

Efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos: detección y manejo

Federico Manuel Daray¹, María Laura Pérez Roldán² Federico Rebok³

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 17, N° 3, abril de 2012, págs. 213 a 226.

Resumen

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa fueron los primeros fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión mayor. Éstos se asociaban a una alta incidencia de efectos adversos, muchos de ellos de gravedad; por esto, al emplearlos, los psiquiatras se focalizaban en la detección y manejo de los efectos adversos potencialmente letales. En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos antidepresivos que se acompañan de efectos adversos de menor letalidad, como las disfunciones sexuales, pero de gran importancia porque se asocian a una falta de adherencia al tratamiento. En la presente revisión se describen las disfunciones sexuales producidas por los antidepresivos, la manera de detectar-

las en la práctica cotidiana y las estrategias para corregirlas.

Palabras clave

Antidepresivos - Disfunciones sexuales - Tratamiento de la disfunción sexual.

Abstract

Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors were the first group of drugs used to treat major depression. These drugs were associated with a high incidence of side effects, many of them of high severity; so much attention was given to the detection and management of potentially lethal side effects. In recent years new antidepressant drugs have been incorporated; they are associated with less serious side effects, as sexual dysfunction, but of great importance because they are associated with a lack of adherence to treatment. The present review describes the sexual

1 Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano. Doctor en Medicina. Área Farmacología. Facultad de Medicina, UBA. Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. E-mail: fdaray@hotmail.com.

2 Médica especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Médica de planta, Servicio «Magnan», Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano". Carrera de especialización derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría.

3 Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Médico de planta, Servicio de Internación de Guardia, Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano". Carrera de especialización derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría. Jefe de Trabajos Prácticos, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

dysfunction caused by antidepressants, how to detect them in daily practice, and strategies to correct them.

Key words

Antidepressants - Sexual Dysfunction - Treatment of sexual dysfunction.

Introducción

Los primeros fármacos empleados para el tratamiento de la depresión mayor, los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), se asociaban a una alta frecuencia efectos adversos, muchos de ellos de gravedad. Cuando estos eran los antidepresivos que se prescribían con mayor frecuencia se prestaba mucha atención a la detección y el manejo de los efectos adversos que podían comprometer la vida del paciente. En los últimos años, el tratamiento de la depresión mayor ha cambiado con la introducción de nuevos fármacos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. Estos nuevos antidepresivos se asocian con efectos adversos de menor gravedad pero que en muchos casos llevan a una falta de adherencia al tratamiento: tal es el caso de las disfunciones sexuales.

Por disfunción sexual se entiende a una alteración en alguna de las fases de la res-

puesta sexual humana: deseo, excitación, orgasmo y resolución (Figura 1). La clasificación de las disfunciones sexuales se realiza de acuerdo a cuál de las fases se ve afectada (Tabla 1). En muchos casos, las alteraciones pueden presentarse en una o más de estas fases. También es posible realizar una clasificación etiológica de las disfunciones sexuales (Tabla 2).

Es importante reconocer las disfunciones sexuales causadas o exacerbadas por los antidepresivos ya que si bien éstas no suelen constituir un obstáculo durante la fase aguda del tratamiento, pueden llevar a la falta de adherencia durante la fase de mantenimiento con la subsecuente aparición de recaídas por el abandono de la medicación.

También se debe tener en cuenta que en muchos de los pacientes las disfunciones sexuales pueden ser multifactoriales, por eso, la evaluación de la disfunción sexual requiere de la clasificación de la naturaleza del problema, el curso y la evolución, los antecedentes médicos y psiquiátricos del paciente, todas las medicaciones y sustancias de abuso que consume.

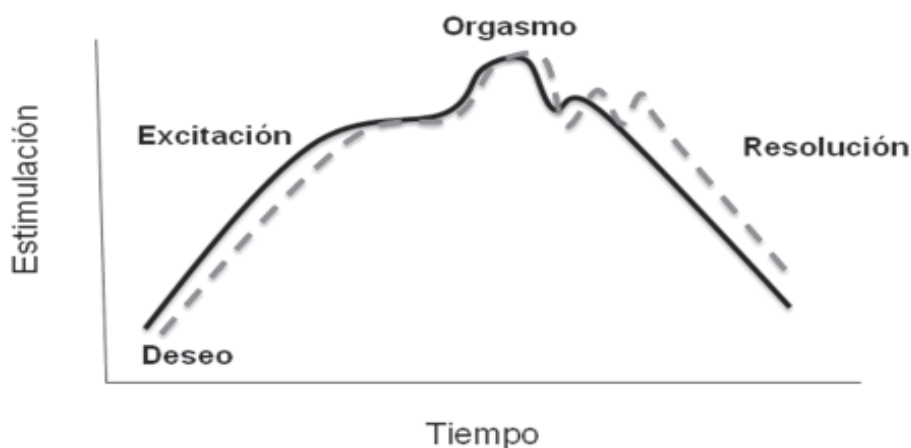
En esta revisión nos proponemos realizar una actualización acerca de los efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos, haciendo hincapié en la forma de detección y manejo de los mismos en la práctica cotidiana.

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones sexuales según la fase alterada.

FASE DE DESEO SEXUAL	Inhibición/disminución del deseo sexual
FASE DE EXCITACIÓN	Excitación sexual inhibida, disfunción eréctil, disminución de la sensibilidad genital, fallas en la lubricación vaginal
FASE DE ORGASMO	Eyacuación precoz Ausencia/retraso en la eyacuación/orgasmo

Tabla 2. Clasificación de las disfunciones sexuales según su etiología.

Etiología de las Disfunciones Sexuales
<p style="text-align: center;">ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomatología depresiva ▪ Trastorno sexual primario (dispareunia, vaginismo) ▪ Abuso de sustancias (alcohol, tabaco, cocaína, opioides) ▪ Otros problemas psiquiátricos <p style="text-align: center;">ANTECEDENTES CLÍNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades cardiovasculares ▪ Afecciones urogenitales ▪ Enfermedades neurológicas ▪ Endocrinopatías ▪ Enfermedades autoinmunes ▪ Infecciones ▪ Alteraciones metabólicas ▪ Neoplasias ▪ Etc.
<p style="text-align: center;">EFFECTOS ADVERSOS A PSICOFÁRMACOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepresivos ▪ Otros psicofármacos
<p style="text-align: center;">EFFECTOS ADVERSOS A OTROS FÁRMACOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihipertensivos ▪ Diuréticos ▪ Antihistamínicos H₂ ▪ Miorrelajantes
<p style="text-align: center;">CONTEXTOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psicológico <ul style="list-style-type: none"> - autoestima - identidad sexual - imagen corporal - abuso sexual ▪ Psicosocial <ul style="list-style-type: none"> - edad avanzada - relación con la pareja - ambiente ▪ Cultural ▪ Étnico ▪ Religioso

Figura 1. Fases de la respuesta sexual humana

Respuesta sexual de la mujer (—) y del hombre (---).

Frecuencia de disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos

La información comercial de los antidepresivos refiere que los reportes espontáneos dan una incidencia de efectos adversos sexuales menores al 15%. Sin embargo, estudios específicos en los que se evaluaban las disfunciones sexuales inducidas por ISRS dan un valor mayor que oscila entre el 34% y el 70%¹.

En un estudio transversal, que incluía 6297 pacientes con depresión mayor en tratamiento con nuevos antidepresivos (no incluyó ni los IMAO ni los ATC), la prevalencia de disfunciones sexuales, determinadas por el Sexual Functioning Questionnaire (SFQ), fue de 37%. Este valor varía entre los diferentes antidepresivos. Tanto los ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina) como los

IRSN (venlafaxina) son los que tienen los valores de prevalencia más altos, oscilando entre el 36% y el 43%. La media de este grupo es de 40% y no se detectaron diferencias significativas entre estas drogas. Por otro lado, bupropion IR, bupropion SR y la nefazodona fueron los antidepresivos que se asociaron con valores de prevalencia menores (22%, 25% y 28%, respectivamente) y estos valores fueron significativamente diferentes a los valores de los ISRS y IRSN¹. Esto sugiere que los antidepresivos que inhiben la receptación de serotonina se asocian con mayor prevalencia de disfunciones sexuales.

Estudios longitudinales también encontraron diferencias entre antidepresivos con diferentes mecanismos de acción. Un estudio en el que se comparó bupropion XL vs. escitalopram vs. placebo, en pacientes con depresión mayor que completaron el SFQ al comenzar el estudio y a las 8 semanas, encontró que

tanto el grupo placebo como el tratado con bupropion presentaron una mejoría en la función sexual mientras que en el grupo tratado con citalopram la función sexual empeoró². Estas diferencias no pueden ser explicadas por una diferencia en la eficacia antidepresiva y, en cambio, sostienen la hipótesis de que los antidepresivos que inhiben la recaptación de la serotonina afectan la función sexual². En este sentido, otro estudio prospectivo multicéntrico, realizado en España, con 1022 pacientes tratados con varios antidepresivos, demostró que la incidencia de disfunciones sexuales asociadas a los ISRS y la venlafaxina fueron considerablemente altas (entre el 58% y el 73%) en comparación con las observadas con mirtazapina (24%), nefazodona (8%), moclobemida (4%) y amineptina (7%)³.

La duloxetina, un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, genera disfunciones sexuales con mayor frecuencia que el placebo pero con menor frecuencia que los ISRS. Esto se ha observado al combinar los datos de 4 ensayos clínicos controlados y doble ciego que involucraban 1463 pacientes con depresión mayor, en los que se observó que tanto la paroxetina como la duloxetina generaban mayor número de disfunciones sexuales que el placebo y, además, la incidencia con paroxetina era mayor que con la duloxetina⁴. Esto también se ha observado en otro estudio con 188 pacientes, en el que 46,5% del grupo tratado con duloxetina reportó disfunciones vs. el 62,8% de los pacientes que recibieron paroxetina, siendo la diferencia entre ambos grupos significativamente diferente⁵.

La agomelatina, un agonista melatoninérgico (MT1 y MT2) y antagonista de los receptores 5-HT_{2C}, es un fármaco con propie-

dades antidepresivas de reciente introducción en el mercado. Si bien los datos existentes sobre este fármaco son escasos, un trabajo reciente, en el que se comparó la agomelatina con la venlafaxina, demostró que la incidencia de efectos adversos sexuales con la agomelatina es significativamente menor que con la venlafaxina⁶.

Los antidepresivos de primera generación se han asociado a disfunciones sexuales. Tanto con los antidepresivos tricíclicos como con los heterocíclicos se ha reportado disminución de la libido, disfunciones eréctiles y retraso en la eyaculación/orgasmo, en especial con clorimipramina⁷. Por otro lado, si bien los inhibidores de la monoaminoxidasa también se asocian a disfunciones sexuales, la selegilina, administrada en forma transdérmica (parches), no ha mostrado mayor incidencia de disfunciones sexuales que el placebo⁸.

Recientemente, un meta-análisis que intentó resumir y cuantificar toda la evidencia disponible acerca de las disfunciones sexuales inducidas por los antidepresivos encontró que sertralina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, imipramina, duloxetina, escitalopram y fluvoxamina, se asocian a disfunciones sexuales con una incidencia mayor que placebo y con valores que oscilan entre 25% y 80%. En particular, los niveles más altos se observan con sertralina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, fluoxetina. Por otro lado, la agomelatina, amineptina, moclobemida, nefazodona y mirtazapina no se diferencian del placebo⁹.

En la Tabla 3 se resumen los niveles de evidencia hallados para efectos adversos sexuales asociados al empleo de fármacos antidepresivos.

Tabla 3. Niveles de evidencia para efectos adversos sexuales asociados al empleo de fármacos antidepressivos¹⁰.

ISRS	
Citalopram	Las tasas de DS son comparables con las de la paroxetina (II) y otros ISRS (III) y significativamente superiores que las de la reboxetina (II)
Escitalopram	Tasas significativamente mayores de DS, especialmente disminución del deseo y disfunción orgásmica, que el placebo (I), el bupropión (I) y la duloxetina (II)
Fluoxetina	Tasas significativamente mayores de DS, especialmente disfunción orgásmica en la mujer, y niveles menores de satisfacción sexual en pacientes tratados con fluoxetina en comparación con aquellos tratados con reboxetina (II), bupropión (I) o placebo (I). Sin diferencias significativas respecto de otros ISRS (III)
Fluvoxamina	Tasas significativamente mayores de DS que las del placebo (II). Sin diferencias significativas respecto de otros ISRS (III)
Paroxetina	Incidencia de DS significativamente superior que con la duloxetina (I), el placebo (I) y el bupropión (II)
Sertralina	Tasas significativamente mayores de DS en comparación con mirtazapina (II), bupropión (I) y placebo (I). Satisfacción sexual significativamente menor en comparación con el bupropión (I) y el placebo (I). Sin diferencias significativas respecto de otros ISRS (III)
ISRSNA	
Duloxetina	Tasas menores de DS en comparación con la paroxetina (I) y el citalopram (II). Sin embargo, ambas drogas se asocian con tasas significativamente mayores de DS que el placebo (I)
Venlafaxina	Tasas significativamente mayores de DS en comparación con el bupropión (II) y la agomelatina (II). Tasas de DS comparable a las de otros ISRS (III)
ATC	
Amineptina	Tasas significativamente menores de DS en comparación con la venlafaxina (III)
Clorimipramina	Tasas significativamente mayores de disfunción orgásmica en comparación con placebo (III)
Imipramina	Las tasas de DS por imipramina y fenelzina son comparables (III), y la tasa de cada una de ellas es mayor que para placebo (III)

Tabla 3. (Continuación)

IMAO e IRMA	
Moclobemida	Tasas significativamente menores de DS en comparación con ISRS y venlafaxina (III)
Fenelzina	Ver imipramina
Otros antidepresivos	
Agomelatina	Tasas significativamente menores de DS en comparación con venlafaxina (II). Sin diferencias significativas con respecto al placebo (II)
Bupropión	Tasas significativamente menores de DS en comparación con venlafaxina (II), sertralina (I), escitalopram (II), paroxetina (II) y placebo (I). Significativamente mejor también que otros ISRS (III)
Mirtazapina	Tasas significativamente menores de DS en comparación con sertralina (II). Significativamente mejor en comparación con ISRS y venlafaxina (III)
Nefazodona	Niveles significativamente menores de DS en comparación con ISRS y venlafaxina (III)
Reboxetina	Niveles significativamente menores de DS en comparación con fluoxetina (II) y citalopram (II). Sin diferencias significativas al ser comparada con placebo (II)

En el artículo de Serreti y Chiesa (2011) sólo se investigaron los estudios, revisiones y meta-análisis en los que la disfunción sexual (DS) fue específicamente investigada mediante entrevistas semiestructuradas y escalas específicamente diseñadas para evaluar tasas de DS¹⁰. Nivel de evidencia: I, al menos dos ensayos controlados randomizados con tamaños muestrales adecuados, preferentemente controlados con placebo y/o meta-análisis con intervalos de confianza estrechos; II, por lo menos un ensayo controlado randomizado con tamaño muestral adecuado y/o meta-análisis con intervalos de confianza amplios; III, ensayos controlados randomizados sin tamaños muestrales adecuados, estudios prospectivos controlados no randomizados o estudios no controlados, o serie de casos, o estudios retrospectivos de alta calidad. No se reportaron las opiniones/consensos de expertos (nivel de evidencia = 4).

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSNA: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ATC: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; IRMA: inhibidores reversibles de la MAOA.

Fisiopatología de los efectos adversos sexuales inducidos por antidepresivos

Para manejar las disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos es necesario comprender a través de qué mecanismos estos

fármacos alteran las fases de la respuesta sexual normal.

El efecto de los antidepresivos sobre el *deseo sexual* se debería a la acción de los mismos sobre determinadas regiones del SNC, en particular sobre el sistema mesolímbico. El mismo participaría en la regulación de la

libido y la dopamina sería el neurotransmisor involucrado. Los ISRS aumentan la biodisponibilidad de serotonina y ésta, a través de receptores 5-HT₂, generaría una disminución de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Esto explicaría porque los antidepresivos que no afectan la neurotransmisión serotoninérgica (ejemplo, bupropion) o los que antagonizan receptores 5-HT₂ (ejemplo, mirtazapina), no están asociados con una disminución en el deseo sexual¹¹.

La *fase de excitación* en el hombre está marcada por la capacidad para alcanzar y mantener una erección y en la mujer por la lubricación y la vasodilatación e ingurgitación de los genitales externos. La excitación sexual estaría mediada tanto por el SNC como por el SNP. A nivel del SNC también estaría mediada por el sistema mesolímbico y los conceptos expuestos previamente también se aplican a los mecanismos que alteran la fase de excitación sexual. A nivel del SNP, la actividad del sistema simpático y parasimpático median los reflejos espinales involucrados en la excitación y la serotonina, así como otros neurotransmisores estarían involucrados en el mismo. Los ISRS, al aumentar los niveles de serotonina, alteran el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, inhibiendo el reflejo espinal. También, el óxido nítrico está involucrado como mediador de la vasodilatación de los cuerpos cavernosos necesaria para alcanzar una erección¹¹.

Si bien el SNC podría tener algún efecto en la *fase del orgasmo*, ésta parecería estar mediada principalmente por el SNP. El sistema simpático y parasimpático, a través de la noradrenalina y la dopamina, están involucrados en esta fase. La actividad de estos neurotransmisores estaría a su vez regulada por la serotonina vía receptores 5-HT₂. Esto explicaría porque los ISRS, a través de un au-

mento en los niveles de serotonina y la activación del receptor 5-HT₂, inhibirían el orgasmo y por qué los antidepresivos que no afectan la neurotransmisión serotoninérgica (ejemplo, bupropion) o que tienen actividad bloqueante sobre los receptores 5-HT₂ (ejemplo, mirtazapina) no afectarían esta fase¹¹.

La importancia del receptor 5-HT₂ en la fisiopatología de las disfunciones sexuales queda demostrada en estudios de farmacogenética en los que se examinaron pacientes que tomaban un ISRS para el tratamiento de la depresión, pero que no se encontraban deprimidos o ansiosos en el momento de la evaluación; y se demostró que los mismos tenían un riesgo 3,5 veces mayor de presentar una disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo si presentaban el genotipo 5-HT_{2A} – 1438 GG de receptor serotoninérgico, respecto de iguales pacientes que no presentaban dicho genotipo¹².

Detección de las disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos

Las disfunciones sexuales son altamente frecuentes en la población general. En un estudio de prevalencia realizado en EEUU, se detectó que el 43% de las mujeres y el 31% de los hombres han reportado algún tipo de disfunción sexual¹³.

Estos valores se duplican en la población de pacientes que padecen algún tipo de trastorno depresivo (ej. depresión mayor, distimia) y que no están medicados. Entre el 80% y el 90% de los pacientes que sufren de depresión mayor se quejan de la disminución del deseo sexual. Además, la depresión mayor se asocia a otros cambios en la función sexual como las disfunciones eréctiles, disminución

en la lubricación y retraso en el orgasmo/eyaculación¹⁴⁻¹⁵.

El hecho de que las disfunciones sexuales tengan una alta prevalencia en la población general y en los pacientes que padecen alguna de las formas de depresión, dificulta determinar el impacto de los antidepresivos sobre la misma. Por esto, es imprescindible realizar una evaluación de la función sexual en las primeras entrevistas para contar con una valoración basal de cada paciente en particular. De esta forma se podrá determinar si la disfunción sexual es debida al tratamiento farmacológico o es parte del perfil clínico que presenta el paciente.

En relación con la evaluación de la función sexual, debemos tener en cuenta que muchos pacientes sólo reportan alteraciones en la función sexual cuando se los interroga acerca de la misma; es decir, no debemos esperar los reportes espontáneos. En la práctica cotidiana, en la que uno atiende un alto número de pacientes, puede ser útil sistematizar el interrogatorio acerca de la función sexual. Algunos autores sugieren incorporar las preguntas al momento de interrogar acerca de otros síntomas neurovegetativos como el apetito y el sueño. Preguntas básicas como las que se enumeran en la Tabla 4 pueden ser útiles para evaluar sistemáticamente a los pacientes¹⁶.

Si antes de comenzar el tratamiento se detecta una disfunción sexual debemos tener en cuenta que en muchos de los pacientes que padecen un trastorno depresivo, las causas de las disfunciones sexuales pueden obedecer a diferentes motivos como ya se han enumerado en la Tabla 2. Por esto, la evaluación requiere de la clasificación de la naturaleza del problema, el curso y la evolución, los antecedentes médicos y psiquiátricos del paciente,

las medicaciones y sustancias de abuso que consume.

Si el paciente no presenta alteraciones en la función sexual, es importante que a la hora de elegir un antidepresivo para comenzar el tratamiento se indague acerca de la importancia que para él tiene su actividad sexual.

Además de la evaluación basal, se recomienda reevaluar la función sexual periódicamente a lo largo del tratamiento sobre todo en las primeras semanas para detectar alteraciones que pudieran surgir.

Debemos tener en cuenta que la disfunción sexual puede ser tratada pero las estrategias para el tratamiento dependerán de si la causa de la disfunción sexual es la enfermedad psiquiátrica o los fármacos empleados para el tratamiento de la misma.

Tabla 4. Diez preguntas claves para la evaluación de la función sexual¹⁶

- 1) ¿Está usted satisfecha/o con su vida sexual?
- 2) ¿Ha notado algún problema sexual? Describir:
- 3) ¿Ha notado una disminución del deseo sexual? Describir:
- 4) ¿Ha tenido problemas para alcanzar una erección / lograr lubricación vaginal? Describir:
- 5) ¿Ha notado problemas para alcanzar un orgasmo / eyaculación? Describir:
- 6) ¿Su orgasmo es menos placentero?
- 7) ¿Ha experimentado disfunciones sexuales en todas las situaciones? ¿Excitación espontánea intacta? ¿Deseo cuando no interactúa con su pareja? ¿Erecciones matutinas?
- 8) ¿Estos síntomas han comenzado antes o al mismo tiempo que el comienzo de la depresión? ¿Estos síntomas han comenzado antes o después de iniciado el tratamiento antidepresivo?
- 9) En caso de que la disfunción sexual se debe al tratamiento antidepresivo, ¿estas aumentan o empeoran con los cambios en la dosis de la medicación?
- 10) ¿Hubo algún cambio luego de discontinuar el tratamiento?

Estrategias para el manejo de la disfunción sexual inducida por antidepresivos

Varias estrategias han sido propuestas para el manejo de las disfunciones sexuales asociadas a los antidepresivos. Todas ellas tienen ventajas y desventajas. Es importante aclarar que la mayoría no han sido estudiadas

en ensayos clínicos controlados, doble ciego y randomizados.

Estas estrategias son de tres tipos: modificar la dosis o esquema de administración del antidepresivo, cambiar de antidepresivo por uno que no se asocie a disfunciones sexuales o agregar una nueva droga para corregir la disfunción (Tabla 5).

Tabla 5. Ventajas y desventajas de las estrategias propuestas para el manejo de las disfunciones sexuales asociadas a los antidepresivos.

TIPO DE ESTRATEGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Tolerancia	Simple	Baja eficacia
Disminución de la dosis	Simple	Riesgo de recaída
<i>Drug Hollidays</i>	Simple	Síntomas de discontinuación Baja adherencia Riesgo de recaída
Sustitución	Se emplea 1 sólo AD	Temor a recaída en un paciente estable
Antídoto	Buena tasa de éxitos	Aumento de efectos adversos y aumento del costo del tratamiento.

Una de las estrategias es esperar a que se desarrolle tolerancia. Esta es una estrategia simple pero el éxito parece ser bajo. Tendría mayor eficacia en aquellos casos en los que la disfunción sexual comenzó en las primeras semanas de tratamiento¹⁷.

Dado que los efectos adversos sexuales de los antidepresivos parecen ser dosis dependientes, la reducción de la dosis del fármaco puede mejorar la función sexual en algunos casos. Sin embargo, la reducción debe hacerse con precaución porque al bajar la dosis del antidepresivo puede disminuir la eficacia terapéutica y exacerbarse la sintomatología depresiva¹⁷.

Algunos autores proponen suspender o reducir la dosis del antidepresivo por 1, 2 ó 3 días antes del fin de semana (*drug hollidays*)

en aquellos pacientes que suelen tener relaciones sexuales durante ese período. Esta estrategia ha sido evaluada solamente en un estudio abierto por Rothscild y colaboradores y ha demostrado ser efectiva para mejorar los orgasmos, la satisfacción sexual y la libido en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con antidepresivos de vida media corta (sertralina y paroxetina) pero no en los pacientes tratado con los de vida media larga (fluoxetina). Esta estrategia tiene como riesgo la aparición de síndrome de abstinencia, la falta de adherencia al tratamiento y las recaídas en cuadro clínico de base¹⁸.

Otra estrategia consiste en el cambio por otro antidepresivo con menor incidencia de efectos adversos sexuales. Esta estrategia tiene la ventaja que mantiene un régimen simple

de tratamiento porque sigue utilizando un sólo fármaco. Sin embargo, tanto los pacientes como los terapeutas son temerosos de cambiar una medicación que ha sido eficaz. Las alternativas son aquellos antidepresivos que se asocian a una baja frecuencia de efectos adversos sexuales. La substitución ha demostrado ser efectiva con mirtazapina¹⁹ y con bupropion²⁰.

Otra de las estrategias es agregar un nuevo fármaco (antídoto) para contrarrestar los efectos adversos sexuales de los antidepresi-

vos. En general, los antídotos son fármacos que antagonizan los receptores serotoninérgicos, que antagonizan los receptores α_2 adrenérgicos o que estimulan la neurotransmisión dopaminérgica. En la Tabla 6 se describen los antídotos y sus mecanismos de acción. El problema con este tipo de estrategia es que al agregar un nuevo fármaco aumenta tanto la posibilidad de que aparezcan nuevos efectos adversos como de que ocurran interacciones farmacológicas.

Tabla 6. Mecanismo de acción de los fármacos empleados para contrarrestar los efectos adversos sexuales de los antidepresivos (antídotos).

FÁRMACO	MECANISMOS DE ACCIÓN
Bupiriona	Agonista parcial 5-HT _{1A} serotoninérgico
Sildenafil	Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)
Bupropion	Inhibidor de la recaptación de NA/DA
Nefazodona	Antagonista 5-HT ₂ serotoninérgicos
Mirtazapina	Antagonista α_2 adrenérgico y 5-HT ₂ /5-HT ₃ serotoninérgicos
Amantadina	Potencia la acción dopaminérgica*
Ciproheptadina	Antagonista 5-HT ₂ serotoninérgico
Yohimbina	Antagonista α_2 adrenérgico
Pramipexol	Agonista dopaminérgico

*No se conoce con exactitud cuál es mecanismo de acción

Los antídotos con mayor eficacia son la bupiriona²¹, el sildenafil²²⁻²³ y el bupropion²⁴.

El efecto de estos tres antídotos ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados (Tabla 7).