30-50		> 50		
	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	Recuento	% del N válido de fila	
ISRS con DS	149	17,1%	507	58,2%	215	24,7%	0,00
DUALES con DS	32	7,7%	241	58,4%	140	33,9%	

Tabla 84

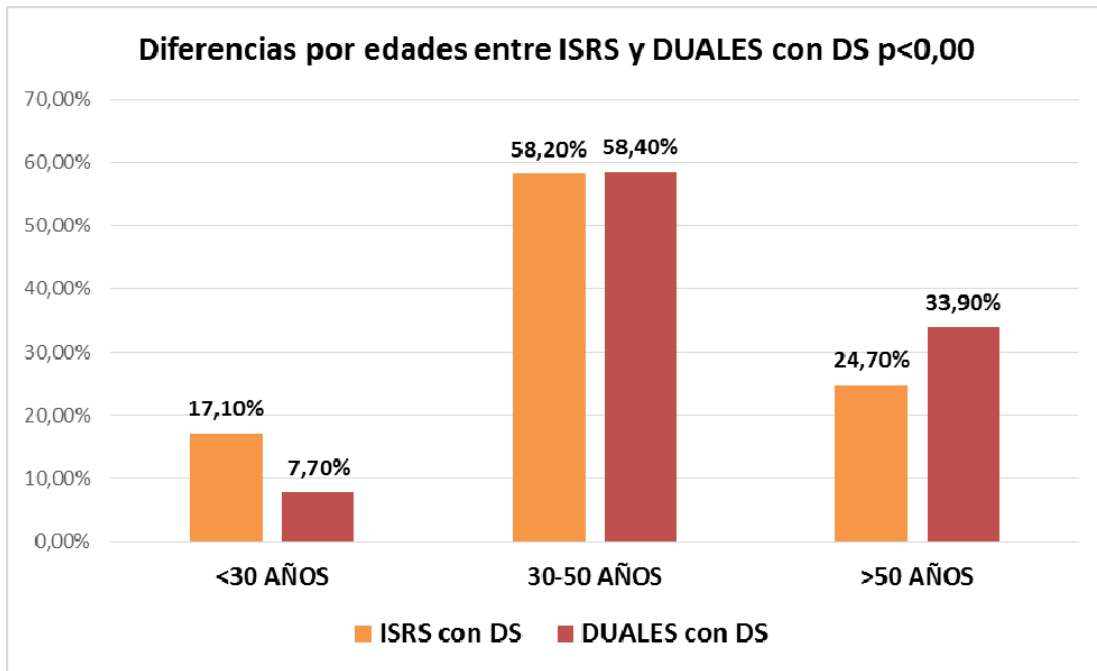


Gráfico 69

Entre los antidepresivos duales y los ISRS, se observó cómo los duales con DS tenían mayor edad que los ISRS con DS. $P < 0,00$

Luego podemos concluir que al analizar las diferencias entre antidepresivos ISRS y DUALES (recordemos peores resultados de DS en estos últimos), las variables que pudieron influir en los resultados obtenidos de DS, fueron la mayor edad y gravedad de enfermedad psiquiátrica que apareció en los antidepresivos duales.

13. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ANTE DISFUNCIÓN SEXUAL

Los clínicos podían optar entre las 6 opciones terapéuticas más frecuentes y utilizadas en la literatura ante la disfunción sexual obtenida; 1. Esperar a remisión espontánea, 2. Disminuir la dosis del antidepresivo, 3. Interrupción del tratamiento el fin de semana, 4. Retirar fármaco, 5. Sustitución por otro antidepresivo y 6. Adicción de un antídoto.

Tabla de frecuencia						
			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Estr. T1	Válidos	Esperar la remisión esp.	608	28,1	100,0	100,0
	Resto	0	1555	71,9		
	Total		2163	100,0		
Estr. T2	Válidos	Disminuir dosis	336	15,5	100,0	100,0
	Resto	0	1827	84,5		
	Total		2163	100,0		
Estr. T3	Válidos	Interrupción fin de semana	106	4,9	100,0	100,0
	Resto	0	2057	95,1		
	Total		2163	100,0		
Estr. T4	Válidos	Retirar fármaco	79	3,7	100,0	100,0
	Perdidos	0	2084	96,3		
	Total		2163	100,0		
Estr. T5	Válidos	Sustitución por otro ATD	621	28,7	100,0	100,0
	Resto	0	1542	71,3		
	Total		2163	100,0		
Estr. T6	Válidos	Adicción antid	79	3,7	100,0	100,0
	Resto		2084	96,3		
	Total		2163	100,0		

Tabla 85

Debido a que se estimó al encontrar estos resultados que el 15,4% de los clínicos no había respondido a ninguna de las opciones que se daban, se realizó una reconstrucción de los porcentajes obtenidos al 100%. Obteniéndose así la tabla 63 con las siguientes frecuencias.

Tabla de frecuencias. Estrategias terapéuticas elegidas ante DS

	Frecuencia (N)	Porcentaje válido
Estrategia 1. Esperar remisión espontánea	608	33,21 %
Est. 2. Disminuir dosis	336	18,32 %
Est. 3. Interrupción fin de semana	106	6,8 %
Est. 4. Retirar fármaco	79	4,37 %
Est.5. Sustitución por otro antidepresivo	621	33,92 %
Est. 6. Adición de antídoto	79	4,37 %

Tabla 86

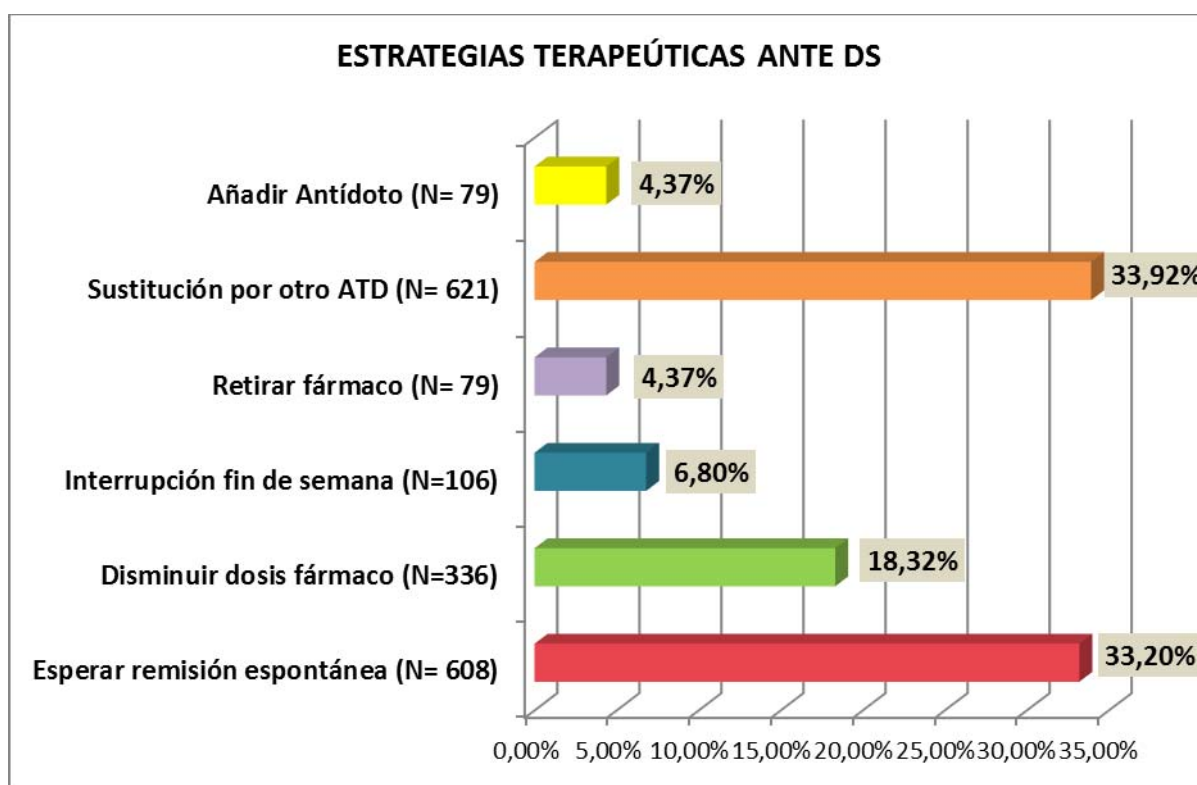


Gráfico 70. Estrategias terapéuticas elegidas por los clínicos ante DS

La mayoría de los clínicos del estudio optaron por la estrategia; **“Sustitución por otro antidepresivo con menor capacidad de provocar DS”** (N: 621), suponiendo un porcentaje de un **33,92 % en la muestra.**

A continuación y con escasa diferencia los clínicos optaron por la opción de “Esperar a la remisión espontánea” (N: 608) con un 33,21 % de porcentaje.

La tercera estrategia más utilizada fue “Disminuir la dosis del antidepresivo” (N: 336) con un 18,32 %, seguida por un 6,80 % que optaron por “Interrupción de fin de semana”.

Como opciones menos utilizadas ante la DS encontrada, estuvieron con un 4,37% la opción de “Retirar el fármaco por completo”, y el mismo porcentaje (otro 4,37 %) por “Añadir un antídoto” como opciones menos elegidas. **Gráfico 70.**

Por lo tanto, en nuestro trabajo, la opción terapéutica más elegida por los clínicos fue la sustitución por otro antidepresivo, aunque con muy poca diferencia de la segunda opción; esperar la remisión espontánea, que siempre había resultado la opción más frecuente en la literatura previa.

13.1 Estrategia 5. Sustitución por otro antidepresivo

Estrategia 5. Sustitución por otro antidepresivo

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Bupropion	431	70,07	70,07
Reboxetina	4	0,70	70,77
Olanzapina	3	0,35	71,12
Agomelatina	42	7	78,12
Citalopram	2	0,35	78,47
Clomipramina	1	0,0	78,47
Mirtazapina	66	11	89,47
Escitalopram	16	2,46	91,93
Fluoxetina	8	1,40	93,33
Venlafaxina	8	1,40	94,73
Duloxetina	18	2,81	97,54
Fluvoxamina	1	0,0	97,54
Trazodona	8	1,40	98,94
Sertralina	6	1,06	100
Total	614	100	
Perdidos	7		

Tabla 87

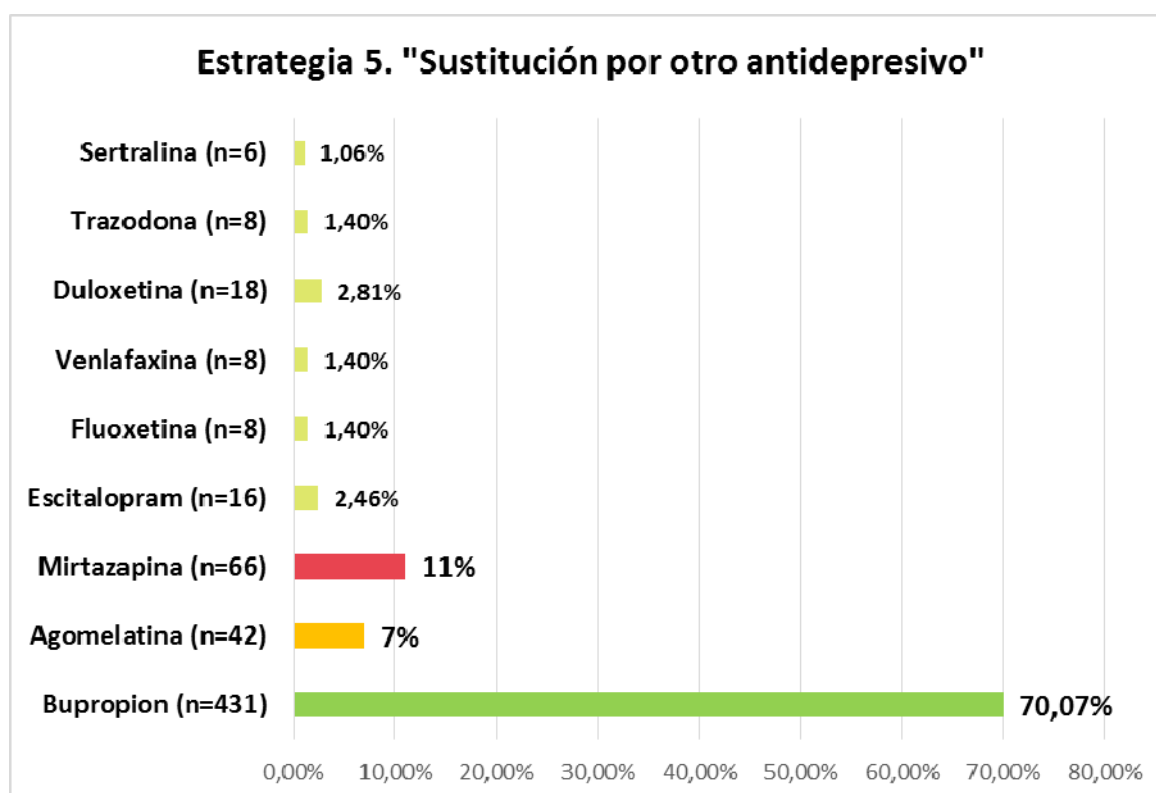


Gráfico 71

Dentro de los clínicos que optaron por la estrategia 5 de sustitución por otro antidepresivo, la mayoría (n=431) y con un porcentaje bien diferenciado (70%), optaron por cambio al antidepresivo bupropion. A continuación con un 11% (n=66) estaban los clínicos que optaron por la opción de la mirtazapina, y con un 7% (n=42) la agomelatina. Ya con porcentajes muy inferiores, estaban la duloxetina (n=18) 2,81%, escitalopram (n=16) 2,46%, trazodona (n=8) 1,40%, fluoxetina (n=8) 1,40%, venlafaxina (n=8) 1,40% y sertralina (n=6) 1,06%. **Gráfico 71.**

En cuanto al procedimiento de cambio de la sustitución por otro antidepresivo, la mayor parte de los clínicos que utilizaron esta estrategia, optaron por un cambio gradual el 62,09%, seguidos de cambio brusco en un 27,75% y como opción menos utilizada con un 10,16% estuvo la de procedimiento de lavado. **Gráfico 72.**

Procedimiento de cambio de antidepresivo

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Brusco	156	27,75	27,75
Gradual	349	62,09	89,84
Lavado	57	10,16	100,00
Total	562	100,0	
Perdidos	58		

Tabla 88

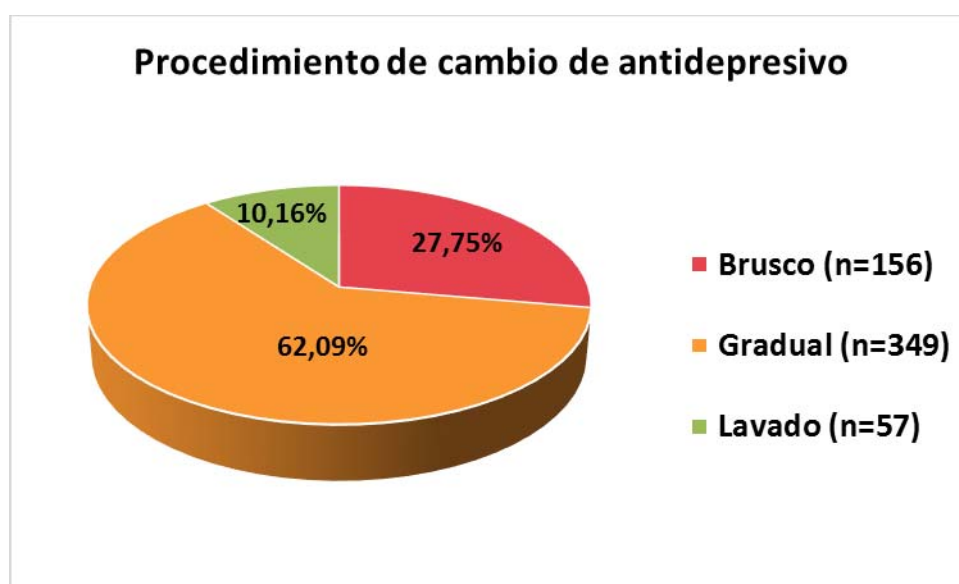


Gráfico 72

13.2 Estrategia 6. Adición de antídoto

Dentro del pequeño porcentaje que escogió la estrategia número 6 de añadir un antídoto (4,37% o N=79), las mayores elecciones resultaron para la mirtazapina (25,7%) y bupropion (25,7%), seguidos por el sildenafil en un 23%, tadalafilo en un 12,2%, vardenafilo en un 6,8% y ya en mínimos porcentajes agomelatina (2,7%) loracepam, cloracepato y trazodona (1,4%). **Tabla 89 y gráfico 73**

Estrategia 6. Adición de antídoto

	Especificar				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Vardenafil	5	0,2	6,8	6,8
	Sildenafil	17	0,8	23	29,7
	Tadalafilo	9	0,4	12,2	41,9
	Mirtazapina	19	0,9	25,7	67,6
	Bupropión	19	0,9	25,7	93,2
	Cloracepato	1	0	1,4	94,6
	Trazadona	1	0	1,4	95,9
	Lorazepam	1	0	1,4	97,3
	Agomelatina	2	0,1	2,7	100
	Total	74	3,4	100	
Perdidos	Sistema	2089	96,6		
Total		2163	100		

Tabla 89

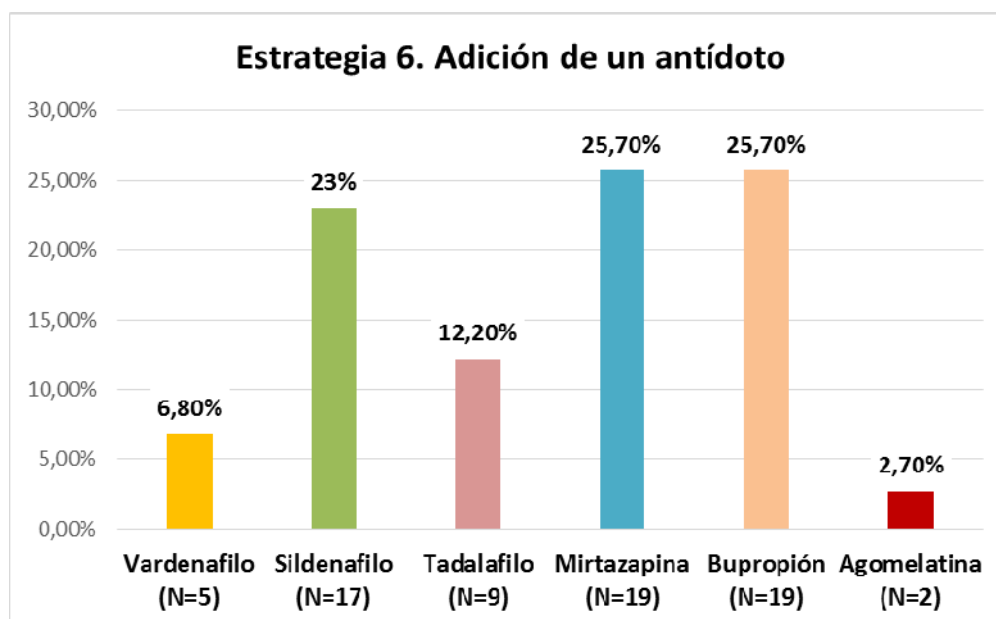


Gráfico 73.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

En los últimos años se han incrementado bastante las publicaciones relacionadas con las disfunciones sexuales secundarias a psicofármacos, entre ellas las publicaciones sobre antidepresivos.

Aunque los informes de las fichas médicas de los antidepresivos hacen referencia a una incidencia muy escasa de disfunción sexual (2-16%), la incidencia real casi siempre pasa inadvertida si no se realizan entrevistas dirigidas a explorar este efecto adverso.

El hecho de utilizar cuestionarios específicos empezó a poner de manifiesto que se detectaba un incremento en la disfunción sexual, al compararla con estimaciones iniciales obtenidas por comunicación espontánea (SALSEX Montejo AL, 2001, ASEX McGauey CA, 2001, CSFQ Clayton A, 2000).

Los datos iniciales sobre incidencia de DS obtenidos de forma retrospectiva presentaban grandes oscilaciones entre el 5% y el 75% dependiendo de la metodología de estudio.

A continuación iremos desglosando los resultados que obtuvimos en nuestro trabajo.

La edad media de nuestra muestra fue de 43 años y un IC del 95% (42,59- 43,55), siendo dos años mayor en los hombres (44 años) que en las mujeres (42 años) ($p < 0,05$). Resultados similares a la edad media donde el género masculino tenía más edad que el femenino se obtuvieron en estudios previos (Montejo AL, 2001, Bonierbale M 2003)

La mayor parte de la muestra se encontraba comprendida entre los 30 y 50 años de edad (58,1%), y a continuación en los mayores de 50 años (27%). Fue en los hombres donde había un 10% más de mayores de 50 años, mientras que en menores de 50 años fue predominantemente femenina. Luego en nuestra muestra el sexo masculino fue ligeramente de mayor edad que el femenino. En los que presentaron DS, también era mayor el porcentaje de hombres en los mayores de 50 años.

En cuanto al género, la muestra fue mayoritariamente femenina, donde un 42% pertenecía al género masculino (N: 887), mientras que un 58% de la muestra pertenecía al género femenino (N: 1225). Este hecho puede explicarse extrapolando los datos a la población general habitual que toma antidepresivos. No obstante, nuestra proporción femenina- masculina fue menor de 6:4. Luego en nuestra muestra hay más varones que en

la proporción de la población habitual que toma antidepresivos, donde las proporciones femeninas- masculinas suelen ser del doble en las mujeres respecto a los hombres.

La mayoría de los pacientes que habitualmente toman antidepresivos son generalmente más mujeres, debiéndose en gran parte a que la prevalencia de la depresión en las mujeres es el doble que en los hombres.

La explicación de una mayor proporción masculina en nuestra muestra general se puede explicar porque generalmente los varones comunican más los problemas sexuales que las mujeres que son más reacias a comunicar estos efectos secundarios y por lo tanto es más fácil obtener estos datos.

En estudios anteriores realizados, la muestra estaba también constituida por más mujeres que hombres. (Montejo AL 2001, Clayton A 2007, Bonierbale M 2003)

En la distribución por edades de los principales grupos de antidepresivos ISRS (42,29 años), duales (45,67 años), no serotoninérgicos (48 años), y tricíclicos (51 años), se observa cómo el grupo de antidepresivos no serotoninérgicos y tricíclicos tenían una edad media mayor.

La mayor parte de la muestra presentaba un estado “moderadamente enfermo” (29 %), seguido de un 28,1% “ligeramente enfermo”. Un 8,5 % estaban “notablemente enfermos”, un 16,4% “en el límite de la enfermedad” y 16% “normal no está enfermo”. Tan sólo 1,6 % representaba a los “gravemente y extremadamente enfermos”, es decir que poca muestra representaba a los más extremos más graves en cuanto al estado clínico se refiere. Cerca de un 40% de la muestra estaba representada por los pacientes “moderadamente, notablemente y gravemente enfermos”, lo que nos hace pensar que no era una muestra libre de gravedad de enfermedad psiquiátrica. Esto puede explicar nuestros resultados de mayor incidencia de disfunción sexual encontrada con respecto a estudios previos. (Montejo AL 2001, Clayton A 2007, Bonierbale M 2003)

Varios son los estudios que han puesto de manifiesto cómo la gravedad de la enfermedad psiquiátrica ha influido en una mayor prevalencia de DS. (Montejo AL, 2011, Clayton A 2006).

Nuestro estudio es multicéntrico, naturalístico y observacional. Se trata de un estudio de práctica clínica habitual donde la muestra nos viene dada de forma no experimental, por lo que se puede entender que aparezca una mayor gravedad psiquiátrica, dado que no se ha intervenido en la elección de la misma, pero el hecho de que sea una muestra grande nos hace obtener una imagen más aproximada a la realidad.

Se encontró una relación entre la gravedad del trastorno psiquiátrico (determinada por la ICG) y la DS. De manera que la ICG fue significativamente mayor en los que presentaron disfunción sexual frente a los que no la presentaron ($p < 0,05$). Resultados también encontrados en estudios previos (Bonierbale M, 2003 y Montejo AL, 2001)

En cuanto a la gravedad de la enfermedad psiquiátrica (ICG) obtenida en los diferentes grupos de antidepresivos, se obtuvo una menor puntuación en los ISRS (3,2), seguidos de duales (3,4), a continuación los no serotoninérgicos (3,68) y por último los tricíclicos (3,81) ($P < 0,00$). Estos resultados nos demuestran que aunque el estado clínico influyó, no fue determinante en los resultados de DS, dado que los no serotoninérgicos fueron con diferencia los que menos disfunción sexual demostraron.

Al comparar la gravedad psiquiátrica entre ISRS y duales, se obtuvieron diferencias significativas de manera que la gravedad fue mayor en los antidepresivos duales ($P < 0,00$) y el riesgo añadido a presentar mayor gravedad psiquiátrica en duales fue el doble que en ISRS ($OR = 2,21$)

En nuestra muestra se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que tuvieran pautado tratamiento con antidepresivos durante al menos dos meses, sin disfunción sexual previa a la toma del tratamiento y que tuvieran antidepresivos como tratamiento exclusivo, permitiéndose benzodiacepinas concomitantes a dosis bajas.

Otros autores incluyeron también como objeto de muestra de estudio a pacientes que tomaran antidepresivos sin disfunción sexual previa, (excluyendo así a los que los presentaran consumo de sustancias o de otros tratamientos, enfermedades médicas que pudieran estar interviniendo en la disfunción sexual, o la toma de antidepresivos durante pocos días al mes). (Serreti A 2009, Montejo AL 2001),

Por el contrario autores como Bonierbale, Williams y Clayton en la muestra a estudio, incluían sólo pacientes deprimidos que tomaran tratamientos antidepresivos y también sin disfunción sexual previa (Bonierbale M 2003, Williams VS 2006, Clayton A

2002). En otro estudio se incluyeron exclusivamente pacientes deprimidos que estuvieran casados con tratamiento durante al menos un mes de duración (Kyoung-Uk Lee 2010).

En este trabajo se decidió incluir sólo pacientes cuya disfunción sexual hubiera surgido después de iniciar el tratamiento antidepresivo, de manera que así se pudiera estimar una mejor discriminación del efecto causado por el tratamiento. Por lo tanto se incluyeron pacientes que podían cumplir criterios de depresión como tal, o de otras patologías DSM IV, que estuvieran tomando antidepresivos durante al menos dos meses mínimos y con función sexual previa conservada.

En cuanto a los diagnósticos más frecuentes de la muestra, de acuerdo a los criterios DSM-IV-TR, fueron los trastornos del estado de ánimo los más presentes, representando un 54% de la muestra, de los cuales el trastorno depresivo mayor único fue el más predominante (29,7%), seguidos del trastorno depresivo mayor recurrente (12,8 %), y diagnóstico de distimia (11,8 %). Los trastornos adaptativos (11,9 %) también formaban un porcentaje considerable. En el sexo femenino los trastornos afectivos fueron ligeramente más predominantes que en el sexo masculino (58,1% y 52,7%), como cabía esperar. Los diagnósticos encontrados son extrapolables a los diagnósticos que presentan la mayor parte de la población general con prescripción de antidepresivos. Estos resultados son similares a los obtenidos por Montejo AL, en el estudio de 1022 pacientes de 2001 y al estudio del año 96 con 344 pacientes; donde en ambos fue el trastorno depresivo mayor el diagnóstico más predominante con diferencia, seguido también por distimia y a continuación trastorno de pánico.

La mayor parte de la muestra presentaba tratamiento con ISRS (62,23%), siendo el escitalopram el antidepresivo más pautado de toda la muestra (N= 563). Les seguía un 26,23 % que tenían pautado antidepresivos duales, como segundo grupo de antidepresivos más frecuente. A continuación el 9,80% presentaban antidepresivos no serotoninérgicos, seguidos por un 2,4% con antidepresivos tricíclicos. Analizando frecuencias por fármacos, el escitalopram suponía un 26,40 % de la muestra, seguido de paroxetina con un 16,50 %. El tercer antidepresivo más pautado fue la venlafaxina, con un 15,5 %, seguido de la duloxetina en un 11,40 %. A continuación la fluoxetina con un porcentaje del 7,10 %, sertralina con un 6,80 %, citalopram en un 5,10 %, bupropion en un 4,40 %, mirtazapina en un 3,10 %, agomelatina en un 2 %, seguida de fluvoxamina en un 1,10 % y en último lugar clomipramina en un 1 %.

En resultados de estudio de Montejó de 2001 los ISRS fueron también los antidepresivos más frecuentes, donde concretamente la fluoxetina y paroxetina resultaron los más pautados. En dichos resultados el escitalopram no aparece como tratamiento pautado debido a su posterior comienzo de comercialización. Nuestros resultados son extrapolables y concuerdan con la frecuencia actual de pauta de antidepresivos en población general donde actualmente son los ISRS los antidepresivos más pautados y generalmente de primera línea.

En cuanto a las dosis medias presentadas en los antidepresivos, concretamente las dosis medias de los ISRS; fluoxetina (28,68 mg), paroxetina (24,33 mg), fluvoxamina (143mg) y sertralina (109 mg), al compararlos con dosis medias del estudio de Montejó del 97, aparecen dosis medias muy similares (fluoxetina; 22,76, paroxetina:23,30, fluvoxamina:114,3, sertralina:89,4 mg). Con respecto al estudio del año 2001 de Montejó y cols, podemos comparar sus dosis medias de mirtazapina: 37,7mg, citalopram 28,7 mg y venlafaxina 159,5mg, con las nuestras; mirtazapina: 30,30mg, citalopram: 27,29 mg y venlafaxina: 175,78 mg. También muy similares donde ligeramente la media de dosis de la venlafaxina ha sido 15 mg mayor en nuestro caso.

Luego las dosis medias de los antidepresivos se han mantenido prácticamente invariables.

La mayor parte de la muestra presentaba pautadas benzodiacepinas (58%), asociadas a su tratamiento antidepresivo, frente a un 42% que no las presentaban. Estos datos vuelven a demostrar que nuestra muestra es representativa de la población habitual que suele presentar estos tratamientos generalmente asociados a los antidepresivos.

El sexo fue independiente de la pauta o no de las benzodiacepinas. ($p < 0,05$). En cuanto a la distribución de benzodiacepinas por edades, sí se encontraron diferencias significativas, de manera que a mayor edad, la probabilidad de presentar benzodiacepinas era significativamente mayor, apareciendo en los mayores de 50 años la mayor frecuencia. ($p < 0,01$).

El hecho de permitir las dentro de los criterios de inclusión se debe a que en la población general es muy habitual esta pauta concomitante en los cuadros psiquiátricos para mejorar el insomnio o ansiedad inicial, y que, en muchos casos se mantienen a largo plazo o de forma crónica.

En nuestro estudio apareció un 10% más de frecuencia de DS asociada a la presencia de benzodiazepinas. Se obtuvo una diferencia significativa entre los que presentaron DS con y sin pauta de benzodiazepinas ($p < 0,00$). Concretamente se encontró un riesgo 1,82 veces mayor de presentar DS en aquellos que tenían prescritas benzodiazepinas. La asociación de benzodiazepinas al tratamiento empeoraba la DS en todos y cada uno de los ítems ($p < 0,00$). En el deseo sexual, la alteración en este ítem obtuvo una OR de 1,47, en el retraso del orgasmo la OR fue de 1,41. En la ausencia de orgasmo o de eyaculación la OR fue de 1,31 y en alteración de la excitación de 1,3. Luego en todas las fases de la función sexual, la probabilidad de riesgo añadido de empeorar la función sexual se encontró asociada a la presencia de benzodiazepinas.

Según diversos estudios revisados por Sáiz y Zábala, las benzodiazepinas pueden producir disminución de la libido, dificultades en la erección, trastornos en la eyaculación y anorgasmia. No encontraron referencias al mecanismo de acción responsable de estos efectos colaterales. (Sáiz J, 2000)

Se sabe que estas sustancias tienen un efecto depresor del sistema nervioso central, sin efecto específico sobre los centros sexuales (Rejasse S, 1985) y este efecto podría favorecer una disminución de la libido. La acción a nivel central parece ser también la explicación más plausible para la explicación de la disfunción eréctil. Las benzodiazepinas son además, relajantes musculares, lo que, a su vez, podría interferir con la eyaculación (Goldstein I, 1983). No obstante, todo hay que tomarlo con precaución ya que la mayoría de los datos proceden de informes casuísticos, y no existen estudios controlados. Incluso se han notificado resultados contradictorios en los mismos estudios, lo cual puede explicarse por las DS psicógenas en las que la ansiedad es un componente importante, donde en estos casos el tratamiento ansiolítico resultaría beneficioso. (Kaplan HS, 1988)

El cuestionario PRSexDQ (Psychotropic-Related Sexual Dysfunction) posteriormente también llamado cuestionario SALSEX, se administró a 2163 pacientes que fue la muestra inicial total por intención de estudio.

Este cuestionario ha demostrado tener una fiabilidad y propiedades psicométricas adecuadas (Montejo AL, 2000). Así como una alta sensibilidad para detectar disfunción sexual.

Se ha detectado un aumento significativo en la incidencia de DS cuando los clínicos preguntan directamente con cuestionario específico frente a la comunicación espontánea, en nuestro caso se hubiera detectado un 40 % sin el cuestionario. De hecho, la incidencia

de DS real encontrada al usar el cuestionario específico PRSEXDQ-SALSEX (Montejo AL, 1996) fue del 79,2%. Es decir el doble de la inicialmente estimada.

Se encontraron variaciones del 14 % por comunicación espontánea al 58,14% con cuestionario en estudio de Montejo del 97, o del 20,2% al 59,1% en estudio de Montejo de 2001 en 1022 pacientes. En estudio francés Elixir el 35 % lo refirieron espontáneamente frente al 69% con cuestionario específico ASEX (Bonierbale 2003)

En otros trabajo de un grupo americano liderado por A. Clayton de la Universidad de Virginia, (Clayton A 2002) obtuvieron un 37% de DS total con el cuestionario CSFQ.

Utilizando la escala ASEX encontramos el estudio americano con prevalencia de DS: 37% y del 69% en estudio francés Elixir (Mc Gahuey CA 2000 y Bonierbale M, 2003). La discrepancia de los resultados donde las tasas son bastante menores en el estudio previo americano pueden deberse al hecho de que en el estudio francés se aplicó la escala ASEX sólo a pacientes con un problema sexual identificado previamente en entrevista con el médico; concluyen por lo tanto, que probablemente sobre-estimaron la gravedad de la disfunción sexual en la población general de pacientes deprimidos.

Es importante destacar la opción que posee el cuestionario Salsex de poder marcar en la primera pregunta (A) si el paciente previamente no presentaba disfunción sexual antes de la toma del tratamiento, así como de dejar constancia con la segunda pregunta (B) del cuestionario si la presencia de efectos secundarios de disfunción sexual se han referido de forma espontánea por el paciente o no. Esto último es algo exclusivo de este cuestionario, ya que ninguno de los cuestionarios existentes y habituales en la práctica, tienen esta opción.

Nuestro cuestionario ha demostrado ser más sensible a la detección de disfunción sexual, por lo que se obtienen mayores frecuencias de DS que con la aplicación de otros test existentes para detectar este problema (ASEX, CSFQ...etc.), lo que puede explicarse por los puntos de corte más altos que se establecen en esos cuestionarios, junto con la posibilidad de que influya que el cuestionario SALSEX es heteroaplicado a diferencia de otros cuestionarios que son autoaplicados.

El entrevistador por lo tanto debe dirigir las preguntas al paciente directamente, de manera que se asegura una mayor comprensión de lo que se pregunta, sin dar lugar a confusión. Por lo tanto los resultados son más fiables que los cuestionarios autoaplicados, donde es más difícil cerciorarse de que los conceptos son claramente entendidos.

El cuestionario Salsex además discrimina la etiología de la DS como derivada del tratamiento con psicofármacos, hecho que por ejemplo con escala SEX FX, no se puede determinar si la DS se debe a la propia enfermedad o al efecto del tratamiento. (Kennedy SH, 2006)

Se realizó una recodificación de la variable principal para hacerla más adaptada a la realidad, dada la alta sensibilidad inicial detectada (87%), y la incidencia de DS global encontrada en nuestro estudio fue finalmente del 79,2%, al usar el cuestionario específico PRSEXDQ-SALSEX (Montejo AL, 1996).

Un 20,80% de nuestra muestra no presentó disfunción sexual. Dentro del 79,20 % de la muestra que sí la presentaron, el 14,79% presentaron una disfunción sexual leve, el 40,13% moderada, y el 24,3% grave. Es decir un 64,40 % de la muestra, presentaron disfunción sexual de grado moderado- grave. Frente al restante leve o sin DS.

En resultados obtenidos en estudio del año 2001 de Montejo y cols se obtuvieron resultados del 59%. En el meta-análisis de Serreti del 2009, sitúan tasas de DS de 25,8% al 80% de los pacientes.

La prevalencia de DS mostrada en estudio de 4534 mujeres y 1763 hombres en US fue de 37%, con rangos desde 22 al 43 % entre los antidepresivos. (Clayton A, 2002)

Los resultados de prevalencia de DS global más similares a los nuestros fueron los obtenidos en el estudio Elixir del año 2003 (Bonierbale M, 2003) con un total de muestra de 4557 pacientes donde la prevalencia de DS fue de 69 % tras utilizar el cuestionario específico ASEX, concretamente del 71% a la asociada directamente a los tratamientos antidepresivos.

Nuestros resultados de incidencia de DS global son más altos que los obtenidos en otros estudios con series largas de tratamientos antidepresivos. Esta mayor frecuencia la asociamos a la sensibilidad del cuestionario y al hecho de que la muestra presentara probablemente una mayor gravedad de enfermedad psiquiátrica.

Las mayores frecuencias de disfunción sexual moderada-intensa en nuestro estudio, se obtuvieron en el grupo de ISRS, en los antidepresivos duales; venlafaxina y duloxetina, así como con el antidepresivo tricíclico clomipramina.

Exponemos a continuación disfunciones moderadas- intensas debido a que consideramos esos porcentajes como el objeto real de estudio, debido a que en la disfunción leve la tolerabilidad fue siempre buena.

Concretamente en los ISRS de mayor a menor DS; fluvoxamina (N=24) de 75%, citalopram (N=109) 69,70%, fluoxetina (N=162) 69,10%, paroxetina(N=146) 68,20%, escitalopram (N=563) 63,40% y sertralina (N=146) 62,30%. En duloxetina (N=21) 76,20% y venlafaxina (N=321) 74,80. Dentro de los tricíclicos fue la clomipramina la presentada con mayor tamaño muestral (N=21) aunque de todas formas pequeño, y se asoció a una DS 76,20%. En estudios previos se detecta una incidencia media de DS secundaria a antidepresivos ISRS superior al 50% siempre que se tratase de pacientes sexualmente activos (Montejo AL, 2001; Fava M, 2002) y de más del 80% de DS secundaria a ISRS se obtuvo en voluntarios sanos (Montejo AL, 2010).

Menores disfunciones asociadas encontramos con antidepresivos de perfil no serotoninérgico como mirtazapina (N=66) 30,30%, bupropion (N=93) 26,90% y agomelatina (N=42) 16,70% (éstos por orden de mayor a menor disfunción)

El primer estudio realizado en nuestro país que incluía la serie más larga, fue el realizado por el grupo de trabajo para el estudio de disfunciones sexuales coordinado por el Dr. Montejo, que incluye una muestra de más de 1000 pacientes en tratamiento antidepresivo publicado en el año 2001. En este estudio se comprueba la detección de mayores tasas de disfunción sexual con los antidepresivos ISRS, entre ellos el citalopram, la paroxetina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina, y venlafaxina, mientras que los que se asociaron con tasas más bajas de disfunción sexual fueron mirtazapina, nefazodona, amineptina y moclobemida. Concretamente incidencias de DS que van desde más del 60 % para ISRS como paroxetina o citalopram a cifras menores del 10 % para fármacos como moclobemida o nefazodona. (Montejo AL, 20001)

En el metaanálisis de Serreti del año 2009 se asociaron tasas altas de disfunción sexual con fármacos en orden decreciente de impacto, como: sertralina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, imipramina, fenelzina, duloxetina, escitalopram, y fluvoxamina. Por otro lado, bupropion, mirtazapina, moclobemida y nefazodona, mostraban también bajos porcentajes de DS que eran comparables o inferiores a placebo. (Serreti A, 2009)

Resultados del grupo de estudio americano (A. Clayton, 2002), también encontraron que antidepresivos como nefazodona y bupropion, asociaron bajas tasas de disfunción sexual, concretamente prevalencia inferior al 10% para el bupropion, mientras que ISRS (citalopram, sertralina, paroxetina y fluoxetina) junto con venlafaxina y mirtazapina se asociaron con tasas de disfunción entre el 36 y 43%.

En nuestra comparación de los principales grupos de antidepresivos mediante la puntuación media total de DS con la escala Salsex, fueron el grupo de los antidepresivos no serotoninérgicos los que obtuvieron menor puntuación estadísticamente significativa de disfunción sexual (3,28) con respecto al resto de grupos de antidepresivos. (ISRS=6,97, duales=7,98 y tricíclicos=7,6) ($p<0,05$)

La comparación del grupo de antidepresivos ISRS con grupo de antidepresivos duales, obtuvo menor puntuación de DS significativa con resultados ligeramente inferiores para ISRS. ($p<0,05$).

En los antidepresivos de acción dual: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN); por el equilibrio entre la serotonina y noradrenalina, cabría esperar una menor presencia de efectos sexuales adversos. Aunque el papel de la noradrenalina está poco claro, la actividad noradrenérgica parece relacionarse con el mantenimiento del comportamiento sexual, estimulando la excitación sexual y la vasocongestión. (Clayton A, 2003)

No obstante, tanto la venlafaxina como la duloxetina se han asociado muy frecuentemente a efectos secundarios de la esfera sexual. (Kennedy SH, 2008 y 2009).

En las comparaciones intragrupo (comparando las puntuaciones medias totales de escala Salsex), es decir, entre los que tienen mismo mecanismo de acción, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los antidepresivos en ninguno de los grupos (ISRS, duales, no serotoninérgicos y tricíclicos) .

En estudios previos se refiere que aunque se trata de un efecto secundario común a todos los ISRS, la paroxetina presentó las mayores tasas de DS, debido a varios factores entre los que destacan su potencia serotoninérgica, su efecto sobre el incremento de prolactina y la inhibición del óxido nítrico , así como un mayor efecto anticolinérgico (Edwards J, 1999, Montejo AL, 2001). Montejo y cols en 2001, encontraron mayores tasas de disfunción eréctil en hombres y disminución de lubricación en mujeres con la paroxetina al compararla con otros antidepresivos. También en ese trabajo se encontró una

menor incidencia de DS asociada a fluoxetina con respecto a otro ISRS. (cuyo resultado se asoció a un cierto bloqueo de actividad del receptor postsináptico 5HT_{2A}).

En el estudio americano de Clayton del 2002 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la disfunción sexual entre los ISRS, tanto en la población general objeto de estudio o en el subgrupo estudiado sin otras probables causas de disfunción sexual influyentes.

En nuestros resultados el grupo de antidepresivos que tuvo mayor tendencia a la significación en la comparación entre las medias de DS de los antidepresivos, fue el de los no serotoninérgicos, donde el p valor fue de 0'06, con resultados más favorables para agomelatina (puntuación media Salsex= 2,38), seguido de bupropion (3,22) y mirtazapina (3,48). No obstante sin llegar a la significación estadística.

Para estudiar la probabilidad de poder presentar mayor o menor riesgo de disfunción sexual, se obtuvieron Odds ratio ajustadas, y se compararon los antidepresivos más frecuentes en la muestra con la agomelatina, debido a las menores tasas de afectación sexual encontradas con dicho antidepresivo. En orden de mayor a menor riesgo de poder provocar disfunción sexual se encontraron los antidepresivos duales: venlafaxina y duloxetina; ambos con una OR de 2,88; es decir, casi tres veces más riesgo de provocar disfunción sexual que en los que tomaron agomelatina. Les siguió fluvoxamina con Odds ratio de 2,85, después clomipramina con valor de 2,68, paroxetina; 2,65, fluoxetina: 2,60, escitalopram: 2,38, sertralina: 2,33, con resultados significativos. Con menores Odds Ratio; estaban la mirtazapina: 0,94 y bupropion: 0,61, pero sin encontrarse significación estadística en estos resultados.

Las mayores tasas de DS asociada al tratamiento se encontraron por lo tanto con ISRS, antidepresivos duales, y antidepresivo tricíclico clomipramina. Lo que también se ha reflejado en literatura previa. (Sgraves RT, 92, Montejo AL, 2001).

El hecho de comparar las tasas de disfunción sexual entre antidepresivos duales y los ISRS, se ha puesto de manifiesto en diversos estudios recientes. Uno de ellos es un estudio americano (Clayton A, 2006) donde se compara el efecto de la duloxetina con el escitalopram. En dicho estudio se comprobó que a pesar de que a corto plazo (4 semanas) se observó mayor incidencia de disfunción sexual con escitalopram comparado con duloxetina y placebo, a las doce semanas de tratamiento no hubo diferencias

estadísticamente significativas entre escitalopram y duloxetina. Y a los ocho meses fue ligeramente superior la disfunción sexual para el escitalopram (43,6 vs 33,3%). En dicho estudio se observó también que el trastorno depresivo mayor tuvo un impacto significativo en la mejoría sexual global.

Delgado y cols ponen de manifiesto también la menor incidencia de efectos de tipo sexual agudos o a corto plazo con duloxetina que con paroxetina (46 % vs 61%), pero dichas diferencias no se encontraron a largo plazo (no hubo diferencias significativas entre placebo, paroxetina y duloxetina) (Delgado P, 2005).

Dueñas y cols llevaron a cabo una comparación de la disfunción sexual asociada al tratamiento con ISRS y duloxetina, donde a los 6 meses las tasas de DS asociadas al tratamiento fueron comparables entre ISRS y duloxetina. (Dueñas H, 2011)

No obstante en el estudio de Montejo 2011; estudio a largo plazo (52 semanas) en pacientes que tomaban duloxetina, se relacionó más la DS al propio trastorno depresivo que a la utilización de este medicamento. (Montejo AL, 2011)

Kennedy y cols reflejaron una disminución en el deseo y en el retraso del orgasmo en aproximadamente 60% de los pacientes que toman venlafaxina, una tasa equivalente a la observada con ISRS. (Kennedy SH, 2009)

Por lo tanto parece que las tasas de disfunción sexual entre ISRS y antidepresivos duales pueden ser similares, si bien a corto plazo parece haberse encontrado menores incidencias con duloxetina concretamente, a mayor largo plazo la DS viene a ser comparable.

En nuestro estudio se obtuvieron altas tasas de disfunción sexual con ISRS y antidepresivos duales, pero como hemos referido, se obtuvo menor afectación en puntuación total de escala Salsex para ISRS ($p < 0,05$) y mayores Odds ratio en venlafaxina y duloxetina, con resultados significativos al compararlos con la agomelatina.

Luego se puede afirmar que obtuvimos peores resultados de DS para los antidepresivos duales al compararlos con ISRS. Más adelante observaremos cómo también en los diferentes ítems (disminución del deseo, retraso de orgasmo, anorgasmia y alteraciones de la excitación) fueron más desfavorables los resultados para duales que para ISRS.

A la hora de comparar las posibles variables que pudieron estar influyendo en las diferencias entre los ISRS y duales, hay que destacar que la edad y la ICG (gravedad de enfermedad) fueron mayores en los duales, hecho que podría influir en parte en los resultados obtenidos en la DS para estos antidepresivos.

Respecto a los antidepresivos tricíclicos, en la literatura existente se ha visto que son la clomipramina, amitriptilina y la doxepina los relacionados con mayor alteración de la función sexual. En sujetos con eyaculación precoz, la clomipramina incrementa la latencia de la eyaculación en aproximadamente 2-8 minutos (Haensel SM, 1996). La imipramina induce DS pero en menor nivel que la clomipramina; de hecho, el uso de imipramina se ha relacionado con la disminución del apetito o deseo sexual solamente, sin asociarse con otras DS. (Karp JF, 1994).

Nuestros resultados para antidepresivos tricíclicos diferentes a la clomipramina, no son valorables debido al pequeño tamaño muestral.

Diferentes estudios han evaluado positivamente los efectos de la mirtazapina sobre la función sexual. Provoca baja frecuencia de DS en pacientes deprimidos (Boyarsky BK, 1998), y por otra parte, mejora la función sexual previamente alterada en los pacientes depresivos (Boyarsky BK, 1999).

Sáiz y cols encontraron un descenso significativo en los problemas sexuales de 78 pacientes deprimidos que fueron tratados con mirtazapina, reduciéndose a la mitad los que mantenían disfunción sexual al final de los 6 meses de tratamiento (Sáiz J, 2000)

En un estudio después de un periodo de lavado de 4-14 días, la mirtazapina fue administrada durante 6 semanas a 6 hombres y 5 mujeres que descontinuaron el tratamiento con ISRS debido a DS, ninguno de ellos reportó síntomas de DS (Koutouvidis N, 1999).

El grupo español de Montejo y cols en el año 2002 encontraron en 55 pacientes que recibieron mirtazapina y fueron seguidos a lo largo de 6 meses, una mejoría significativa en las 5 dimensiones del cuestionario Salsex (libido, retaso de orgasmo, anorgasmia, disfunción eréctil/lubricación vaginal y aceptación de la disfunción). La mejoría se halló desde el primer mes. (Montejo AL, 2002)

La literatura coloca también al antidepresivo bupropion como uno de los que ha demostrado menor afectación sexual, incluso aumentando el deseo sexual por su acción como agonista dopaminérgico. En un estudio comparativo controlado con placebo, donde

456 pacientes fueron tratados con bupropion (150-400mg/día), fluoxetina (20-60 mg) o placebo durante ocho semanas, los pacientes tratados con fluoxetina experimentaron significativamente más trastornos sexuales ($p < 0,0001$) (Coleman CC, 2001).

Kennedy y cols en 2006 estudiaron las diferencias en función sexual en 141 sujetos deprimidos (68 mujeres y 73 hombres). En dicho estudio evaluaron en la línea de base, a las 2, 4, 6 y 8 semanas y se les administró bupropion (150 mg -300 mg) o paroxetina (20-40 mg /día), no hubo diferencias en las medidas de DS a lo largo del tiempo en las mujeres, sin embargo, los hombres que tomaron paroxetina sí reportaron peores resultados en DS las escalas que los que tomaron bupropion. (Kennedy SH, 2006)

Segraves y cols estudiaron 248 pacientes con trastorno depresivo mayor y fueron asignados aleatoriamente a tomar bupropion (100-300 mg) o sertralina (50-200 mg) durante 16 semanas. Se obtuvieron peores resultados sexuales con sertralina. Desarrollaron DS el 63% de hombres y 41% de las mujeres que tomaron sertralina comparados con bupropion (15 y 17% para hombres y mujeres respectivamente). 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. (Segraves RT, 2001)

Thase y cols en el 2005 reportaron que el bupropion se asoció a 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%) (Thase ME, 2005)

Otro estudio desarrollado por Thase y Clayton del 2006 donde comparaban a doble ciego bupropion y venlafaxina utilizando el cuestionario CSFQ, también obtuvo una ventaja significativa para el bupropion en todas las mediciones de la función sexual después de 2 semanas en hombres y 5 semanas en mujeres. (Thase ME, 2006)

Brigit Abler y cols en estudio reciente de 2011, examinaron hombres sanos bajo resonancia magnética funcional cerebral mientras veían clips de estimulación erótica tras tomar 20 mg de paroxetina, 150 mg de bupropion y placebo durante 7 días cada uno, con posteriores fases de lavado. Se sugiere la mejora de la transmisión dopaminérgica obtenida con el bupropion, como posible tratamiento complementario para contrarrestar los efectos secundarios de los antidepresivos ISRS en el funcionamiento sexual y por lo tanto una mejora de la adherencia y éxito terapéutico. (Brigit Abler, 2011).

Los estudios revisados confirman también buena la aceptación sexual de agomelatina, que parece ser comparable a la de placebo. Esto se relaciona con su antagonismo 5HT_{2c} y agonismo melatoninérgico. Este antidepresivo fue comparado con paroxetina, en voluntarios sanos, demostrando significativamente menor DS usando el cuestionario Salsex con agomelatina (22,7 % con 25 mg y 4,8% con 50 mg de agomelatina, vs 85,7% con paroxetina a 20 mg y el 8,7% con placebo) ($p < 0.0001$) Los porcentajes de DS moderada a severa fueron de 4,5% con agomelatina, 61,9% con paroxetina y 0% con placebo. (Montejo AL, 2010)

Kennedy en el 2008 compara los efectos sexuales con agomelatina y venlafaxina durante 12 semanas, con menores tasas de DS con agomelatina 2,2% vs 8,6% con venlafaxina, con buena remisión de síntomas depresivos en ambos casos (Kennedy SH, 2008)

Es decir, son muchos los estudios que confirman los buenos resultados obtenidos en nuestro trabajo con antidepresivos como mirtazapina, bupropion y agomelatina, de perfil no serotoninérgico.

En cuanto a los ítems de la función sexual, fueron el descenso de deseo y retraso en consecución del orgasmo los dos ítems que se afectaron en mayor intensidad en todos los antidepresivos. La disfunción eréctil fue menos habitual que los dos ítems previos, y la anorgasmia o falta de eyaculación fue el menos afectado. Resultados concordantes a los encontrados por Montejo en el año 2001 donde fueron esos mismos dos ítems los más frecuentemente afectados. (Montejo AL, 2001)

En el estudio francés Elixir la disminución del deseo fue la fase más afectada tanto en pacientes tratados con antidepresivos, como en los no tratados. Lo que confirma que la disminución del deseo puede ser un ítem afectado también en la propia depresión. El retraso en el orgasmo fue mayor en tratados que en no tratados, siendo este ítem el único afectado significativamente en ISRS, SNRIs y tricíclicos. (Bonierbale M, 2003)

El hecho de que la “disminución del deseo sexual” sea la fase que se muestre más afectada por la gravedad de la propia depresión, es algo muy descrito ya previamente (Harrison WM, 1986 y Merino MJ, 1996). Se ha referido que en torno al 60% de los pacientes deprimidos pierden el interés por el sexo (Beck JC, 1986, Merino MJ, 1995). Pero antidepresivos tricíclicos, ISRS y venlafaxina, se han asociado previamente con clara disminución del deseo sexual (Segraves RT, 1992, Montejo AL, 2001).

Una de las causas que se asocian a la disminución del deseo por algunos antidepresivos, sería la disminución de la actividad dopaminérgica mesolímbica. El sistema mesolímbico se ha relacionado con un papel importante en el interés sexual, y la dopamina es el neurotransmisor requerido para el mantenimiento del interés sexual en esta área. (Segraves RT 89, Baldessarini RJ 1990). Los antidepresivos con mayor bloqueo de la recaptación de serotonina como son los ISRS, venlafaxina y clomipramina, se han relacionado con esta reducción de dopamina en el sistema mesolímbico a través del bloqueo de receptores 5HT₂ (Baldessarini RJ, 1990, Meltzer HY, 79), lo que sugiere un posible mecanismo de acción en la disfunción del deseo.

En nuestro trabajo se pudo observar en la comparación por grupos de antidepresivos, cómo los antidepresivos duales eran los que más afectaban a la disminución del deseo (66,90%), seguidos por antidepresivos tricíclicos (63,33%), ISRS (56,54%) y con menores frecuencias en último lugar los no serotoninérgicos (25,94%) ($p < 0,001$)

El ítem “retraso en el orgasmo o eyaculación” fue el segundo más frecuente, ítem que no se asocia como síntoma de la depresión y estaría relacionado con un aumento del tono serotoninérgico a nivel hipotalámico. En nuestro trabajo, son destacables las mayores tasas del retraso en los antidepresivos; clomipramina, fluvoxamina, duloxetina, venlafaxina y paroxetina (66,70%, 66,70%, 66%, 65,70% y 64,50% respectivamente)

En estudios previos también se observa que entre el 30 y 50% de los pacientes que reciben algún ISRS presentan alterada su respuesta orgásmica (Hsu J, 1995), y para Modell y cols retrasos de más de un 70% si el orgasmo se produce, siendo en un 42% de los casos menos intenso y de menor duración. (Modell JG, 1997)

En nuestros resultados, en este ítem, las diferencias encontradas en la comparación de frecuencias de los grupos de antidepresivos (ISRS, duales y no serotoninérgicos), no resultaron significativas.

A pesar de que la “anorgasmia” fue el ítem menos afectado en nuestra muestra, se obtuvieron frecuencias altas en este ítem en los antidepresivos clomipramina (52,40%), duloxetina (49,20%), paroxetina (47,40%) y venlafaxina (46,40%). Hsu en 1995 refiere que el 96% de los pacientes que recibían clomipramina presentaban disfunción orgásmica a dosis de 25 mg y el 70% completa anorgasmia si se superaban los 150 mg por día. (Hsu J, 1995)

En la comparación en la anorgasmia entre frecuencias de los grupos de antidepressivos, se obtuvieron peores resultados en tricíclicos (53,33%), seguidos de duales (47,61%), posteriormente ISRS (41,08%) y con la tasa más baja de afectación los no serotoninérgicos (15,57%) ($p < 0,001$)

La disfunción del orgasmo parece estar relacionada con la disminución de los niveles de dopamina y noradrenalina provocada por la activación serotoninérgica también. (Pollack MH, 1992, Zajecka J, 1991, Crenshaw TL, 1996). Estos cambios provocan alteraciones de los sistemas simpático y parasimpático que tienen un importante papel en el orgasmo y la eyaculación (Bitran D, 1988, Pollack MH, 1992)

También se asociaron altas tasas en “problemas de erección y lubricación” con estos mismos antidepressivos: clomipramina (61,90%), venlafaxina (55,10%), fluvoxamina (54,20%), duloxetina (52,90%) y paroxetina (44,60%). La paroxetina se asocia a una inhibición potente de la óxido- nítrico-sintetasa y por lo tanto a una mayor reducción de óxido nítrico tanto in vivo como in vitro, que a nivel del endotelio vascular implicaría un riesgo de disfunción eréctil o problemas de lubricación añadidos (Finkel MS, 1996). Esto puede explicar que en estudio de Montejo se asociara a la paroxetina a una mayor disfunción eréctil al compararla con otros ISRS (Montejo AL, 2001), y con una tasa de hasta 64% de disfunción eréctil en otro estudio (Clayton A, 2002).

Resulta muy destacable y significativo cómo es en este ítem “problemas de erección o lubricación” en el que se diferencian con mayor afectación los antidepressivos tricíclicos (56,67%). Le siguen en frecuencia los duales (47,61%), posteriormente ISRS (42,16%) y en menor afectación los no serotoninérgicos (18,87%) ($P < 0,00$). En el resto de ítems no había tantas diferencias de frecuencias, pero es en ese ítem donde las diferencias son mayores en tricíclicos.

La noradrenalina interviene en el inicio y mantenimiento de la actividad sexual y su equilibrio con el sistema colinérgico es responsable de la capacidad de erección. Los fármacos con potente acción anticolinérgica y/o bloqueadora de los receptores alfa-1 (como algunos antidepressivos y antipsicóticos) alteran el proceso de excitación sexual. (Sorscher SM, 1986)

La disfunción en la excitación se puede explicar también por la reducción de los niveles de dopamina en el sistema mesolímbico relacionados con la potente inhibición de la recaptación de serotonina y con la inhibición de los reflejos periféricos espinales del

sistema simpático y parasimpático, que median la erección y engrosamiento clitoriano que son influenciados por varios neurotransmisores incluyendo la serotonina (Segraves RT, 1989, Bitran D, 1988, Polack MH, 1992). Además un papel en la alteración de la excitación se puede relacionar con la reducción de óxido nítrico, mediador en los cambios vasculares requerido para la erección. De hecho hay evidencia de la reducción del óxido nítrico por la paroxetina, como ya se comentó previamente (Edwards J, 1999, Montejo AL, 2001). No obstante, este empeoramiento producido en la actividad sexual por paroxetina y por otros ISRS ha sido utilizado como ventaja para su uso clínico en pacientes con una libido sexual excesiva, eyaculación rápida o en parafilias (Abouesh A, 1999, Waldinger MD, 1994, Zohar J, 1994).

Por lo tanto las tasas más bajas encontradas en nuestro trabajo en todos los ítems y concretamente afectando menos a la anorgasmia y a las dificultades en erección-lubricación, se asociaron con los antidepresivos no serotoninérgicos (mirtazapina, agomelatina y bupropion) en comparación con resto de grupos de antidepresivos ISRS, duales y tricíclicos ($p < 0,00$).

La agomelatina y el bupropion tuvieron bajas frecuencias de afectación en retraso y falta de orgasmo (respectivamente 11,90 % y 11,80 %), lo que puede explicarse por sus perfiles que carecen de acción sobre la serotonina. Ambos fármacos aumentan la liberación de dopamina y noradrenalina; el bupropion inhibiendo selectivamente la recaptación de estas aminas, y la agomelatina gracias a su antagonismo de los receptores 5HT_{2C} postsinápticos en neuronas gabaérgicas, lo que se relaciona con un aumento de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. (Gibert J, 2011).

En el metaanálisis de Serreti del 2009, no hubo diferencias importantes entre los fármacos, al considerar la DS total y la disfunción específica en las 3 fases de la respuesta sexual, es decir, todos los medicamentos asociados a la DS total fueron relacionados con una disfunción significativa en cada fase de la respuesta sexual; el deseo, excitación y orgasmo aunque en diferentes proporciones. (Serreti A, 2009)

No se encontraron diferencias significativas entre sexos al analizar la frecuencia de DS. ($p=0,20$). Al comparar las diferencias con la puntuación total de DS obtenida en escala Salsex, los hombres presentaron una disfunción media total de 6,75 puntos, mientras que las mujeres presentaron una media de 6,87 puntos, pero también sin resultados estadísticamente significativos ($p = 0,55$). Por lo tanto no se puede afirmar que el sexo fuera o no determinante en las diferencias en la frecuencia de DS. No obstante, sí se encontraron diferencias al analizar las diferentes intensidades de disfunción sexual, o analizando los ítems por sexos.

Concretamente en los ítems; disminución del deseo sexual y anorgasmia, se obtuvieron peores resultados en frecuencias en el grupo de las mujeres, comparadas con los hombres ($p<0,05$). Con una Odds ratio correspondiente de 1,42 y 1,38 respectivamente; es decir, la probabilidad de poder presentar disminución del deseo en las mujeres fue 1,42 veces mayor que en los hombres y la probabilidad de anorgasmia de 1,38 veces mayor que en los hombres.

Al comparar también por ítems las diferencias entre sexos teniendo en cuenta la diferente intensidad de DS (leve, moderada y grave), se obtuvieron intensidades mayores en las mujeres en todos los ítems ($p<0,05$). No obstante la DS fue el doble de peor tolerada por los hombres que por las mujeres (un 30,50 % en los hombres, frente a un 15,80 % en las mujeres) ($p<0,05$)

Montejo y cols, encontraron diferencias en las que los hombres experimentaron mayor disfunción sexual que las mujeres (62,4% frente al 56,9%). Si bien las mujeres mostraron mayor intensidad en la disminución de la libido, el orgasmo retardado y la anorgasmia, esto último concordante con nuestros resultados. (Montejo AL, 2001)

En los datos de Serreti, por el contrario, los hombres tenían tasas más altas de disfunciones de deseo y orgasmo comparados con las mujeres. Las mujeres parecían tener mayor disfunción en la excitación que los hombres. (Serreti A, 2009)

Nosotros obtuvimos diferencias significativas en el grupo de antidepresivos ISRS y en el grupo de los antidepresivos tricíclicos al comparar las diferencias entre mujeres y hombres. De manera que las mujeres que tomaron antidepresivos ISRS obtuvieron mayor disfunción sexual (la puntuación media de DS en la escala Salsex fue de 7,15) que los hombres (6,67) con estos tratamientos ($p<0,05$). Por el contrario se obtuvo mayor

disfunción sexual en hombres (puntuación media Salsex: 9,36) con antidepresivos tricíclicos que en las mujeres (5,53) ($p<0,05$). En el resto de grupos de antidepresivos no se obtuvieron diferencias de medias que fueran significativas.

Un total de 31 % de los pacientes toleraron bien la disfunción sexual, un 47% regular y un 22% la toleró mal. El 22% de nuestra muestra que toleró mal la DS asociada al tratamiento antidepresivo, estaba en riesgo de abandono del tratamiento antidepresivo.

Al analizar estos resultados por sexos, apareció una aceptación mala o inaceptable de la DS en un 30,50 % en los hombres, frente a un 15,80 % en las mujeres. Es decir en los hombres la mala tolerancia de DS fue del doble que en las mujeres. ($p<0,05$). Resultados similares a los obtenidos por Montejo y cols en el 2001, donde los varones toleraron peor la disfunción sexual que las mujeres. Concretamente en ese estudio al menos un tercio pensó en abandonar el tratamiento por ese motivo.

Esta mala aceptación de disfunción sexual en nuestro cuestionario se relaciona con riesgo de abandonar el tratamiento (ítem 5 del cuestionario), lo cual ha sido ya reflejado en estudios previos, pudiendo provocar una nueva recaída de la depresión (Roose SP 1999, Rothschild AJ 2000, Zajecka JM 2000). En una encuesta de 3.516 miembros de grupos de defensa de pacientes, la disfunción sexual fue citada entre los efectos secundarios más comunes (50,8%) que conducen a abandono del tratamiento. (Kessler R, 1998)

Diferentes estudios ponen de manifiesto que el abandono del tratamiento antidepresivo secundario a disfunción sexual llega a producirse en el 20-35% de los pacientes (Montejo AL, 2011; Clayton A, 2009). Nuestros resultados también concuerdan con el estudio Elixir del 2003 de Bonierbale, donde el 42% de los hombres y 15% de las mujeres discontinuaron el tratamiento antidepresivo debido a esos efectos sexuales adversos que éste les generó.

En referencia a esta mala tolerabilidad y afectación de la calidad de vida de los pacientes y de sus parejas, hay un estudio de Francia y Reino Unido, que recoge datos de 502 pacientes con toma de antidepresivos ISRS y SNRI, donde el 23,8% de pacientes franceses y 25,2% del Reino Unido, refirieron que percibían que sus parejas estaban insatisfechas con su vida sexual. (Williams VS, 2006)

Por el contrario, otros pacientes aceptan bien la disfunción sexual, tal es el caso de los eyaculadores precoces, que debido al retraso que aparece tras la toma del antidepresivo “normalizan” el tiempo eyaculatorio con el tratamiento. (Waldinger MD, 1994)

En cuanto a la dosis, al estudiar la correlación dosis y DS (medida con puntuación Salsex total) en la muestra general, fue en el sexo masculino donde se objetivó una mayor sensibilidad a presentar mayor DS a mayor dosis, dado que se encontró una correlación positiva baja (0,116) entre dosis y DS ($p < 0,001$). Por lo tanto en los hombres, a mayor dosis de antidepressivo, mayor riesgo de disfunción sexual global. En las mujeres no se obtuvieron diferencias significativas.

El grupo de antidepressivos duales fue el único grupo de antidepressivos donde se encontró una correlación positiva baja entre dosis y DS (correlación de 0,169) ($p < 0,00$). Es decir, a mayor dosis, mayor disfunción sexual. Sin que se observara esto en el resto de grupos de antidepressivos.

Estos datos sorprenden dado que a dosis bajas (75 mg) en la venlafaxina predomina su acción serotoninérgica, pero al incrementar la dosis (150 mg) se manifiesta ya más claramente la inhibición de la recaptación de noradrenalina, y a 225 mg se le suma la acción dopaminérgica, lo que podría mejorar esa alteración sexual serotoninérgica. La duloxetina tiene una proporción estable de inhibición de recaptación de serotonina y noradrenalina a todas las dosis administradas y la proporción de la inhibición es estable mientras que en la venlafaxina parece ser más dosis dependiente. A dosis altas ambos fármacos inhiben la recaptación de dopamina. Es decir, deben de existir mecanismos indirectos que actúen en la aparición de estos resultados.

En el estudio americano realizado por Clayton y cols en 2002, también se encontró como factor de riesgo el aumento de la dosis, de manera que pacientes que tomaban dosis diarias mayores, tenían estadísticamente mayores riesgos de desarrollo de disfunción sexual que aquellos que tomaban dosis menores. Los antidepressivos que mostraron una tendencia a relacionar este hecho de correlación dosis- disfunción fueron la paroxetina, venlafaxina, sertralina, citalopram y nefazodona; de manera que incrementos en dosis incrementaba la disfunción sexual. Esto no se observó con mirtazapina, bupropion y fluoxetina. (Clayton AH, 2002)

El 40 % de nuestra muestra refirió de forma espontánea la DS, frente al 60 % que no lo comunicó. La incidencia de DS real fue del 79,2% al usar el cuestionario específico PRSEXDQ-SALSEX. Es decir, tan sólo la mitad de los que realmente presentaron problemas sexuales lo comunicaron espontáneamente.

Estos resultados demuestran un aumento en la comunicación espontánea frente a estudios previos de Montejo y cols (14,2% en el año 1997, 20,2 % referido en estudio del 2001, y un 44,2% en el año 2010). Este hecho nos puede hacer pensar en una progresiva mejora en la comunicación. Aun así, todavía son resultados muy inferiores a los que debemos intentar llegar.

El cuestionario Salsex, a diferencia de otros cuestionarios utilizados para la detección de problemas sexuales, es el único que incorpora en uno de sus ítems la opción de poder reflejar si la comunicación de los problemas sexuales los verbaliza espontáneamente el paciente o estos son referidos tras la pregunta del médico.

El estudio Elixir del 2003 muestra resultados similares en la prevalencia de disfunción sexual que fue del 35% mediante comunicaciones espontáneas frente a 69% ante cuestionario específico. En este estudio realizado en Francia, donde se incluyeron un total de 4557 pacientes deprimidos con tratamiento, sin antecedentes previos de disfunción sexual, la información de la función sexual se recogió con el cuestionario específico ASEX. (Bonierbale M, 2003).

En nuestro estudio, de todos los que comunicaron la DS de forma espontánea, el 53,6% fueron hombres y el 46,4 % mujeres, luego se puede afirmar que la comunicación de la DS fue significativamente mayor en los hombres ($p < 0,05$). Esto también fue encontrado en estudio de Bonierbale y cols en 2003. Las mujeres son generalmente más reacias que los hombres a referir efectos secundarios sexuales, por lo que es especialmente importante preguntar a las mujeres sobre su función sexual antes de iniciar un tratamiento antidepressivo.

Encontramos una relación directamente proporcional entre edad y DS, de manera que a mayor edad mayor probabilidad de DS. Concretamente a edades por encima de los cincuenta años, existió mayor riesgo de puntuación media en la escala Salsex (mayor disfunción sexual) con resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Resultados similares se obtuvieron en estudios previos donde la probabilidad de disfunción sexual aumentaba cuando los pacientes eran mayores. (Montejo AL, 2001, Clayton A, 2002)

Concretamente en el estudio americano realizado por Clayton y cols en 2002, aquellos con edades por encima de 40 años o mayores (y con resultados estadísticamente significativos ente 50 y 59 años), presentaban mayores probabilidades de DS comparados

con grupo de referencia de edades entre 20 y 29 años. Mientras que edades de 18-19 años y grupo de 30 a 39 años, presentaron probabilidades más bajas de DS. (Clayton AH 2002)

En cuanto a relación entre la duración del tratamiento antidepresivo y la DS, encontramos una correlación pequeña negativa (-0,101) significativa ($p < 0,003$) en los hombres y positiva pequeña (0,088) significativa en las mujeres ($p < 0,003$).

De manera que en los hombres, una menor duración del tratamiento antidepresivo, asoció una mayor DS, y en las mujeres ocurrió lo contrario; a mayor tiempo de tratamiento, mayor DS. Estos resultados podrían explicarse porque los hombres probablemente abandonan antes el tratamiento antidepresivo ante la DS, debido a su peor aceptación, mientras que esto no ocurriría en el sexo femenino

En el estudio realizado por A. Clayton en 2002, la duración del tratamiento antidepresivo no predijo mayor riesgo de disfunción sexual y similar conclusión sacaron en estudio francés Elixir donde la prevalencia de la disfunción sexual parecía estar más relacionada con la duración del episodio depresivo que con la duración del tratamiento antidepresivo. (Bonierbale M, 2003)

Por el contrario, en resultados obtenidos por Montejo y cols, se halló una correlación positiva, donde a mayor duración del tratamiento antidepresivo, mayor incidencia de disfunción sexual. (Montejo AL, 2001)

Dentro de las estrategias terapéuticas que se eligieron en nuestro estudio: la opción más elegida por los clínicos de la muestra fue la de “Sustitución por otro antidepresivo con menor capacidad de provocar DS”, suponiendo un porcentaje de un 33,92 % de la muestra. A continuación y con escasa diferencia los clínicos optaron por la opción de “Esperar a la remisión espontánea” con un 33,21 % de porcentaje.

La tercera estrategia más utilizada fue “Disminuir la dosis del antidepresivo” (18,32%) seguida por “Interrupción de fin de semana” (6,8%). “Retirar el fármaco por completo”, y “Añadir un antídoto” resultaron las opciones menos elegidas (4,37%). En resultados del estudio del año 2001, la opción más elegida fue la de “Esperar a la remisión espontánea” (Montejo AL, 2001). En estudio Francés Elixir el 42% optaron también por esperar a la remisión espontánea, seguidos de un 39% en los que la estrategia fue la de cambiar por un antidepresivo diferente. Vacaciones de fin de semana y añadir un antídoto fueron raramente propuestos en ese estudio. (Bonierbale M, 2003)

Nuestros resultados por lo tanto demuestran que ha aumentado considerablemente la estrategia de optar por la “Sustitución por otro antidepresivo” probablemente con la intención de mejorar esa disfunción sexual secundaria.

La estrategia de esperar a la remisión espontánea ya se ha referido en estudios previos como estrategia ineficaz, debido a que sólo un 10 % de los pacientes referían una total remisión espontánea al cabo de 6 meses de tratamiento (Montejo AL, 1997).

En cuanto a la estrategia elegida en nuestra muestra por la “Sustitución por otro antidepresivo”, fue el antidepresivo bupropion el más elegido por los clínicos y con gran diferencia (70%). La segunda opción de sustitución fue la mirtazapina (11%) y le seguía la agomelatina (7%). En porcentajes ya muy inferiores aparecieron otros antidepresivos.

El procedimiento de cambio de antidepresivo se produjo generalmente de forma gradual (62,09%), seguido de un 27,75% que lo realizaron de forma brusca. Como opción menos elegida, estaba la opción de lavado en un 10,16%.

En lo referente a la adición de antídotos, el sildenafil (y por extensión vardenafil y tadalafil), ha demostrado su eficacia frente a placebo en la disfunción eréctil secundaria a psicofármacos (69%) y resulta muy bien tolerado (Cohen, A.J.1992, Norden MJ. 1994, Hollander, E. 1992, Fava M, 1998, Balon R, 1998, Nurnbreg HG, 2000, 2001 y 2003, Ginsberg DL, 2001) tanto en la disfunción eréctil psicógena como orgánica. Curiosamente la evidencia que demuestra la eficacia de la adición del sildenafil para la disfunción eréctil por antidepresivos, demuestra que es igual de eficaz para su uso en disfunción eréctil debida a otras causas (Fink HA, 2002). No parece útil sin embargo en el alivio del deseo sexual ni en los problemas de eyaculación/orgasmo.

En estudio muy reciente de Fooladi y cols, del 2014, se pone de manifiesto cómo la terapia con testosterona en parches, en mujeres con DS secundaria a tratamiento con ISRS y duales, mejoró la pérdida deseo sexual en estas mujeres. (Fooladi E, 2014)

La adición de fármacos como el bupropion y la mirtazapina también se ha estudiado como una alternativa a tener en cuenta dentro de las opciones posibles. Ozmenler y cols (2008) pusieron de manifiesto que la estrategia de añadir mirtazapina a tratamientos antidepresivos mejoraba la disfunción sexual. En su estudio, se añadieron 30 mg /día de mirtazapina (15 mg en primera semana) a pacientes con problemas de DS asociados a ISRS (25 mujeres y 8 hombres). La mitad de los pacientes no mostraron ningún problema de respuesta sexual después de 4 semanas de tratamiento. (Ozmenler NK, 2008). Ravindran y cols encuentran que la mirtazapina añadida a duloxetina mejoró también la DS secundaria a duloxetina (Ravindran LN, 2008).

Aparte de los estudios que demuestran la eficacia del cambio a tratamiento con bupropion, también se ha estudiado su uso como antídoto, pero en la actualidad no está clara si la adición de bupropion al tratamiento antidepresivo es beneficiosa.

En varios ensayos pequeños abiertos no controlados y en serie de casos, la adición de bupropion de liberación inmediata (75- 159 mg o 75 a 450 mg/día) de una a dos horas antes de la actividad sexual (Asthon AK, 1998 y Labbate LA, 1997), o de bupropion de liberación retardada (dosis de 150- 300 mg/día) (Clayton A, 2001 y Bodkin JA, 1997), reportaron mejorías en la disfunción sexual inducida por la inhibición de la recaptación de serotonina.

Fundamentalmente dos estudios han comparado el efecto de aumentar el tratamiento antidepresivo con bupropion o placebo (Clayton A, 2004, Masand PS, 2001).

Clayton y cols en 2004 utilizando el cuestionario CSFQ, encontraron que el bupropion favoreció la frecuencia del deseo. Sin embargo, Masand en 2001 en un estudio pequeño (N= 31) randomizado y controlado con placebo, con dosis más bajas de bupropion, no encontró diferencias significativas en el número de participantes que no alcanzaban un 50% de mejora en la escala ASEX al final del estudio. Puede ser posible que dosis más elevadas de bupropion sean beneficiosas.

Otro estudio encontró que el bupropion mejoraba la libido pero no la excitación o el orgasmo más que el placebo. (Clayton AH, 2000)

Por otro lado, Safarinejad en el 2010 encontró que la terapia adjunta de ISRS con bupropion dio lugar a una disminución de la DS medida por las escalas IIEF y ASEX en comparación con el uso de ISRS solamente. (Safarinejad MR, 2010)

La trazodona también se ha utilizado como terapia adjunta en casos de DS asociada a ISRS con buenos resultados. La combinación con ella mejoró de forma significativa todas las dimensiones medidas mediante la escala de disfunción sexual (Valeski-Weizman) con mejorías en la satisfacción sexual global y específicas en deseo, activación (arousal) y orgasmo. (Stryjer R, 2009)

Un metaanálisis de Fink AH del 2003 constató una efectividad significativa de trazodona en pacientes con disfunción eréctil psicógena, pero no en pacientes con disfunciones orgánicas o de etiología mixta. Concluyeron que trazodona incrementa su efectividad en este trastorno cuando se administra a dosis de 150-200 mg. (Fink AH, 2003)

En nuestro estudio, dentro del pequeño porcentaje que optó por la estrategia de adición de un antídoto (4,37%), las mayores elecciones resultaron para la mirtazapina (25,7%) y bupropion (25,7%), de manera que se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos en la literatura previa de la adición de estos fármacos de forma concomitante a otros tratamientos antidepressivos. Les siguió en frecuencia el sildenafil en un 23%, y en porcentajes inferiores el tadalafilo en un 12,2%, y vardenafilo en un 6,8%

El hecho de que en nuestros resultados hayamos obtenido como primera opción más elegida la “Sustitución por otro antidepressivo” (33,92%), seguido muy estrechamente de la opción “Esperar a la remisión espontánea” (3,20%), nos hace plantearnos la posible influencia que haya podido tener la literatura previa acerca de las opciones eficaces a la hora de que el clínico se decidiera por una u otra estrategia, y por lo tanto la probable mayor sensibilización o conciencia por parte del clínico de la importancia de este problema.

La opción que se considera más recomendable y que mayores evidencias científicas ha obtenido es la de comenzar con fármacos de baja incidencia de disfunción sexual. (Balon R, 2006, Boyarosky BK, 2000). La aparición de nuevos antidepressivos con bajo riesgo de provocar DS como agomelatina y bupropion, debe de ser sin duda de gran utilidad para el manejo de estos problemas.

Nuestro trabajo consta de una muestra muy amplia y heterogénea. No hemos dispuesto de una persona que comprobara que todos los datos fueran fieles por lo que es posible que un porcentaje que no podemos definir, tenga datos incompletos en algunos campos.

Los investigadores no se homogeneizaron a la hora de aplicar el cuestionario dado que no hubo una reunión de inicio, pero había unas instrucciones en el protocolo.

Es un estudio observacional, naturalístico, epidemiológico y de práctica clínica habitual donde la muestra nos viene dada de forma no experimental, pero al obtener una muestra grande, obtenemos una imagen más aproximada a la realidad.

La información obtenida sobre la decisión terapéutica que los médicos adoptaron tras la detección de disfunción sexual es tan solo descriptiva. Estos datos deberán ser tenidos en cuenta en fases posteriores a este estudio para la valoración de la efectividad de la intervención con diseños controlados diferentes a este estudio.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La disfunción sexual secundaria a los antidepresivos es un problema frecuente, subestimado por los clínicos, e infracomunicado por el paciente; alcanzando una frecuencia del 79% con el cuestionario específico PRSexDQ-SALSEX, que fue el doble de la comunicada espontáneamente (40,6%) y menos referida aún por las mujeres.
2. La DS iatrogénica varió entre los diferentes antidepresivos, siendo significativamente más frecuente en los fármacos serotoninérgicos (clomipramina, ISRS y duales) versus fármacos no serotoninérgicos (bupropion, mirtazapina y agomelatina) según puntuación total de escala SALSEX.
Se obtuvieron peores resultados en duales que en ISRS y no hubo diferencias intragrupo.
3. Las Odds ratio fueron significativas en los antidepresivos serotoninérgicos. Por orden de mayor a menor riesgo de provocar DS obtuvimos: venlafaxina (2,88), duloxetina (2,88), fluvoxamina (2,85), clomipramina (2,68), paroxetina (2,65), fluoxetina (2,60), escitalopram (2,38), sertralina (2,33), mirtazapina (0,94) y bupropion (0,61). No resultaron significativos entre el grupo de los no serotoninérgicos (mirtazapina, bupropion y agomelatina).
4. Se encontraron algunas diferencias de género, siendo la DS significativamente más intensa en las mujeres en todos los ítems. (Disminución del deseo, retraso del orgasmo, anorgasmia y alteración en la excitación sexual).
5. La tolerabilidad de la DS, determinada por el ítem 5 del cuestionario Salsex, fue mala o inaceptable en el 22% de la muestra, (30% en hombres vs 15% en mujeres), grupo que orienta hacia el posible abandono del tratamiento. Esta mala aceptación de la DS, fue independiente de la edad de la muestra.

6. Hallamos una relación directamente proporcional entre edad y DS, en la que a mayor edad de la muestra, mayor fue la frecuencia y la intensidad de la DS. Se encontró también que a mayor edad, mayor pauta de uso de benzodiazepinas.
7. Existió una relación significativa entre la gravedad de la enfermedad psiquiátrica, medida con escala ICG y la frecuencia de disfunción sexual. Se obtuvo una mayor gravedad de enfermedad significativa en los antidepresivos duales en comparación con los ISRS.
8. El empleo de benzodiazepinas incrementó la frecuencia de DS de manera significativa en todos los ítems. (Disminución del deseo sexual, retraso del orgasmo, anorgasmia y excitación).
9. Una menor duración del tratamiento antidepresivo, se asoció con una mayor DS en los hombres, contrariamente a las mujeres, donde a mayor duración de tratamiento, mayor DS.
10. La dosis tuvo una relación directamente proporcional con DS sólo en los hombres y en los antidepresivos duales.
11. La estrategia terapéutica más elegida en nuestro trabajo ante la DS encontrada por los clínicos, fue la “Sustitución por otro antidepresivo con menor DS” (33,92%) seguida muy cercanamente por “Esperar a la remisión espontánea” (33,2%). La tercera estrategia más utilizada fue “Disminuir la dosis del antidepresivo” (18,32 %), seguida por “Interrupción de fin de semana” (6,80%). Como estrategias menos utilizadas, fueron las opciones de “Retirar el fármaco por completo” (43,7%), y el mismo porcentaje para la “Adicción de un antídoto”.

12. LA DESCRIPCIÓN DEL PERFIL DE PACIENTE CON MAYOR RIESGO DE DS INCLUIRÍA:

- Paciente varón o mujer, mayor de 50 años, con benzodicepinas, con mayor gravedad de enfermedad psiquiátrica, y con antidepresivos serotoninérgicos; más concretamente con duales.
- Las mujeres presentan; mayor intensidad de DS, menor comunicación espontánea, mayor afectación en deseo sexual y en anorgasmia, y mayor afectación con ISRS que los hombres.
- Los hombres presentan; peor tolerabilidad de DS, peor disfunción con tricíclicos que las mujeres, y fueron más sensibles a mayores dosis de antidepresivos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abouesh A, Clayton A. compulsive voyeurism and exhibitionism: ac clinical response to paroxetine. Arch Sex Behav 1999; 28: 23-30.
2. Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A. Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. Clin Neuropharmacol. 1995; 18:320-4.
3. Aldrich AP, Cook M, Pedersen L. Retrospective review of selective serotonin reuptake inhibitor induced libido disturbance in women. Clin Drug Invest 1996; 11, 6: 353-359.
4. American psychiatric association, DSM III-R, Washington Dc: American Psychiatric Association, 1987.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1992.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. J Psychopharmacol. Review.1998; 12 (3 Suppl B):S99-111.
8. Angst,J, 1998. sexual problems in healthy and depressed patients. Int. Clin. Psychopharmacol. 13 (Suppl. 6), S1-S3.
9. Arnott S; Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine. British J of Psychiatry, 1994 ,164:838-9
10. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML et al (2002). Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. Brain 125: 1014–1023.
11. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor–induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 1998; 59:112–115.
12. Ashton AK. Reversal of fluoxetine induced sexual dysfunction by switching to escitalopram. J sex Marital Ther 2004; 30(1):1-2.
13. Ayuso JL, Bobes J, Gibert J, Sáiz J, Vallejo J (Comité Científico). Monografía de resultados del estudio de prevalencia de alteraciones sexuales, del sueño y del peso

- en la depresión. Estudio Disorder, Disfunciones Orgánicas en la Depresión. Grupo Bristol-Myers Squibb, Madrid, 1998.
14. Baldessarini RJ, Mars, E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:191-192.
 15. 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.
 16. Baldwin D, Mayers A. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Adv Psychiatr Treat.* 2003. 9: 202–210.
 17. 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.
 18. Baldwin D, Thomas S, Birtwistle, J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int. J Psychiatry in Clinical Practice*, 1997,I:47-58
 19. Baldwin DS. Depression and sexual function. *J Psychopharmacol* 1996; 10 (Suppl. 1): S30–4.
 20. Baldwin DS. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2004. Sep; 3 (5): 457-70.
 21. Baldwin, D, Birtwistle J. Antidepressant drugs and sexual function: improving the recognition and management of sexual dysfunction in depressed patients. En: Briley M and Montgomery S eds: *Antidepressant Therapy at the dawn of the third Millennium*. Martin Dunitz Ltd. UK, 1998. 231-255.
 22. Balogh, S.; Hendricks, S. E.; Kang, J., «Treatment of Fluoxetine-Induced Anorgasmia with Amantadine», *1. Clin. Psychiatry.* 1992, 53, 6, pp. 212-213.
 23. Balon R, Yeragani VK, Pohl R et al. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 209-212.
 24. Balon. R. Fluvoxamine-induced erectile dysfunction responding to sildenafil. *J Sex and Marital Therapy.* 1998, 24:313-317.
 25. Beck AT. *Depression. Clinical, experimental and theoretical aspects.* London: Staples Press; 1967.
 26. Beck JC, Barlow DH: The effects of anxiety and attentional focus on sexual responding. I: psychological patterns in erectile dysfunction. *Behav Res Ther* 1986a; 24: 9-17.

27. Berk M; Acton M. citalopram associated clitoral priapism: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 121-122.
28. Bitran D, Hul EM, Holmes GM, et al. Regulation of male rat copulatory behaviour by preoptic incertohypotalamic dopamine neurons. *Brain Res Bull.* 1988; 20:323-331.
29. Bobes J, Dexeus S, Gibert J. *Psicofármacos y disfunción sexual.* Madrid. Díaz de Santos. 1ª ed. 2000
30. Bobes J, González MP, Rico Villademoros F, Bascarán MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of The Changes in Sexual Functioning Questionare (CSFQ). *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 119-31.
31. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:137–145.
32. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J, The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France, *Current medical research and opinión*, 2003, vol. 19, n. 2, , 114-124
33. Bourgeois, M y cols, *Psychotropes et sexualité*, Societé Médico-Psychologique, Séance du lundi, 28 mai 1990.
34. Bousoño M, Bascarán, MT, Sáiz, P et al. La disfunción sexual como pieza clave en los tratamientos antidepressivos a largo plazo. *Psiquiatría biológica*, 1999 6 supl 1: 14-20.
35. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR. Sexual Functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression and Anxiety* 1999; 9:175-179.
36. Boyarsky, BK. Sexual side effects of mirtazapine in depression. (Abstract) Toronto. New Research Program and Abstracts of the 1998 Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1998. p 72.
37. Brigit Abler et al, Neural correlates of Antidepressant- related Sexual dysfunction : A placebo- Controlled Fmri Study on Healthy Males Under Subchronic Paroxetine and Bupropion, *Neuropsychopharmacology*, (2011) 36, 1837- 1847.
38. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebocontrolled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51(2):183–8.
39. CarrasoMJ. *Disfunciones sexuales femeninas.* Madrid, España: 2001. Editorial Sítesis S.A.

40. Casper RG, Redmon E, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorder. *Arch Sex Behav* 1985; 42: 1098-104.
41. Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME. Clinical observations in manic-depressive disease. *JAMA* 1957; 164: 1535-46.
42. Christine Reynaert, Nicolas Zdanowicz, Pascale Janne and Denis Jacques, Depression and sexuality, *Psychiatria Danubia*, 2010, vol 22, suppl. 1, pp 111- 113.
43. Clayton A, Kornstein S, parkash A, Mallincrodt C, Wohlreich 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.
44. Clayton A, Montejo A. L. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 67(suppl 6): 33-37.
45. Clayton A, Reddy S, Focht K, Musgnung J, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med* 2013; 10: 768-776.
46. Clayton AH, Assessment of sexual functioning. Proceedings of the 151st American Psychiatric Association Annual Meeting; 1998 May 30- June 4; Toronto, Canada. Washington: American Psychiatric Association 1998.
47. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry.* 2006 May; 67(5):736-46.
48. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, et al. Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:185–190.
49. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): Development, Reliability, and Validity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33 (4): 731-45.
50. Clayton AH, McGarvey EL, Warnock JK, et al. Bupropion SR as an antidote to SSRI-induced sexual dysfunction. Presented at the 40th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; May 30–June 2, 2000; Boca Raton, Fla.
51. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2002. 63: 357–366.

52. Clayton AH, Sexual functioning in long- term treatment of MDD: duloxetine, escitalopram, and placebo. American Psychiatric Association, 2006. May.
53. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003. 18: 151–156.
54. Clayton AH. Epidemiology, Classification and Assessment of Sexual Dysfunction. Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting 2000. May 13-18, Chicago, Illinois, USA. American Psychiatric Association, Washington 2000.
55. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 673-682.
56. Clayton, A.H., Warnock, J.K., Kornstein, S.G., Pinkerton, R., Sheldon- Keller, A., Mcgarvey, E.L. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry.* 2004. 65, 62– 67.
57. Clogg CC, Arminger G, Clogg CC, Sobel ME (Eds.), *Handbook of Statistical Modeling for the Social and Behavioral Sciences.* Plenum, New York, 1995, pp 311-319.
58. Cohen, A. J., «Fluoxetina-Induced Yawninf and Anorgasmia Reversed by Cyproheptadina Treatment», *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 5, p. 174.
59. Cohen, A.J.: Fluoxetine -induced yawning and anorgasmia reversed by ciproheptadine treatment. *J. Clin. Psychiatry* 53, 1992. 174.
60. Cohen, Aj. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction with Ginkgo Biloba Extract. American Psychiatric Association. Abstracts of 149th Annual Meeting. New York, New York. May-4-9, 1996, p.266.
61. 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; 23:1040–1058.
62. Couper-Smartt JD, Rodham R. A technique for surveying side-effects of tricyclic drugs with referente to reported sexual effects. *J Int Med Res* 1973; 1: 473-476.
63. Crenshaw TL, Goldberg JP. *Sexual Pharmacology: Drugs that affect sexual functioning.* New York, NY: WW Norton and company, 1996.

64. Delgado PL et al, Sexual functioning assessed in four double- blind placebo and- paroxetine controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 686- 692.
65. Derogatis LF, Derogatis Affects Balance Scale (DABS); Administration, Scoring and Procedures Manual. Baltimore, MD: Clinical Psychometric Research; 1996.
66. Derogatis LR, Brief Symptom Inventory (BSI) Administration, scoring, and procedures manual, 3^a ed. Minneapolis, MN: National Computer Systems; 1993.
67. Derogatis LR, Melissanatos N. The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979; 5: 244.
68. Derogatis LR, Meyer JK, Dupkin C. Discrimination of organic versus psychogenic impotence with the DSFI. *J Sex Marital Ther* 1976; 2: 229-40.
69. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *Ther* 2002; 28: 317-30.
70. Derogatis LR. The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 291-304.
71. Dueñas H, Brnabic Alan J.M, Lee Arier, Montejo AL, et al. Treatment emergent sexual dysfunction with SSRIs and duloxetine: Efficacy and functional outcomes over a 6- month observational period. *I J of Psychiatry in Clinical Practice*, 2011; 15: 242- 254.
72. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998; 15: 519-24.
73. Edwards J, Anderson I. Revisión sistemática y pautas de selección de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Drugs*. 1999; 57:507-35.
74. Fava M, Ranking MA, Alpert JE et al. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998, 67 (6):328-31.
75. Feiger A, et al. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 (Supl 2): 53- 62.
76. Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Di Matteo R, Merla A, Montorsi F et al Dynamics of male sexual arousal: distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage* 26, 2005: 1086–1096.

77. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2003; 92: 441-6.
78. Fink, H.A., Mac Donald, R., Rutks, I.R., Nelson, D.B., Wilt, T.J., 2002. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 24, 1349– 1360.
79. Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull.* 1996; 32:653-8.
80. Fisher, M. What are the treatment options for SSRI-related sexual dysfunction? Evidence-based answer *The Journal of Family Practice.* August 2002, 51, 8.
81. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, and Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: Findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11:831-839
82. Foreman MM, Hall JL, Love RL. The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats. *Life Sci.* 1989; 45:1263-70.
83. Fugl- Meyer AR, Lodnert G, Branholm IB, Fugl- Meyer KS. On life satisfaction in male erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997;9 :141-8.
84. García Plazaola M, Merino MJ. Mirtazapina en el tratamiento de la disfunción sexual secundaria al uso de ISRS. Presentado en el IV Congreso Nacional de Psiquiatría, Oviedo, 1999.
85. Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 781-782.
86. 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.
87. Ghosh A, Hellewell JS. 2007. A review of the efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of major depression. *Expert Opin Invest Drugs*, 16:1999-2004.
88. Gibert J, Alvarez E, Baca E, Bobes J y cols. Del libro: Lo que siempre quiso saber sobre los psicofármacos. Madrid. 4ª Ed. Aula médica. 2011
89. Ginsberg, D.L., Adler, L., McCullough, A., Ying, P., Wu, K., Rotrosen, J., 2001. Sildenafil treatment of serotonin-reuptake inhibitor (SRI)-induced sexual dysfunction. 41st Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, USA.
90. Gitlin MJ: Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:406–413[Medline]

91. Gitlin, M.J. Treatment of sexual side effects with dopaminergic agents (letter). *J Clin Psychiatry* 1995(March); 56, 3: 124.
92. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A. Neural control of penile erection. *Urol Clin North Am.* 1995; 22:747-66.
93. Goldstein I, Bancroft J, Giuliano F, Heaton JPW, Lewis RW, Lue TF, Mckenna KE, Padma-Nathan H, Rosen R, Sachs BD, Se Graves T, Steers, WD. Circuitos nerviosos de la sexualidad masculina. *Investigación y Ciencia (Edición Española). Temas 28. La Consciencia.* 2002.
94. Goldstein I, Krane RJ. Drug- induced sexual dysfunction. *World J Urol* 1983; 1: 239-43.
95. González MP, Bobes J, Bascarán MT, Clayton A, García M, Rico- Villademoros F, Banús S, on behalf of the TESSEX Collaborative Study Group. Evaluating Changes in Sexual Functioning in depressed patients: sensitivity to change of the CSFQ questionnaire. *Proceedings of the American Psychiatric Annual Meeting 2000.* May 13-18, Chicago, Illinois, USA. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
96. González MP, Merino MJ, Sáiz PA, Bascarán MT, Fernández JM, Bousoño M. Evaluación de la función sexual. En: Bobes J, Dexeus S, Gubert J editores. *Psicofármacos y función sexual.* Madrid. Ediciones Díaz de Santos. 2000.
97. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM (2002). Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 36: 1577–1589.
98. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KT. Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol* 1996; 156(4): 1310-1315.
99. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6: 278- 96.
100. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine– mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007; 21(2):161–4.
101. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol (United States)* Jun 1986; 6 (3): 144-149.
102. Hirschfeld RM. Management of sexual side effects of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 14):27–30; discussion 31–25.

103. Hollander, E.; Mccarley, A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53: 207-209.
104. Hoon EF, Joon PW, Wincze JP. An Inventory for measurement of female sexual arousability: the SAI. *Arch Sex Behav* 1976;5(4): 269-74.
105. Hoon EF, Chambless D. Sexual Arousability Inventory (SAI) and Sexual Arousability Inventory- Expanded (SAI-E), in sexually- related measures: a compendium. Edited by Davis C. Lake Mills, IA, Graphic 1988. p. 21-4.
106. Howell JR, Reynolds CF, Thase ME, Frank E, Jennings R, Houck PR et al. Assessment of sexual function, interest and activity in depressed men. *J Affect Disord* 1987; 13: 61-66.
107. Hsu J, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants. A descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25:191-201
108. Jacobsen, F.M. Managing sexual Dysfunction and SSRIs. *Psychiatric Times*, 1995. February, 12:38-39.
109. Kaplan HS. Anxiety and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (supl): 21-25.
110. Kaplan HS. *The New Sex Therapy*. Baillière-Tindall, London, 1974.
111. 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.
112. Kasper, S, Laigle, L, Baylé, F. Superior antidepressant efficacy. of agomelatine vs sertraline: a randomised, double-blind study. 2008. *J Clin psychopharmacol* 28: 329–333.
113. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care*. 2002; 38:111-116.
114. Kennedy SH et al, A double-blind comparison of sexual function antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatina and venlafaxien XR. 2008. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Volume 28, number 3.
115. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord* 1999; 56: 201-8.
116. Kennedy SH, Eisfeld B. Favorable sexual profile of agomelatine in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006. 16; S319.

117. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:276–81.
118. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51:234–42.
119. 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.
120. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr; 29(2): 157-64.
121. Kennedy, SH, Mc Cann, S.M, Masellis, M, McIntyre, R.S, Raskin, J, McKay, G, Baker, GB. Combining bupropion SR with Venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J. Clin Psychiatry*. 2002. 63 (3), 181- 186.
122. Kennedy, SH. Sexual function in remitted depressed patients following agomelatine and venlafaxine XR treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* . 2005. 15: (Suppl 3): S440.
123. Kessler R. Advocacy groups: a cross-national comparison. In: *New Research Program and Abstracts of the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; June 3, 1998; Toronto, Ontario, Canada. Abstract NR596:228.
124. Kivela SL, Pakkala K. Symptoms of depression in aged Finns. *Int J Soc Psychiatr* 1988; 34: 274-284.
125. 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 Psychopharmacology* 1999,14:253-255.
126. Labbate LA, Grimes JB, Hines A, et al. Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:241–245.
127. Landen M, Björling G, Agren H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:664–668. 75.

128. Landen M, Eriksson E, Agren H, et al. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:268–271.
129. Lauman EO, Park A, Rosen RC, 1999. Sexual dysfunction on the United States: prevalence and predictors. *J Am Med Assoc* 281, 537-544.
130. 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.
131. Lemoine P, Guilleminault Ch, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomised, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723- 1732.
132. Malo de Molina C, Valls Blanco JM, Pérez Gómez A. La conducta sexual de los españoles. Barcelona: ediciones B; 1988. Marshall EJ. Why patients do not take their medication. *Am J Psychiatry* 1971 Nov; 128(5):656.
133. Martín Morales A, Sánchez Cruz JJ, Saenz de Tejada I, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la disfunción erectil masculina study. *J Urol* 2001; 166: 569-75.
134. Mas M. Neurofisiología de la respuesta sexual humana. En: Psicofármacos y función sexual. Bobes J, Dexeus S, Gibert J. Madrid 2000: Ediciones Díaz de Santos.
135. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, et al. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 805–807
136. Master WW, Johnson VE. *Human Sexual Inadequacy*. Boston, Little Brown, 1970.
137. Master, W. W.; Johnson, V. E., *Human Sexual Response*, Boston, Little Brown and company, 1966
138. Mathew RJ y Weinman ML. Sexual Dysfunctions in Depression. *Arch Sex Behav* 1982; 11:323-328.
139. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Manber R, McKnight KM, Moreno FA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale: validity and reliability. *Proceedings of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 1997 May 17-22; San Diego, EEUU. Washington 1997: American Psychiatric Association.

140. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26 (1): p.25-40.
141. Mcgilp, R., «Case Report: Paroxetine and delayed ejaculation-A Treatable Side Effects», 1. *Drug. Dev.*, 1993, 5, 4, pp. 265-266.
142. Meltzer HY, Young M, Metz J, et al. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm.* 1979; 45: 165-175.
143. Merino M^a .J, García Plazaola M. Antidepresivos y disfunciones sexuales: biología, clasificación y tratamiento. *Rev Asociación española de Neuropsiq.* Vol XV. Num 54. 1995. pp 431- 442.
144. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Nov;57(11): 1012-30
145. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:39–46.
146. Michelson, D., Bancroft, J., Targum, S., Kim, Y., Tepner, R., 2000. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am. J. Psychiatry* 157, 239– 243.
147. Micó Segura JA. Bases farmacológicas de la disfunción sexual provocada por psicofármacos. En el libro *Sexualidad y Salud Mental*. Montejo AL. Ed. Glosa, Madrid, 2003.
148. Modell JG, Katholi C, Modell J. Comparative sexual side effects of bupropion , fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Therapeutics* 1997; 61, 4: 476-487.
149. Modell JG, May RS, Katholi CR (2000). Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 26: 231–240.
150. Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive- compulsive disorder: A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-112.
151. Montejo A, García M, Espada M, Rico- Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA y grupo español de trabajo para el estudio de las disfunciones sexuales secundarias a

- psicofármacos. Propiedades psicométricas del cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28 (3): 141-50.
152. Montejo AL et al. Disfunciones sexuales provocadas por antidepresivos. ¿Cómo actuar? *Psiqu Biol* 2006; 13 (Supl 5):19-28.
153. Montejo AL, David GS Perahia, MRC Psych et al. Sexual Function during Long-Term Duloxetine Treatment in Patients with Recurrent Major Depressive Disorder. *J Sex Med* 2011; 8: 773- 782.
154. Montejo AL, de Pedro JM; Agüera L, Bousoño M, Franch J, Alvarez Lobato P, Carrasco JL et al. Cambio a mirtazapina en 55 pacientes con disfunción sexual secundaria a otros antidepresivos. Estudio prospectivo con 6 meses de seguimiento. Póster presentado en el VI Congreso Nacional de Psiquiatría, Barcelona, 2002.
155. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Disfunción sexual secundaria a ISRS; análisis comparativo en 308 pacientes. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1996; 24: 311- 21.
156. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated to different antidepressant agents. A prospective and multicentric study in 1022 patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 3:10-21.
157. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, et al. Better sexual acceptability of Agomelatine (25 and 50 mg) compares to paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8 week, placebo controlled study using Prsexdq scale. *J of Psychopharmacology* 2010; 24(1):111-120.
158. Montejo AL. Sexualidad y salud mental. Barcelona. Glosa. 1a ed. 2003
159. Montejo González AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI- induced sexual dysfunction: fluoxetine, sertraline, paroxetine and fluvoxamine in a prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-194.
160. Montejo, AL, Llorca, G, Izquierdo, JA Sexual Dysfunction with antidepressive agents. Effect of the change to Amineptine in patients with sexual dysfunction secondary to SSRI. *Actas Españolas de Psiquiatría* (1999) 27: 23–34.
161. Montejo AL, Majadas S, et al. The effect of agomelatine on sexual function in depressed patients and health volunteers. *Hum Psychomarmacol Clin Exp* 2011; 26: 537-542.

162. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord.* 2002; 69:119-40.
163. Montgomery SA, Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. 2008. *CNS. Spectr.* Jul; 13(7 Suppl 11):27-33.
164. Montuale NJ: Medical Economics data; 1995 Physician's desk reference. 1995 (Supplement 5).
165. Morokoff PJ, Gilliland R. Stress, sexual functioning, and marital satisfaction. *J. Sex Res* 1993; 30:43-53.
166. Moulter V, Mouras H, Pelegriani-Issac M, Glutron D, Rouxel R, Grandjean B et al Neuroanatomical correlates of penile erection evoked by photographic stimuli in human males. *Neuroimage* (2006). 33: 689–699.
167. Mouras H. Identifying distinct components in the cerebral treatment of visual sexual information through functional neuroimaging. *J Soc Biol.* 2004. 198: 247–253.
168. Nathan SG. The epidemiology of the DSM- III Psychosexual Dysfunctions. *J. Sex Marital Ther* 1986; 12: 267-81.
169. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *British J of Urology.* 1998; 81:424-31.
170. Nessel, Ma. Yohimbine and pentoxifiline in the treatment of erectile dysfunction (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151,3:453.
171. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Depression* 1994, 2:109-112.
172. Nunnally JC. *Psychometric theory.* New York: McGraw- Hill; 1978.
173. Nurnberg HG, Gelemberg, A, Fava M et al, Sildenafil for SRI Associated sexual dysfunction: a three center, six weeks, double blind, placebo controlled study in 90 men. *New Research Abstracts. American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting. Chicago.* Pg 241.
174. Nurnberg Hg, Levine Pe. Spontaneous remission of MAO-I induced anorgasmia. *Am J Psychiatry* 1987, 144:805-807.
175. Nurnberg HG. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Pract* 2001; 7:92–108.

176. Nurnberg, H.G., Hensley, P.L., Gelenberg, A.J., Fava, M., Lauriella, J., Paine, S., 2003. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil. *J. Am. Med. Assoc.* 289, 56– 64.
177. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46 (5): 697-706.
178. OMS, ICD-/O, Trastornos mentales y del comportamiento, Madrid, Meditar, 1992.
179. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, Doruk A, Sutçigil L, et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(4):321–6.
180. Paroxetine-Controlled Trials of Duloxetine for Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005 Jun; 66(6):686-692.
181. Pescatori, ES, Engelman, JC, Davis G, Goldstein I. Priapism of the clitoris: a case report following trazodona use. *J Urology* 1993; 149: 1559
182. Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohnen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function on depressed adults. The Australian and German study groups. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 ; 10(5) : 305-314.
183. Philipp, M.; Kohnen, R.; Benkert. O. A comparison study of Moclobemide and Doxepine in major depression with special reference to effects of sexual dysfunction. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 7 (1993) 123-132.
184. Pollack Mh, Reiter S, Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int. J Psychiatry Med.* 1992; 22: 305-327.
185. Pollack Mh, Rosenbaum JF. Management of antidepressant- induced side effects: a practical guide for the clinician. *J Clin Psychiatry.* 1987; 48: 3-8.
186. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRI *J Clin Psychiatry* 2001; 62(5):358–61.
187. Ramasubbu R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine- induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24 (1): 45-50.
188. Ravindran LN, Eisfeld BS, Kennedy SH. Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(1):107–8.

189. Redoute J, Stoleru S, Gregoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F et al (2000).
Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 11: 162–177.
190. Rejasse S. Drogues et sexualite: N'aidez plus vos malaes a devenir impuissants.
Revue de Med de Tours 1985; 19(10): 1065-8.
191. Remy L. The effect of selective 5HT re-uptake inhibitors on 5-methoxy-N, N,
dimethyltryptamine induced ejaculation in the rat. *Br J Pharmacol.* 1986; 87:639-48.
192. Reynolds CF, Frank E, Thase ME, Houck PR, Jennings R, Howell JR et al.
Assessment of sexual function in depressed, impotent, and healthy men: factor
analysis of a Brief Sexual Function Questionnaire for men. *Psychiatry Res* 1988; 24:
231-250.
193. Rico-Vilaademoros F, García M. Depresión y disfunción sexual. En el libro
Sexualidad y Salud mental. Montejo AL ed. Ed Glosa, Madrid, 2003.
194. Roose SP. Tolerability and patient compliance. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl
17):14-17.
195. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female
Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional selfreport instrument for the
assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:191–208.
196. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an
abridged, 5-item version of the Intrnational Index of Erectile Function (IIEF-5) as a
diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11(6): 319-26.
197. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical
review. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19: 67-85.
198. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international Index for Erectile Function
(IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urol* 1997;
49 (6): 822-30.
199. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis 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.
200. Rothschild, A.J. Selective serotonin reuptake inhibitors-induced sexual dysfunction:
efficacy of a drug (and sex) Holiday. American Psychiatric Association. Abstracts of
148th Annual Meeting. Miami, Florida. May-20-25, 1995. NR 454.

201. Rothschild, AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 11):28-36
202. Rust J, Golombok S. The Golombok- Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). *Br J Clin Psychol* 1985; 24: 63-64.
203. Rust J, Golombok S. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1986; 15(2): 157-65.
204. Rust J, Golombok S. The handbook of the Golombok. Rust inventory of sexual Satisfaction. Glasgow: City Press; 1983.
205. Sadock, B. J., *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.
206. 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.
207. Sáiz J, Ibáñez A, Díaz Marsá M, et al. Evaluación de la función sexual en el tratamiento antidepresivo con mirtazapina. Presentado en el V Congreso Nacional de Psiquiatría, Zaragoza, 18-21 Octubre de 2000.
208. Sáiz J, Zábala S. Ansiolíticos benzodiazepínicos y función sexual. En: Bobes J, et al. Editores. *Psicofármacos y función sexual*. Madrid: Díaz de Santos; 2000.
209. Saíz-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.
210. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side effects of contemporary antidepressants: Review. *Aust NZ J Psychiatry* 2009; 43: 795-808.
211. Schweitzer I, Tiller J, Maguire K, Davies B. Treatment of atypical depression with Moclobemide. A sequential double controlled study. *Int J Clin Pharm Res* 1989, IX (2):111-117.
212. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA 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.
213. Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 275-284.

214. Segraves Rt. Reversal by Bethanechol of imipramine-induced ejaculatory dysfunction. *Am J Psychiatry* 1987, 144: 1243-1244
215. Segraves RT. Treatment of drug-induced anorgasmia. *British J of Psychiatry* 1994 (oct), 165: 554.
216. Segraves, R. T., «Overview of Sexual Complicating the Treatment of Depression», 1. *Clin. Psychiatry, Monografia*, 1992, 10, 2, pp. 4-10.
217. Serreti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 259-266.
218. Shrivastava Rk, Shrivastava S, Overweg N. Amantadine in the treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1995, 15(1):83-84.
219. Sills TL, Wunderlich GR, Pyke R, Segraves RT, Leiblum S, Clayton AH, Cotton D, Evans KR. An item-response analysis of the Sexual Interest and Desire Inventory: refinements of a scale designed to measure severity in female hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2005; 2: 801-818.
220. Sorscher SM, Dilsaver SC. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol*. 1986; 6:53-5.
221. 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.
222. Sussman N. SSRIs, Yawning, orgasm-related events and Nitric oxide: possible relationships. *Primary Psychiatry*. 1998, April. 77-82.
223. Takahashi H, Isigooka 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.
224. Taylor et al. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2005; 88: 241-254.
225. Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 1994; 23 (6): 627-643.

226. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 482- 488.
227. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, 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 Aug; 66(8):974-81.
228. Thase ME, Reynolds CF, Glanz LN, Jennings JR, Sewitch DE, Kupfer DJ, Frank E. Nocturnal penile tumescence in depressed men *Am J Psychiatry* 1987; 144:89-92.
229. Thase ME, Reynolds CF, Jennings JR, Frank E, Howell JR, Houch PR, Berman S, Kupfer DJ. Nocturnal penile tumescence is diminished in depressed men. *Biol Psychiatry* 1988; 24:33-46.
230. Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 17):18–22.
231. Tignol, J, Furlan, P.M., Gomez-Beneyto, M., Opsomer, R., Schreiber, W., Sweeney, M., Wohlhuter, C., 2004. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men in remission from depression. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 19, 191– 199.
232. Tunnicliff G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:149–156
233. Versiani M, Nardi Ae, Mundim Fd et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with Moclobemide and Phenelzine. *British J of Psychiatry* 1992, 161: 353-360.
234. Virit O, Savas HA. Citalopram associated spontaneous ejaculations. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 360-361.
235. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N et al (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's Neural correlates of antidepressant-related sexual dysfunction *B Abler et al 1846 disease: from dyskinesias to impulse control disorders. Lancet Neurol* 8: 1140–1149.
236. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of ISRS antidepressants on ejaculation: a double blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4): 274-281.

237. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1377-1379.
238. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. ISRS and ejaculation: a double blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(6): 56-560.
239. Walter M, BERPPOHL F, MOURAS H, SCHILTZ K, TEMPELMANN C, ROTTE M et al (2008a). Distinguishing specific sexual and general emotional effects in fMRI-subcortical and cortical arousal during erotic picture viewing. *Neuroimage* 40: 1482–1494.
240. Walter M, Stadler J, Tempelmann C, Speck O, Northoff G (2008b). High resolution fMRI of subcortical regions during visual erotic stimulation at 7 T. *Magma* 21: 103–111.
241. Warnock JK, Clayton AH, Yates WR, Bundren JC. Sexual Energy Scale (SES) : a simple valid screening tool for measuring sexual dysfunction. Proceedings of the American Psychiatric Annual Meeting 2000. May 13-18, Chicago, Illinois, USA. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
242. Wheathley, DP; Moffaert M, Timmerman L, et al. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe Major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59, 6: 306-312.
243. Williams VS, Baldwin DS, Hogue SL et al. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries: a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry* 2006. Feb: 67 (2):204-10.
244. Woodruff RA, Murphy GE, Herjarc M. The natural history of affective disorders: I. Symptoms of 72 patients at the time of index hospital admissions. *J Psychiatr Res* 1967; 5:255-263.
245. World Health Organization. The ICD-10. International Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.
246. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. Treatment- emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull* 1997, 755-60.
247. Zajecka J, Strategies for the treatment of antidepressant- related sexual dysfunction. *J. Clin Psychiatry* 2001; 62 (Supl 3) : 35- 43.

248. Zajecka J. Psychometric analyses of the modified Rush Sexual Inventory. Proceedings of the American Psychiatric Annual Meeting 2000. May 13-18, Chicago, Illinois, USA. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
249. Zajecka JM. Clinical issues in long term treatment with antidepressants. J Clin Psychiatry 2000;61 (suppl 2) 20:25
250. Zajecka, JM y otros, «The Role of Serotonin in Sexual Dysfunction: Fluoxetine-Associated Orgasm Dysfunction», J. Clin. Psychiatry. 1991, 52, pp. 66-68.
251. Zohar J, Kaplan J, Benjamin J. Compulsive exhibitionism successfully treated with fluvoxamine: a controlled case study. J Clin Psychiatry 1994; 55: 86-88
252. Zourkova A, Hadasova E. Relationship between CYP2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment. J. Sex Marital Ther 28; 451-461.

X. ABREVIATURAS

X. ABREVIATURAS

1. APA: Asociación psiquiátrica americana. (American Psychiatric Association)
2. ASEX: Escala de experiencia sexual de Arizona (Arizona Sexual Experience Scale)
3. ATC: Antidepresivos tricíclicos
4. ATD: Antidepresivos
5. BISF: Breve índice de funcionamiento sexual (Brief Index of Sexual Functioning)
6. BSFI: Breve inventario de función sexual. (Brief Sexual Function Inventory)
7. BSFQ: Breve cuestionario de función sexual. (Brief Sexual Function Questionnaire)
8. BSI: Breve inventario de síntomas (Brief Symptom Inventory)
9. CGI: Escala de impresión clínica global (Clinical Global Impression)
10. CIE-10 : Clasificación Internacional de Enfermedades (décima edición)
11. CSFQ: Cuestionario de cambios en el funcionamiento sexual. (Changes in Sexual Functioning Questionnaire)
12. DABS: Escala de los afectos de Derogatis. (Derogatis Affects Balance Scale)
13. DISF: Entrevista para el funcionamiento sexual de Derogatis. (Derogatis Interview for Sexual Functioning)
14. DS: Disfunción sexual
15. DSFI: Inventario de funcionamiento sexual de Derogatis. (Derogatis Sexual Functioning Inventory)
16. DSM III- IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Tercera o cuarta edición. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
17. FSDS- R: Cuestionario sobre la insatisfacción sexual femenina revisado (The Female Sexual Distress Scale-Revised)
18. FSFI: Inventario de función sexual femenino. (Female Sexual Function Inventory)
19. GRISS: Inventario de satisfacción sexual de Golombok y Rust. (Golombok- Rust Inventory of Sexual Satisfaction)
20. IIEF: Índice internacional de función eréctil. (International Index of Erectile Function)
21. IMAO: Inhibidores de la Mono Amino Oxidasa
22. INSRs: Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina
23. IP: Investigador principal
24. ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
25. ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

26. ISRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (antidepresivos duales)
27. MGHSFQ: Cuestionario de Funcionamiento Sexual del Hospital General de Massachusetts
28. NDR y NMR: Núcleos dorsal y magno del rafe
29. NHSLs: Encuesta nacional de salud y de vida social. (National Health and Social Life Survey)
30. NO: Óxido nítrico.
31. NRPGC: Núcleo reticular paragigantocelular
32. PRSEX-DQ - SALSEX: Cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos. (Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire). También conocido como SALsex.
33. RSH: Respuesta sexual humana
34. RSI: Inventario sexual de Rush. (Rush Sexual Inventory)
35. SAI-E: Inventario de excitabilidad sexual (Sexual Arousalability Inventory)
36. SES: Escala de energía sexual. (Sexual Energy Scale)
37. SEX- FX: Escala de efectos sexuales. (Sex Effects Scale)
38. SFQ: Cuestionario de función sexual. (Sexual Function Questionnaire)
39. SIDI-F: Cuestionario de interés y deseo sexual de la mujer (The Sexual Interest and Desire Inventory-Female)
40. TESD: Disfunción sexual emergente asociada al tratamiento.

XI. ANEXOS

Anexo 1

PRSexDQ-SALSEX. (Montejo AL et al 2000)

CUESTIONARIO DE DISFUNCIÓN SEXUAL SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS

Las preguntas que siguen se refieren a diversos aspectos de la función sexual del paciente que pueden verse afectados por la toma de psicofármacos. Todas las preguntas deberá dirigirlas al paciente directamente, excepto la pregunta B, que debe ser contestada por el entrevistador. El cuestionario sirve para ambos sexos.

A. Desde que toma el tratamiento farmacológico ha notado algún tipo de alteración en la actividad sexual (excitación, erección, eyaculación, orgasmo) ?

SÍ NO No toma tratamiento actualmente

B. ¿El paciente comunica espontáneamente esta alteración o fue preciso interrogarle expresamente para descubrir la disfunción sexual?

SÍ Comunicó espontáneamente
NO Comunicó espontáneamente.

<p>1.- ¿ Ha notado descenso en su deseo de tener actividad sexual o en el interés por el sexo? 0.- Ningún problema 1.- Descenso leve. Algo menos de interés. 2.- Descenso moderado. Bastante menos interés. 3.- Descenso severo. Casi nada o nulo interés.</p> <p>2.- ¿ Ha notado algún retraso en la eyaculación/orgasmo ? 0.- Ningún retraso 1.- Retraso leve o apenas apreciable 2.- Retraso moderado y claramente apreciable. 3.- Retraso intenso, incluso puede NO tener eyaculación/orgasmo.</p> <p>3.- ¿ Ha notado incapacidad para eyacular/o tener orgasmo durante la relación sexual? 0.- Nunca. 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones.. 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones. 3.- Siempre o casi siempre :más del 75% e las ocasiones.</p> <p>4.- ¿ Ha notado dificultades de la erección o del mantenimiento de la misma una vez que inicia la actividad sexual? (lubricación vaginal en las mujeres) 0.- Nunca. 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones.. 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones. 3.- Siempre o casi siempre : más del 75% e las ocasiones.</p> <p>5.- ¿ Cómo acepta los cambios en la relación sexual que nos ha comentado anteriormente? 0.-No ha habido disfunción sexual 1.-Bien. Ningún problema por este motivo. 2.-Regular. Le molesta la disfunción aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo. Interfiere en sus relaciones de pareja. 3.-Mal. Le molesta mucho la disfunción sexual. Ha pensado en abandonar el tratamiento por esta causa o interfiere gravemente las relaciones de pareja.</p>
--

PUNTUACION TOTAL (0-15):

LEVE

MODERADA

INTENSA

- **LEVE:** entre 1-5 puntos (siempre que ningún ítem ≥ 2 puntos)
- **MODERADA:** entre 6-10 (cualquier ítem =2 y < 3 puntos)
- **INTENSA:** entre 11-15 o bien cualquier ítem =3.

Anexo 2

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca



Expediente N°: XXX

LA COMISIÓN DE COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

INFORMA

La solicitud de proyecto de investigación con título “ Estudio epidemiológico sobre detección y efectividad de patrones de intervención ante la difusión sexual secundaria al uso de antidepresivos, estudio naturalístico pragmático y multicéntrico con 2.000 pacientes”, presentada por D.ANGEL LUIS MONTEJO GONZÁLEZ en la convocatoria de ayudas de la Acción Estratégica en Salud, en el Marco del plan Nacional de I+D+I 2009-2012, del Instituto de Salud Carlos III – BOE de 24 de Marzo), está bien diseñada y pensamos es viable en todos sus términos.

El equipo investigador tiene amplia experiencia en estos estudios. Los resultados pueden tener aplicabilidad y utilidad práctica en el área de salud.

La Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario de Salamanca avala el proyecto y se compromete a su seguimiento en los términos señalados en la memoria.

Y para que así conste, se firma el presente informe en Salamanca a 20 de Abril de dos mil nueve.

EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE
COORDINACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Fdo.: José M. González de Buitrago
Responsable de la Unidad de Investigación

Anexo 3. Consentimiento Informado

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE:

Estudio epidemiológico sobre detección y efectividad de patrones de intervención ante la disfunción sexual secundaria al uso de antidepresivos. Estudio naturalístico pragmático multicéntrico con 2.000 pacientes

Su médico le invita a participar en un programa de investigación médica en el que se quieren estudiar algunos aspectos de la enfermedad que usted sufre y que será realizado en otros centros de salud y hospitales españoles.

Se le propone que conteste un cuestionario que incluye preguntas sobre su enfermedad, su tolerancia al tratamiento y su satisfacción con la actividad sexual en general.

El tratamiento que recibirá será el mismo que si no participara en el estudio y está orientado a la mejoría clínica y la búsqueda de los menores efectos secundarios posibles.

Su participación y colaboración en este estudio es absolutamente voluntaria, entendiendo que su consentimiento está destinado a mejorar la evolución clínica de su enfermedad.

Tanto usted como otras personas pueden beneficiarse de su participación en este programa de investigación aportando nuevos datos que servirán para mejorar la calidad de vida y el manejo clínico de su enfermedad.

Los resultados obtenidos serán incluidos en una base de datos y serán objeto de análisis estadístico conservando siempre su anonimato y sin permitir que personas ajenas tengan acceso a su historial clínico. Estos datos podrán ser usados finalmente con fines médicos o de divulgación científica de los resultados.

Cualquier duda sobre esta información consúltela con su médico.

Paciente:

Médico:

Firma:

Firma:

Fecha:

Fecha:

Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos. (CRD)

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

COPIA PARA EL INVESTIGADOR

Paciente nº:

Nº de Historia:

Investigador:

Centro:

Fecha (día /mes /año):

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

	SI	NO
- Paciente de 18 o más años de edad en el momento de la inclusión en el estudio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Está en tratamiento con un sólo antidepresivo desde al menos los dos meses previos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Paciente con función sexual normal previa a la toma de antidepresivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Paciente sexualmente activo (con prácticas sexuales previas habituales y satisfactorias)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Si ha respondido alguna de estas preguntas NO, EXCLUYA al paciente del estudio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

	SI	NO
- Disfunción sexual previa al inicio de un tratamiento con antidepresivos (Con excepción del descenso leve de la libido que se pueda suponer secundario a la patología psiquiátrica)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Estar en tratamiento con más de un fármaco antidepresivo y/o tratamiento concomitante con antipsicóticos y/o reguladores del ánimo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Tratamiento concomitante con hormonas o cualquier otro medicamento con capacidad conocida de interferir en la relación sexual (antiepilépticos, anti H2, reciente introducción de anticonceptivos como terapia concomitante, β -bloqueantes, opiáceos y antihipertensivos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Abuso de alcohol y/o drogas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Enfermedad médica grave que afecte significativamente la relación sexual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si ha respondido alguna de estas preguntas SI, EXCLUYA al paciente del estudio

ENTREVISTA ÚNICA:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE INTERÉS:

Sexo (V/M): Edad:

Diagnóstico principal (DSM-IV ó CIE 10):

Tratamiento antidepresivo actual (principio activo):

Dosis (mg/día):

Duración del tratamiento actual (meses):

Otros Tratamientos: Dosis (mg/día

0

0

IMPRESION CLINICA GLOBAL DE GRAVEDAD DE LA DISFUNCION SEXUAL

Considerando toda su experiencia clínica, ¿cuál es en su opinión la gravedad de la disfunción sexual en el paciente en este momento?

0 No evaluado

1 Normal, no está enfermo

2 Está en el límite de enfermedad

3 Ligeramente enfermo

4 Moderadamente enfermo

5 Notablemente enfermo

6 Gravemente enfermo

7 Extremadamente enfermo

IMPRESION CLINICA GLOBAL DE GRAVEDAD DEL TRASTORNO PSIQUIÁTRICO

Considerando toda su experiencia clínica con este tipo de enfermedad, ¿cuál es en su opinión respecto a la gravedad de la enfermedad en el paciente en este momento?

- 0 No evaluado
- 1 Normal, no está enfermo
- 2 Está en el límite de enfermedad
- 3 Ligeramente enfermo
- 4 Moderadamente enfermo
- 5 Notablemente enfermo
- 6 Gravemente enfermo
- 7 Extremadamente enfermo

DISFUNCIÓN SEXUAL. ESCALA SALSEX

Administrar el cuestionario original (anexo al protocolo) y anotar a continuación los resultados

A. Disfunción Sexual desde inicio del tratamiento SI NO

B. Comunicación espontánea: SI NO

Item 1. Deseo Sexual: 0 Sin problema, 1 Leve, 2 Moderado, 3 Intenso

Item 2. Retraso orgasmo: 0 Sin problema, 1 Leve, 2 Moderado, 3 Intenso

Item 3. Anorgasmia: 0 Nunca, 1 Ocasional, 2 Frecuente, 3 Siempre

Item 4. Erección/lubricación: 0 Sin problema, 1 Ocasional, 2 Frecuente, 3 Siempre

Item 5. Aceptación Disf.Sex : 0 Sin problema, 1 Buena, 2 Regular, 3 Mala

Puntuación total:

Gravedad de la Disf.Sex. Leve (1) Moderada (2) Intensa (3)

(1) LEVE: 1-5 puntos, siempre que ningún ítem ≥ 2 puntos

(2) MODERADA: 6-10 puntos, siempre que ningún ítem ≥ 3 puntos o bien < 6 puntos si algún ítem=2

(3) INTENSA: 11-15 o < 11 puntos si algún ítem=3

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ELEGIDA ANTE LA DISFUNCIÓN SEXUAL

Cumplimentar sólo en caso de haber contestado SI a la pregunta A del cuestionario SALSEX:

1. Esperar la remisión espontánea
2. Disminuir la dosis del fármaco
3. Interrupción de fin de semana
4. Retirada completa del fármaco
5. Sustitución por otro antidepressivo con menos capacidad de provocar DS
(Bupropion, Mirtazapina, Agomelatina, Reboxetina, Trazodona u otros)

Especificar.....

Procedimiento de cambio*: Brusco, Gradual, Lavado previo

6. Añadir un antídoto como tratamiento coadyuvante (sildenafil, tadalafilo u otros)

Especificar.....

Firma Investigador:

Fecha:

*Cambio brusco: Iniciar el segundo antidepressivo y retirar el primero al mismo tiempo.

Cambio gradual: Reducir dosis del primer ATD al 50% durante una semana e iniciar el segundo.

Lavado: Retirar el primer ATD gradualmente y esperar al menos 1 semana para introducir el segundo