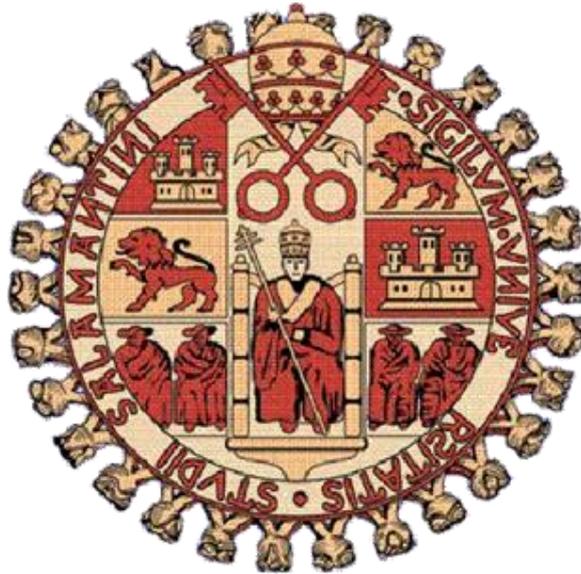


# UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**Escuela de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación: GRADO ENFERMERÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Revisión bibliográfica**

## **"DISFUNCIÓN SEXUAL ASOCIADA AL USO DE ANTICONVULSIVANTES"**

**Alumno: Noemí San José Pérez**

**Tutor: Ángel Luis Montejo**

**Salamanca, 8 mayo 2017**

# **"DISFUNCIÓN SEXUAL ASOCIADA AL USO DE ANTICONVULSIVANTES"**

**Revisión bibliográfica**

**Escuela de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación: GRADO ENFERMERÍA**

*"Cuando eres enfermera, sabes que cada día tocarás una vida y que una vida tocará la tuya" - Anónimo*

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	1
2.1. Clasificación de los fármacos antiepilépticos .....	2
2.2. Mecanismo de acción y efectos fisiológicos de los anticonvulsivantes en el organismo .....	3
3. OBJETIVOS .....	4
3.1. Objetivos generales .....	4
3.2. Objetivos específicos .....	5
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	5
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	5
5.1. Fármacos anticonvulsivantes como factor de riesgo de disfunción sexual masculina .....	6
5.1.1. Influencia de carbamazepina, valproato y lamotrigina .....	6
5.1.2. Influencia de gabapentina.....	10
5.2. Fármacos anticonvulsivantes como factor de riesgo de disfunción sexual femenina .....	10
5.2.1. Influencia de lamotrigina .....	11
5.2.2. Influencia de valproato .....	12
5.2.3. Influencia de carbamazepina .....	13
5.3. Abordaje de los profesionales de la salud en la disfunción sexual producida por fármacos anticonvulsivantes.....	13
5.4. Manejo terapéutico de la disfunción sexual .....	15
6. DISCUSIÓN .....	16
7. CONCLUSIONES .....	18
8. BIBLIOGRAFÍA .....	19

## **1. RESUMEN**

En el presente análisis se trata de establecer la relación que existe entre el uso de anticonvulsivantes y la disfunción sexual, uno de los posibles efectos secundarios de estos fármacos a menudo infravalorado. Dicha relación influye en la calidad de vida del paciente, en aspectos psicosociales y con frecuencia es causa de incumplimiento terapéutico por lo que es importante la información sobre el tema y el correcto abordaje. La gran amplitud de bibliografía sobre el tema, proporciona un análisis de las múltiples conexiones que existen entre ambos para así establecer una relación causal entre la disfunción y el uso de anticonvulsivantes. La farmacodinamia de los anticonvulsivantes permite comprender mejor sus efectos sobre las hormonas sexuales y la función sexual. Analizaremos por una parte la forma en la que afectan a la función sexual masculina pudiendo causar disfunción orgásmica, pérdida del deseo e insatisfacción sexual, y por otra parte a la función sexual femenina entre las que encontramos trastornos del deseo y excitación, dispareunia, vaginismo, anorgasmia y falta de lubricación.

## **2. INTRODUCCIÓN**

En el análisis del impacto que producen los fármacos anticonvulsivantes sobre la función sexual, es necesario conocer previamente la importancia de la sexualidad humana, así como el mecanismo de acción y la clasificación de los diferentes tipos de fármacos anticonvulsivantes existentes. Se entiende por fármaco anticonvulsivante como aquellos que "Disminuyen o evitan una crisis epiléptica, sin deprimir el SNC de forma completa. Producen la depresión neuronal tanto del foco epiléptico como de neuronas normales, evitando así que se propague la descarga. En las convulsiones febriles, medicamentosas o tóxicas también son útiles este tipo de fármacos para su control." <sup>(1)</sup>

La sexualidad humana se encuentra estrechamente relacionada con la salud, por lo que debe ser tratada como el derecho fundamental que es, siendo función del equipo sanitario ocuparse de que su alteración o pérdida no afecte a la calidad de vida de los pacientes. Es por ello por lo que es preciso analizar la forma en la que el uso de este tipo

de fármacos puede afectar a la sexualidad de los pacientes, siendo muy frecuente que este aspecto sea infravalorado. <sup>(2)</sup>

## 2.1. Clasificación de los fármacos antiepilépticos

El número de fármacos anticonvulsivantes disponibles actualmente ha aumentado de forma notable, ya que el mecanismo de producción de la crisis es cada vez más conocido, lo que ha llevado a la posibilidad de investigar y desarrollar nuevas líneas de tratamiento.

Los fármacos anticonvulsivantes clásicos fueron comercializados antes de 1970 y consiguieron controlar las crisis convulsivas del 70% de los pacientes. Con el fin de conseguir mejores resultados, en 1990 comenzaron a aparecer nuevos FAE, con menores efectos adversos y mejores características farmacocinéticas (Tabla 1). <sup>(3)</sup>

<b>Fármacos antiepilépticos clásicos</b>	<b>Fármacos antiepilépticos nuevos</b>
Fenobarbital, fenitoína, primidona, etosuximida, carbamacepina, valproato, benzodiacepinas	Vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, topiramato, tiagabina, oxcarbacepina, levetiracetam, pregabalina

Tabla 1. Clasificación de los fármacos antiepilépticos

Tanto los anticonvulsivantes clásicos como los nuevos, presentan una serie de ventajas e inconvenientes que es preciso analizar y tener presentes. Los principales anticonvulsivantes clásicos presentan una eficacia semejante para el control de las crisis, a excepción del fenobarbital. La monitorización de los niveles plasmáticos debe de ser continua ya que se unen a proteínas plasmáticas. Debido a sus características farmacocinéticas, se dificulta su uso concomitante junto con otros fármacos, convirtiéndose esto en uno de sus principales inconvenientes. Además, producen intensas reacciones adversas, así como alteraciones hormonales u ovarios poliquísticos.

Con el fin de evitar estos inconvenientes surgieron nuevas líneas de investigación en el desarrollo de nuevos fármacos. Estos, están indicados como tratamiento coadyuvante

principalmente en pacientes con difícil control de las crisis. A diferencia de los anticonvulsivantes clásicos, su unión a proteínas está mucho más limitada, por lo que se pueden asociar a otros fármacos y no precisan una monitorización constante de sus niveles. Además, sus reacciones adversas son mucho menos probables. <sup>(4)</sup>

## **2.2. Mecanismo de acción y efectos fisiológicos de los anticonvulsivantes en el organismo**

Durante una crisis convulsiva, los potenciales de excitación e inhibición a nivel neuronal están notablemente desequilibrados. Un grupo de neuronas deja de funcionar de forma adecuada, produciéndose una actividad excitatoria por encima de lo normal, alterando así funciones cerebrales. Los neurotransmisores son los mediadores encargados de transmitir estos impulsos entre dos neuronas consecutivas, unidas por sinapsis, transformando la señal eléctrica de inhibición o excitación en una química. Podemos clasificar estos neurotransmisores en inhibidores y en excitadores. Entre los inhibidores podemos destacar el ácido gamma-aminobutírico (GABA), y entre los excitadores el glutamato. Los canales de iónicos se cerrarán o abrirán dependiendo de qué neurotransmisor sea el que actúe, alterando así el potencial de membrana y produciéndose la excitación o la inhibición neuronal. <sup>(4)</sup>

Gracias a la acción de los fármacos anticonvulsivantes se puede impedir que se produzca una excitación en las neuronas con funcionamiento anormal y que esta se difunda a otras neuronas, evitando de esta forma que se produzca una crisis epiléptica. Sus efectos los logran estabilizando la membrana neuronal mediante tres mecanismos distintos: potenciando la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico, inhibiendo la acción de excitación del ácido glutámico o produciendo el cierre de los canales de sodio. <sup>(1)</sup>

Las formas de actuación serán dependientes del tipo de anticonvulsivante utilizado. Los llamados anticonvulsivantes clásicos producen el cierre de los canales de sodio. Sin embargo, los nuevos anticonvulsivantes actúan potenciando la acción de inhibición GABA o inhibiendo la acción excitadora del ácido glutámico. <sup>(4)</sup>

Son múltiples los análisis que han comprobado la forma en la que los anticonvulsivantes tienen efectos sobre las hormonas sexuales, hecho que explicaría por qué afecta a la función sexual y reproductiva. Actúan sobre el eje hipotálamo-hipofisario, reduciendo el tiempo de vida medio de las hormonas, hormona libre y niveles de gonadotropina, y aumentan los niveles de proteína ligando. <sup>(5)</sup>

Fármacos como la fenitoína, fenobarbital o carbamazepina son inductores de la enzima citocromo P450 hepática y actúan disminuyendo la testosterona libre y favoreciendo el aumento de estradiol, lo que afecta a la regulación de la testosterona total. Otros, como el valproato, produce una inhibición en la enzima P450 por lo que mantiene las cifras de testosterona. Recientes nuevos fármacos como la gabapentina, lamotrigina y pregabalina se ha comprobado que no son inductores enzimáticos y su influencia sobre la función sexual no está tan estudiada. Aún así, la gabapentina se ha relacionado con anorgasmia y la lamotrigina parece tener efectos de hipersexualidad. <sup>(2)</sup>

Son variados los estudios realizados con el fin de relacionar el tratamiento de fármacos anticonvulsivantes con los efectos secundarios que estos pueden producir, entre ellos la disfunción sexual. El mecanismo de las crisis convulsivas ha sido cada vez más estudiado, lo que ha facilitado la aparición de nuevos fármacos para su prevención y control. La aparición de estos nuevos anticonvulsivantes, ha abierto nuevas líneas de investigación que hacen necesario analizar la eficacia y efectos de estos nuevos anticonvulsivantes.

El fin de esta revisión es analizar los efectos que tienen estos fármacos sobre la función sexual y cómo pueden influir en ella mediante el análisis de distintos estudios en ambos sexos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivos generales**

- Realizar una descripción de efectos secundarios así como la disfunción sexual asociados al uso de fármacos anticonvulsivantes.

- Conocer los distintos tipos de anticonvulsivantes, su mecanismo de acción y sus efectos sobre la función sexual de los pacientes.
- Describir los distintos tipos de disfunción sexual asociados a los anticonvulsivantes, así como su reconocimiento clínico y el correcto abordaje de esta.

### **3.2. Objetivos específicos**

Determinar la relación existente entre el consumo de fármacos anticonvulsivantes y la aparición de disfunción sexual en ambos sexos a través del análisis y revisión de artículos y estudios científicos valorando la evidencia de cada uno de ellos.

## **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

La bibliografía encontrada es muy extensa y amplia ya que son muchos los estudios que se han llevado a cabo a lo largo de los años. Como criterio de selección tomaron prioridad aquellos artículos en los que para su estudio se tiene presente la evidencia científica así como aquellos cuyo contenido estaba actualizado, aunque se tuvo en cuenta estudios anteriores con el fin de tener un seguimiento de la evolución del estudio sobre el tema.

Cabe señalar que la bibliografía encontrada en las distintas fuentes de datos en español fue escasa, siendo más extensa la bibliografía y estudios encontrados de fuentes extranjeras.

- Palabras clave: fármacos anticonvulsivantes, disfunción sexual, antiepilépticos, disfunción eréctil, anorgasmia, deseo sexual.
- Bases de datos: pubmed, google académico, dialnet.
- Libros científicos de la biblioteca de enfermería.

## 5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 5.1. Fármacos anticonvulsivantes como factor de riesgo de disfunción sexual masculina

Los trastornos de disfunción sexual son más frecuentes en los hombres, por lo que son más amplios los estudios realizados sobre el tema. Se estima que entre el 18-24% de los pacientes que toman anticonvulsivantes inductores enzimáticos experimentan trastornos sexuales entre los cuales se puede encontrar disfunción eréctil y orgásmica, pérdida del deseo e insatisfacción sexual. <sup>(6)</sup>

Según diversos estudios, son varios los mecanismos que alteran las concentraciones de las hormonas sexuales y el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, influyendo en la respuesta sexual y produciendo alteraciones como la disfunción eréctil, la cual se estima que en España afecta al 18,9% de varones entre 25 y 70 años. En su patogenia se incluye la influencia de diferentes fármacos. <sup>(7)</sup>

#### 5.1.1. Influencia de carbamazepina, valproato y lamotrigina

Uno de los fármacos usados en primera línea en el tratamiento anticonvulsivo es la carbamazepina. Sus efectos se atribuyen a la inducción de la enzima hepática del citocromo P<sub>450</sub>: producen una alteración de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) lo que en consecuencia produce una disminución de las concentraciones de testosterona libre, afectando así progresivamente a la función sexual. En cambio, la oxcarbazepina es un nuevo fármaco desarrollado, derivado de la carbamazepina. Este fármaco no induce a la oxidación del citocromo P<sub>450</sub>, lo cual parece afectar en menor medida a la función endocrina del organismo y en consecuencia causando una menor disfunción sexual. <sup>(8)</sup>

En el año 2001 se llevó a cabo un estudio por **Rättyä J et al** <sup>(8)</sup> en el que se trató de comprobar los efectos de la carbamazepina, oxcarbazepina y valproato sobre la función sexual masculina. Se evaluaron 90 hombres entre 18 y 50 años: 40 de ellos siguieron un tratamiento con carbamazepina, 29 con oxcarbazepina, 21 con valproato y 25 pacientes

se usaron como grupo control. Para comprobar los efectos en el organismo, se midieron las concentraciones de hormonas (testosterona, DHEAS, androsterona, LH, FSH, progesterona y SHBG).

En los resultados obtenidos sobre las concentraciones hormonales, se comprobó que los niveles de andrógenos eran notablemente más elevados en los pacientes tratados con valproato (57% presentaban niveles elevados) frente a sólo el 20% y el 8% de los tratados con carbamazepina y oxcarbazepina, respectivamente. Los pacientes tratados con carbamazepina tenían mayores concentraciones de SHBG en comparación con el grupo control.

En los resultados obtenidos sobre su influencia en la función sexual se comprobó que la carbamazepina produjo una disfunción en el 18% de los pacientes, junto con la oxcarbazepina que lo hizo en el 17% frente al valproato que sólo produjo una disminución en el 5% de ellos. Sin embargo, en el 19% de los pacientes el valproato produjo una mejoría de la función sexual (Tabla 2).

	<b>Función sexual</b>		
	<b>Normal</b>	<b>Mejorada</b>	<b>Disminuida</b>
<b>Valproato (n=21)</b>	16 (76%)	4 (19%)	1 (5%)
<b>Carbamazepina (n=40)</b>	30 (75%)	3 (8%)	7 (18%)
<b>Oxcarbazepina (n=29)</b>	23 (80%)	1 (3%)	5 (17%)
<b>Grupo control (n=25)</b>	22 (88%)	1 (4%)	2 (8%)

Tabla 2. Función sexual en hombres en tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y valproato

Son algunos los estudios que afirman que algunos fármacos como la oxcarbazepina y la lamotrigina mejoran la función sexual a pesar de los posibles efectos secundarios que pueden tener, entre los que se puede encontrar la eyaculación retrógrada (en lugar de ser expulsado a través del pene durante el orgasmo, este entra el vejiga lo que puede causar infertilidad masculina).

Un artículo reciente publicado en 2012 por **Calabrò RS et al** <sup>(9)</sup> aborda este tema. Trató con único sujeto varón de 35 años en el que se le indujo la dosis máxima permitida (1800 mg) para el tratamiento de una epilepsia postraumática. El sujeto no vio alterado

su impulso sexual ni la erección pero sí presentó trastornos de aneyaculación. A pesar de que se comprobó que las concentraciones de hormonas no estaban alteradas, se demostró la existencia de semen en la orina analizada lo que hizo sospechar de que el paciente presentaba eyaculación retrógrada asociada al uso de carbamazepina. Tras la retirada del fármaco, no se volvió a encontrar semen en la orina en los 30 días siguientes y el paciente volvió a presentar eyaculación anterógrada, por lo que se concluyó que dicho trastorno eyaculatorio estaba asociado con el uso de oxcarbazepina.

Uno de los estudios más recientes sobre las carbamazepina y su relación con la afectación de la función sexual fue llevado a cabo por **Asadi A et al** <sup>(10)</sup> en el año 2014. En él, se analizó la función sexual y reproductiva en varones jóvenes de entre 20 y 40 años. Se midieron las concentraciones de distintas hormonas entre ellas FSH, LH o testosterona antes de iniciar el tratamiento. Los niveles hormonales volvieron a ser medidos tras tres meses en monoterapia con carbamazepina. En los resultados obtenidos se concluyó que son necesarios más estudios, ya que no se pudieron obtener cambios determinantes en los niveles hormonales que permitieran asociar el tratamiento anticonvulsivante con carbamazepina con la disfunción sexual.

En el año 2012 **Najafi M et al** <sup>(11)</sup> destacó la influencia de los anticonvulsivantes en la función sexual y su inducción al déficit de andrógenos. En este estudio se estudiaron los niveles hormonales de 59 hombres con epilepsia de entre 20 y 30 años en tratamiento con valproato, lamotrigina y carbamazepina. En los resultados obtenidos se pudo observar que los pacientes tratados con lamotrigina presentaban niveles de hormonas sexuales mucho más bajas que el grupo control. A pesar de ello, los efectos secundarios de esta eran mucho menores que los pacientes tratados con antiepilépticos clásicos lo que hizo concluir que la lamotrigina se trata de un buen sustituto de la carbamazepina y el valproato para el control de las crisis y el logro de unos menores efectos adversos.

Fue el mismo autor el llevó a cabo una revisión de los estudios publicados sobre el tema. Fueron varias las publicaciones que le llevaron a concluir cómo los hombres tratados con carbamazepina presentaban trastornos endocrinos similares a los que utilizan fenitoína, aumentaban los niveles de SHBG con el consiguiente aumento de la testosterona total y disminución de la testosterona libre bioactiva y disminución de andrógenos. A pesar de que el valproato no es un inductor enzimático, varios estudios concluyen que modifica las concentraciones de ácido GABA, lo que parece alterar la

secreción de gonadotropinas. Además, en su revisión encontró estudios que asociaban este fármaco con disfunción reproductiva causada por su efecto sobre la síntesis de andrógenos y su efectos sobre la motilidad espermática y la morfología de estos. <sup>(11)</sup>

En uno de los artículos más recientes de 2016, **Atif M** <sup>(12)</sup> revisó múltiples estudios de cómo afectaban los anticonvulsivantes a dicha función sexual tanto en hombres como en mujeres. Los resultados obtenidos fueron recogidos en la tabla 3.

<b>Fármaco y dosis</b>	<b>Disfunción asociada</b>	<b>Prevalencia</b>
<b>Carbamazepina 250 mg</b>	Anormalidad en el esperma	77%
<b>Carbamazepina (400-1000 mg)</b>	Disfunción eréctil	47.1%
	Eyacuación prematura	35.3%
	Disfunción orgásmica	5.9%
	Disminución del deseo sexual	52.9%
<b>Valproato (500-1250 mg)</b>	Disfunción eréctil	0%
	Eyacuación prematura	20%
	Disfunción orgásmica	0%
	Disminución del deseo sexual	62.5%
	Anormalidad en el esperma	18.8%
<b>Gabapentina 900 mg</b>	Anorgasmia	--
<b>Fenitoína 100 mg</b>	Eyacuación retrógrada	--
<b>Lamotrigina 50-200 mg</b>	Pérdida del deseo sexual	11%

Tabla 3. Drogas antiepilépticas asociadas a la disfunción sexual

Se vio que tanto la carbamazepina como el valproato eran los que más afectaban a la función sexual. El valproato tenía alta prevalencia casos de disminución del deseo sexual (62.5%) y la carbamazepina destacaba por su afectación al deseo sexual en un 52.9%, disfunción eréctil en el 47.1% y en la motilidad espermática en el 77%. La lamotrigina se asoció con casos de pérdida del deseo sexual en el 11% de los pacientes, mientras que la gabapentina estaba relacionada con anorgasmia y la fenitoína con eyacuación retrógrada.

### **5.1.2. Influencia de gabapentina**

Son múltiples los estudios que afirman que se requieren menos de 900 mg diarios de gabapentina para que esta llegue a producir disfunción sexual. En el estudio llevado a cabo por **Kaufman K et al** <sup>(13)</sup> en 2011, se pretendió demostrar como dosis de solamente 300 mg de gabapentina diaria podían inducir a una pérdida de libido, anorgasmia e impotencia en varones. Este estudio contó con muchas limitaciones ya que se trató un único caso con un solo sujeto, por lo que los resultados obtenidos no se podían generalizar. Los efectos de la gabapentina se estudiaron en un sujeto de varón de 34 años que presentaba depresión y trastorno de ansiedad y requería tratamiento con gabapentina. A las dos semanas del tratamiento con gabapentina 200 mg el paciente señaló una moderada disminución de la función sexual, presentando un leve retraso en la eyaculación. Se aumentó la dosis a 300 mg, hecho con el cual el paciente describió una progresiva disfunción sexual: a la semana presentaba disminución del libido, a las dos semanas erección parcial y anorgasmia y a las cuatro falta de libido, aneyaculación, anorgasmia e impotencia. El paciente asoció la sintomatología con el aumento de la dosis de gabapentina.

### **5.2. Fármacos anticonvulsivantes como factor de riesgo de disfunción sexual femenina**

Los estudios sobre la influencia de los anticonvulsivantes en la función sexual femenina son mucho más escasos que los hombres y la relación no está tan estudiada. Entre las mujeres que requieren el uso en monoterapia de fármacos anticonvulsivantes se ha encontrado alta frecuencia (30-60%) de afectación de la disfunción sexual entre las que se encuentran: trastornos del deseo y excitación sexual, dispareunia, vaginismo, anorgasmia y falta de lubricación. <sup>(14)</sup>

### 5.2.1. Influencia de lamotrigina

Son varios los autores que asocian la lamotrigina con alteraciones hormonales y un aumento de la incidencia de ovario poliquístico en mujeres. Se cree que esto es debido a que la lamotrigina no es un inductor de la enzima P<sub>450</sub>, hecho que se relaciona con cambios en la conducta sexual y reproductiva. Algunos pacientes que cambiaron de fármacos incluso han afirmado que mejora su disfunción sexual. <sup>(15)</sup>

Fue en un análisis en el año 2006 cuando **Gil A et al** <sup>(15)</sup> pretendieron evaluar distintas dimensiones asociadas al uso de lamotrigina: deseo sexual, frecuencia, interés sexual, placer y excitación y orgasmo. Algunos pacientes fueron tratados en monoterapia con lamotrigina y otros cambiaron a este fármaco. En los resultados obtenidos se comprobó que el grupo de aquellas mujeres que habían iniciado el tratamiento, vieron mejoradas los cinco aspectos, sin embargo los hombres sólo notaron mejora del placer. En cambio, en las mujeres que sustituyeron su tratamiento anterior por la lamotrigina, vieron mejorado el deseo y el orgasmo pero el interés sexual mostró una notable disminución. Los hombres experimentaron una gran mejora del placer y del orgasmo. Con este estudio se concluyó que sí que existía mejora en la función sexual asociado a este fármaco, especialmente en aquellas mujeres que no habían sustituido otro anticonvulsivante por la lamotrigina. Después de las respuestas obtenidas, se realizó un cuestionario subjetivo con el fin de comprobar la impresión de los pacientes sobre la relación (Tabla 4, 5 y 6)

	Monoterapia		Cambio a Lamotrigina	
	Principio	Final	Principio	Final
<b>Pérdida del interés sexual</b>				
Nunca	24/79 (30%)	26/79 (33%)	11/58 (11%)	15/62 (24%)
Raramente	21/79 (27%)	28/79 (35%)	15/58 (26%)	26/62 (42%)
A veces	18/79 (23%)	15/79 (19%)	18/58 (31%)	16/62 (26%)
Frecuentemente	12/79 (15%)	7/79 (9%)	13/58 (22%)	4/62 (6%)
Siempre	4/79 (5%)	3/79 (4%)	1/58 (2%)	1/62 (2%)

Tabla 4. Impresiones subjetivas de los pacientes de la relación entre pérdida del interés sexual

	Monoterapia		Cambio a Lamotrigina	
	Principio	Final	Principio	Final
<b>¿Está la pérdida de interés sexual relacionada con la enfermedad?</b>				
No relacionado	51/73 (70%)	53/75 (71%)	24/54 (44%)	31/55 (56%)
Parcialmente relacionado	18/73 (25%)	22/75 (29%)	27/54 (50%)	23/55 (42%)
Totalmente relacionado	4/73 (5%)	0/75 (0%)	3/54 (6%)	1/55 (2%)

Tabla 5. Impresiones subjetivas de los pacientes de la relación entre pérdida del interés sexual y enfermedad

	Monoterapia		Cambio a Lamotrigina	
	Principio	Final	Principio	Final
<b>¿Es la pérdida de interés sexual causada por la medicación anticonvulsivante?</b>				
No relacionado	-	66/75 (88%)	27/54 (50%)	40/55 (73%)
Parcialmente relacionado	-	9/75 (12%)	20/54 (37%)	14/55 (25%)
Totalmente relacionado	-	0/75 (0%)	7/54 (13%)	1/55 (2%)

Tabla 6. Impresiones subjetivas de los pacientes de la relación entre pérdida del interés sexual y drogas anticonvulsivantes

### 5.2.2. Influencia de valproato

Los estudios sobre la repercusión de los anticonvulsivantes en mujeres son mucho más escasos y son muchos más los estudios que relacionan este tipo de tratamientos con alteraciones de la función reproductiva en las mujeres.

Es el caso del estudio realizado por **Vargas JA et al** <sup>(6)</sup> en el cual se concluyó que el uso de ácido valproico estaba asociado con hiperandrogenismo, trastornos menstruales y ovarios poliquísticos, repercutiendo todo ello en la maduración sexual de las niñas.

Un estudio realizado en el año 1993 por **Isojävi J et al** <sup>(11)</sup> sobre las alteraciones de la función reproductivas asociadas al uso de valproato en mujeres entre 18 y 45 años concluyó con que los desórdenes menstruales, ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo eran comunes en mujeres con tratamiento de valproato. De 238 mujeres, 29 fueron tratadas con valproato, 120 con carbamazepina, 12 con ambos fármacos, 62 con otros fármacos y 15 de ellas no recibieron tratamiento. En los resultados obtenidos, se comprobó que el 45% de las mujeres que recibieron valproato como único fármaco presentaban desórdenes menstruales. Esta cifra disminuía en las mujeres en las que se combinó el fármaco junto con carbamazepina (25%), o las que recibieron únicamente carbamazepina (19%). El 80% por de las mujeres menores de 20 años que fueron tratadas con valproato, presentaron ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo en comparación con el uso de otros fármacos. (figura 1).

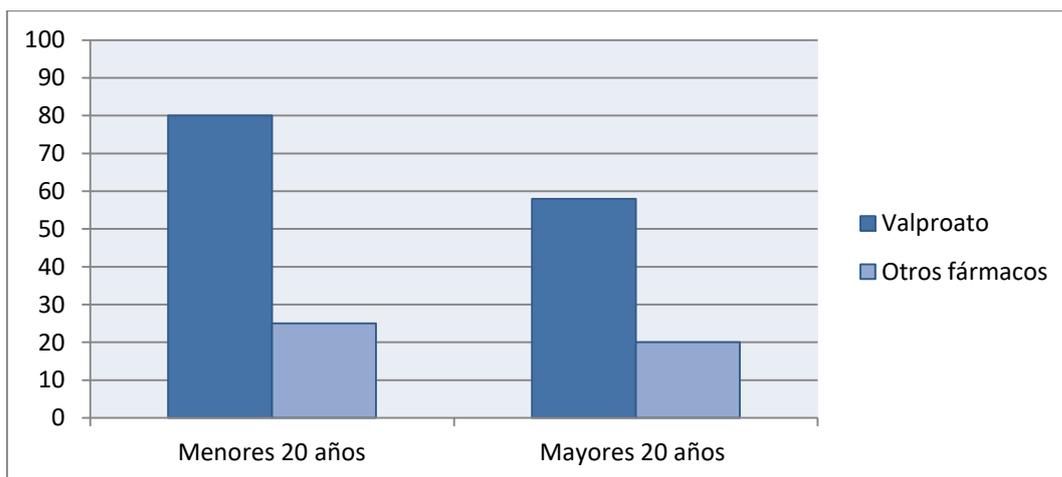


Figura 1. Relación entre el uso de valproato y presencia de ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo

### 5.2.3. Influencia de carbamazepina

En el estudio de **Vargas JA et al** <sup>(6)</sup> se relacionó las concentraciones de carbamazepina con alteraciones en las hormonas esteroideas, hormonas tiroideas y globulina fijadora de hormonas sexuales, lo cual tendrá como fin la hiposexualidad y trastornos de la menstruación.

Uno de los estudios más relevantes sobre el tema fue llevado a cabo en el año 2005 por **Morrell MJ et al** <sup>(14)</sup> en el cual se evaluaron la función sexual, el estado afectivo y las concentraciones de hormona esteroidea en mujeres que sufrían epilepsia tratadas con distintos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, valproato, gabapentina y lamotrigina) durante seis meses. En los resultados que se obtuvieron se observó que los fármacos inductores de la enzima P<sub>450</sub> provocaban una disminución de las concentraciones de hormonas esteroideas lo que aumentaba la disfunción sexual en aquellas que recibieron este tipo de fármacos, especialmente las que fueron tratadas con fenitoína. Las bajas cifras de estrógenos se asociaron a una disminución del deseo sexual, de la excitación fisiológica y un aumento de la ansiedad sexual lo que se relacionaba con relaciones sexuales dolorosas. Las bajas cifras de andrógenos se asociaron con una insuficiente excitación sexual.

### **5.3. Abordaje de los profesionales de la salud en la disfunción sexual producida por fármacos anticonvulsivantes**

La disfunción producida por los anticonvulsivantes, puede llevar al incumplimiento terapéutico y a la suspensión voluntaria de la medicación. Las preguntas dirigidas a los pacientes con tratamiento anticonvulsivante son necesarias, ya que es frecuente que no ofrezcan información sobre la disfunción sexual que sufren. Los profesionales de la salud requieren educación complementaria para abordar este tema. <sup>(13)</sup>

Son varios los enfoques en el tratamiento para ayudar a mejorar la disfunción sexual entre las cuales podemos encontrar enfoques de conducta para mejorar el rendimiento sexual, esperar al desarrollo de tolerancia, reducción de dosis, administrar la dosis después del sexo o variación a otro tipo de antiepiléptico de la gran gama disponible. <sup>(12)</sup>

#### **5.4. Manejo terapéutico de la disfunción sexual <sup>(17)</sup>**

En la actualidad, los tratamientos que disponibles para abordar la disfunción sexual son numerosos y presentan gran eficacia, a pesar de que aún no se conoce bien el mecanismo de producción de muchos de estos procesos.

El tratamiento destinado a mejorar la disfunción eréctil es uno de los más estudiados, junto con otros para mejorar disfunciones sexuales especialmente masculina. Los dirigidos al estudio de la disfunción sexual femenina son más escasos y menos conocidos.

- **Trastorno de erección**

Existen evidencias científicas que sostienen que el tratamiento psicológico para el trastorno de erección es efectivo y que éste produce mejoras notables. Dos tercios de los hombres en tratamiento psicológico afirman estar satisfecho con este.

Este tratamiento sostiene aspectos como importancia considerar los síntomas transitorios, quitándoles importancia, y de la comunicación con la pareja para tratar el problema como pilar principal para evitar recaídas, debiendo estar implicados ambos miembros, y siendo escasos los estudios que limitan la terapia únicamente al hombre.

A pesar de ello, y según sostienen muchos autores, el tratamiento más efectivo para el trastorno de erección sigue siendo el farmacológico. Este se basa en la inyección de distintas sustancias vasoactivas en los cuerpos cavernosos de pene o en la ingesta de fármacos como la yohimbina, apomorfina o sildenafil.

- **Eyacuación precoz**

El tratamiento principal consiste en la administración de antagonista alfa-adrenérgicos o en inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina y clomipramida.

Aún así, muchos estudios indican que están contraindicadas en casos en los que los problemas de erección y la eyacuación precoz se manifiestan de forma paralela, ya que las sustancias serotoninérgicas pueden producir disminución del deseo y activación sexual.

- **Trastorno orgásmico femenino**

Son varios los estudios que señalan que un alto porcentaje (hasta el 90%) de mujeres que presentan trastorno orgásmico consiguen alcanzar el orgasmo mediante terapias que motivan la masturbación, ya sea individual o en pareja, o con la ayuda de vídeos y material visual o escrito.

Para esta disfunción no se ha desarrollado ningún tipo de tratamiento médico.

- **Dispareunia y vaginismo**

Generalmente la dispareunia está relacionada con algún problema físico por lo que para su abordaje correcto es importante la solución de este de forma prioritaria mediante tratamiento tanto médicos como quirúrgicos.

En muchos casos, puede deberse a una respuesta psicológica condicionada que hay que reducir hasta eliminar mediante terapia que elimine la ansiedad y la falta de activación propias de esta disfunción.

En cuanto al tratamiento del vaginismo, está implicado el entrenamiento del músculo pubocoxíneo como principal medida y la inserción de dilatadores vaginales de un tamaño creciente. Hasta el 100% de los casos consiguen buenos resultados con este.

## **6. DISCUSIÓN**

Tras el profundo análisis llevado a cabo sobre la relación entre el consumo de fármacos anticonvulsivantes y la disfunción sexual se ha llegado a una serie de conclusiones sobre la influencia de estos en la función sexual de pacientes en tratamiento.

A pesar de los múltiples estudios que existen y que establecen el consumo de fármacos anticonvulsivantes como causa de disfunción sexual, podemos afirmar que parece haber una cierta influencia de los anticonvulsivantes en la función sexual, pero que a su vez interfieren muchos más factores propios de la enfermedad y que se requieren muchos más estudios para conocer con mejor exactitud el mecanismo por el cual estos fármacos afectan a la función sexual y el grado en el que lo hacen.

Se puede afirmar con seguridad que todos los fármacos anticonvulsivantes afectan a la concentración hormonal del organismo, y que aquellos que son inductores enzimáticos de la enzima P<sub>450</sub> tienen mayor repercusión sobre la función sexual, según las evidencias estudiadas. Es el caso de la carbamazepina, uno de los fármacos usados como primera línea de tratamiento y que posee más estudios sobre su influencia en la función sexual. Parece haber una clara relación causal entre este fármaco y la disfunción sexual, debido a la alteración de hormona fijadora de hormonas sexuales. Son varios los autores que lo relacionan con disminución del deseo y disfunción sexual en hombres y bajas cifras de hormonas esteroideas, SHBG, hiposexualidad y trastornos menstruales en mujeres.

Son menos las evidencias y los estudios de fármacos no inductores enzimáticos en comparativa con aquellos que sí lo son. En el caso del valproato, se asoció a altos niveles de andrógenos, hecho causante de disfunción reproductiva así como hiperandrogenismo, trastornos menstruales y ovarios poliquísticos en mujeres.

No todos los estudios demuestran una disminución de la función sexual. Fármacos como la lamotrigina a pesar influir en la disminución de hormonas producían menores efectos secundarios que otro tipo de fármacos como carbamazepina o valproato y se encontraron evidencias de producir un aumento de la función sexual mejorando deseo sexual, interés, excitación, placer y orgasmo en especial en mujeres que iniciaron el tratamiento sin haber tomado ningún fármaco previamente.

Así mismo podemos afirmar que el consumo de fármacos anticonvulsivantes es un factor agravante de la disfunción sexual de estos pacientes, a pesar de que influyan muchos más factores de la enfermedad. Se puede concluir por tanto que las alteraciones en la función sexual son consecuencia de los efectos y desórdenes hormonales que los anticonvulsivantes producen en el organismo, afectando esto a la función sexual y reproductiva. Carbamazepina y valproato parecen ser los fármacos que más afectan a la función sexual, pareciendo ser la lamotrigina un buen sustituto debido a las evidencias de menores efectos secundarios de esta y los múltiples estudios que muestran evidencias de mejoras en la función sexual.

Son muchas las limitaciones de los estudios, debido a la gran cantidad de factores que influyen en la enfermedad y que se deben tener en cuenta. Se plantea una gran necesidad de investigación en torno a la forma en la que estos fármacos afectan a la secreción hormonal, ya que aunque estos pueden disminuir la sintomatología de la

enfermedad, son graves e infravalorados los efectos secundarios que pueden producir en el paciente, por lo que se requieren muchos más análisis para conocer con exactitud la forma en la que influyen cada tipo de fármaco sobre las hormonas, y así poder conocer la mejor manera de encontrar sustitutos que afecten en menor medida a la función sexual.

## **7. CONCLUSIONES**

- La disfunción sexual y reproductiva no son el resultado único del consumo de anticonvulsivantes, sino que influyen muchos otros factores agravantes de la propia enfermedad.
- Existe una relación evidente entre el consumo de fármacos anticonvulsivantes y cambios en la concentración hormonal en pacientes en tratamiento, hecho que parece influir en la correcta función sexual.
- Los fármacos inductores de la enzima P<sub>450</sub> como la carbamazepina producen alteraciones en la hormona fijadora de hormonas sexuales, siendo los que más parecen afectar a la función sexual.
- Algunos fármacos como la lamotrigina parecen mejorar la función sexual y tener menores efectos secundarios que carbamazepina y valproato, pudiendo ser un buen sustituto de estos.
- La disfunción sexual es a menudo un aspecto infravalorado de la salud, que requiere ser abordado por los profesionales de la salud para así evitar el abandono terapéutico.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. De Ahumada JI, Santana ML, Serrano JS. Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Díaz Santos; 2002.
2. Valles C, Fernández JM, Escaf S, Fernández MC, Villanueva F, Fernández F. Fisiopatología y abordaje de la disfunción sexual en pacientes epilépticos. *Rev Neurol.* 2008; 46 (7): 424-429.
3. De Dios JB, Ochoa C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol.* 2005; 41: 676-683.
4. Díaz R.S. Antiepilepticos: aportación de nuevos fármacos. Información terapéutica del Sistema Nacional de salud. 2004; 28 (2): 33-40.
5. Nájera DC, Gutiérrez AM. Epilepsia en la mujer, por qué es especial. *Acta Neurol Colomb.* 2005; 21 (1).
6. Vargas JA, Carrizosa J, Alfaro JM, Balthazar V, Cornejo JW, Cadavid AM, Jaramillo MC. Disorders of physical and sexual development in prepubertal and pubertal males with epilepsy, at Hospital Universitario San Vicente de Paul Medellin. *Latreia.* 2008; 21 (3): 219-228.
7. Valles C, Fernández JM, Escaf S, Fernández F. Etiología neurógena en pacientes con disfunción eréctil. *Archivos Españoles de Urología.* 2008; 61 (3): 403-411.
8. Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AH, Knip M, Lukkarinen O et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology.* 2001; 56 (1): 31-36.
9. Calabrò RS, Italiano D, Pollicino P, Bramanti P. Oxcarbazepine related retrograde ejaculation. *Epilepsy & Behavior.* 2012; 25 (2): 174-175.
10. Asadi A, Dabbaghmanesh M, Ashjazadeh N. Effects of carbamazepine on male reproductive hormones. *Medical journal of the islamic republic of Iran.* 2014; 28: 139.

11. Najafi M, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iranian journal of neurology*. 2012; 11 (2): 37.
12. Atif M, Sarwar M, Scahill S. The relationship between epilepsy and sexual dysfunction: a review of the literature. *Srpingger Plus*. 2016; 5 (1): 2070.
13. Kaufman K, Struck P. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy and Behavior*. 2011; 21 (3): 324-326.
14. Morrel MJ, Flynn KL, Doñe S, Flaster E, Kalayjian L, Pack AM. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 6 (3): 360-365.
15. Gil A, López F, Serratos JM, Moncada I, García P, Álamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15 (3): 142-149.
16. Isojärvi J, Laatikainen T, Pakarinen Aj, Juntunen K, Myllyla V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 1993; 329 (19): 1383-1388.
17. Labrador F, Crespo M. Tratamientos psicológicos eficaces para las disfunciones sexuales. *Psicothema*. 2001; 13 (3): 428-441.