

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE



SEXUALIDAD Y
SALUD MENTAL

Recomendaciones de tratamiento ante disfunciones sexuales provocadas por antidepresivos.

Montejo, Ángel Luis*, y Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos **.

*Director Científico. Asociación Española Sexualidad y Salud Mental .Hospital Universitario de Salamanca. Área Docente de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca..¹

Grupo Español de Trabajo para el Estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos **.

Llorca, Ginés (1); Agüera, Luis (6); Álvarez-Lobato, Pablo (8); Arias, Manuel (11); Aztarain, Javier (12); Blanco, Angel L. (5) ; Blanco, Marisa (4); Bousoño, Manuel (7); Campos, Marisol (17); Carrasco, José L (6); Collado, Ramón (10); Daniel, Enrique (5); Derecho, Jesús (5); Díaz Marsá, Marina (6); Eguiluz, Ignacio (14); Espina Barrio, José Antonio (8); Fombellida, Clara (1); Franco Martín, Manuel (9); Franch, Juan (8); Gallego, M^a Teresa (1); Gándara, Jesús de la (4); García Mellado, Juan Antonio (9); Gómez del Castillo, M^a José (5); Gómez Robina, Felisa (2); González Pinto, Ana (13); Guerra Prado, Delio (2); Holm Cox, Olaf. (1); Goenaga, Enrique (5); Iglesias, Celso (7); Lorenzo, Carolina (1); Macías, José Angel (8); Martín Pinto, Tomás (2); Martín Carrasco, Manuel (12), Martín, Joaquín (18); Matías Fernández, Juan (1); Matías Polo, Josefa (1), Moríñigo, Ángel (18); Olivares, José Manuel (11); Ortega, Miguel Angel (17) Pérez-Sola, Víctor (3); Pérez Urdániz, Antonio (1); Prieto Mestre Nieves (1); Romero V. (17); Royuela Ángel (15); Rubio, Isabel (5); Sánchez, José M^a (3); Sánchez, Araceli (2); Sanz Francisco (15); Sanz, Olga (4); Serrano, Manuel (16); Soto, Antonio (8); Valle del, Pilar (15); Vicens, Enrique (3).

1. Salamanca, 2. Ávila, 3. Barcelona, 4. Burgos,5. Cáceres, 6. Madrid, 7. Asturias 8. Valladolid, 9. Zamora, 10. León, 11. Vigo. 12. Pamplona. 13. Vitoria, 14. Bilbao, 15 Palencia, 16 A Coruña, 17 La Rioja, 18 Sevilla.

¹ Dirección para correspondencia: Dr. Ángel Luis Montejo González. Unidad de Salud Mental. CS La Alamedilla. Av. Comuneros 27-31. 37003 Salamanca.Teléfono: 923 126596 /7(trabajo).e-mail: amontejo@usal.es

Aproximación al problema

Los antidepresivos se asocian frecuentemente con la aparición de disfunción sexual (DS) principalmente ISRS, venlafaxina y clomipramina. Otros antidepresivos con diferente mecanismo de acción parecen provocar menos efectos adversos sexuales (nefazodona, mirtazapina, bupropion, moclobemida). Lamentablemente la incidencia real de la disfunción está subestimada y es preciso el empleo de cuestionarios específicos ya que las comunicaciones espontáneas de este efecto adverso no superan el 15-20 % mientras las cifras reales superan el 60%. Los estudios con voluntarios sanos demuestran una frecuencia del 80% de DS en varones con vida sexual activa frente a placebo. Los mecanismos fisiopatogénicos implicados parecen ser multifactoriales y complejos. Entre ellos se encuentran el incremento de la serotonina circulante y la activación de receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} que afectarían fundamentalmente a la función orgásmica y al interés sexual. La disfunción eréctil parece ser secundaria a la alteraciones del funcionamiento del Oxido Nítrico, y activación adrenérgica en receptores periféricos. Parece existir también una predisposición genética en los pacientes que sufren DS por antidepresivos centrado en el Gen que expresa el receptor de la dopamina D₄

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. o empleo de "antídotos" como sildenafil. Debido a la elevada frecuencia de la disfunción sexual, hasta ahora poco exploradas por los clínicos, el deterioro de la calidad de vida del paciente y a la posibilidad de de abandono del tratamiento, es necesario que el médico investigue directamente este problema en todos los pacientes que reciben antidepresivos. La investigación rutinaria de la función sexual detectará la existencia y la aceptación por el paciente de este efecto adverso que con más frecuencia de la deseada conduce al incumplimiento terapéutico.

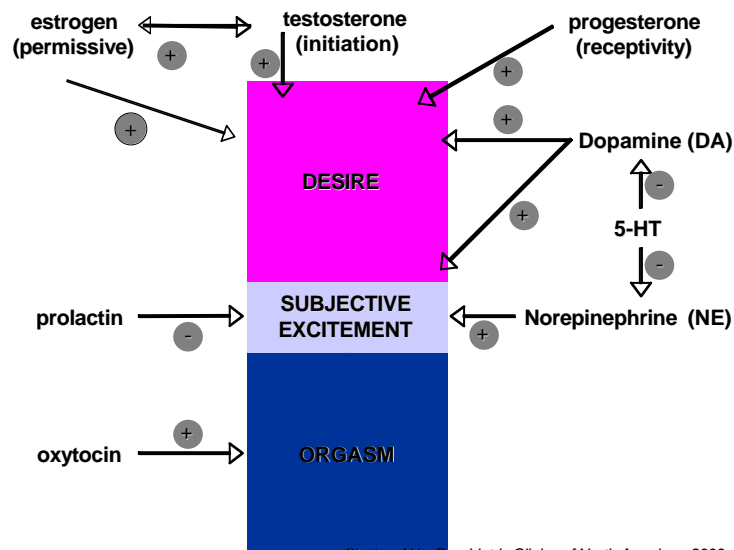
1.- Fisiopatogenia de la disfunción sexual.

Si bien la propia depresión podría explicar el descenso del interés sexual, los pacientes suelen notificar empeoramientos definidos desde el inicio del tratamiento que preferentemente se acompañan de alteraciones en el deseo, el orgasmo y/o la erección. La toma de otros medicamentos concomitantes (algunos antipsicóticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, betabloqueantes, etc.) o el abuso de alcohol y drogas puede empeorar el problema. El deterioro de la relación de pareja que puede verse asociado a la depresión o incluso como causa de ésta, podría ser sin duda la razón del empeoramiento de la vida sexual. Cuando se estudian muestras seleccionadas donde no existen estos problemas citados, el fármaco antidepresivo aparece como el responsable de la DS en un gran número de pacientes.

El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluye la combinación de factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales que están coordinados por centros en el hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral¹.

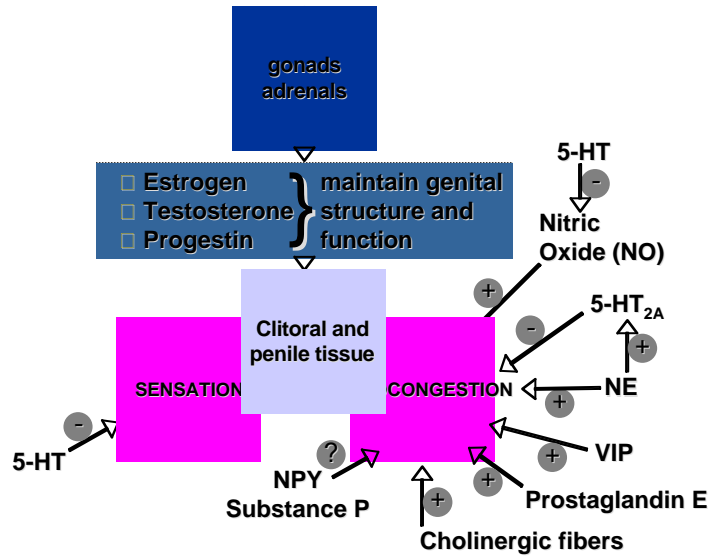
Los *estrógenos*, *testosterona* y *progesterona* son básicos en el adecuado funcionamiento del ciclo sexual ya que la testosterona está implicada en el inicio de la actividad (el deseo y la puesta en marcha), mientras los estrógenos juegan un papel modulador de permisividad fisiológica en las mujeres.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

Regulación central de la Función Sexual



Clayton AH. *Psychiatric Clinics of North America* 2003; 26:673-682

Regulación Periférica de la Función Sexual



Clayton AH. *Psychiatric Clinics of North America* 2003; 26:673-682

La *dopamina* facilita la función sexual en el SNC en animales de experimentación y en humanos especialmente mediada por el sistema mesolímbicoⁱⁱ. Por el contrario la *serotonina* inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmoⁱⁱⁱ, mediada por los receptores postsinápticos 5HT₂. 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 bloqueante de los receptores alfa-1 (como algunos antidepresivos y antipsicóticos) alteran el proceso de excitación sexual^{iv}.

El Oxido Nítrico (ON) es un mediador muy importante en el proceso de la erección^{v,vi}. La sustancias que estimulan la liberación de ON (sildenafil, vardenafilo y tadalafilo) resultan una alternativa en el tratamiento de las disfunciones eréctiles secundarias a psicofármacos.

.- Recomendaciones para la Disfunción Sexual Secundaria a antidepresivos

.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: mirtazapina, moclobemida, 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.

2.- Espera de la remisión espontánea de la disfunción sexual:

Algunos pacientes pueden experimentar mejoría parcial o total de su disfunción con el paso de algunas semanas o meses ^{vii}. Otros solo presentan disfunción durante días y desaparece muy rápidamente volviendo a la normalidad. Desafortunadamente la mayoría (80%) no presenta ninguna mejoría a los 6 meses. (tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de remisión espontánea de la disfunción sexual

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%)

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. Es preciso seleccionar cuidadosamente estos pacientes para evitar las recaídas tras las retirada prematura (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)

.4.- Adición de un “antídoto” o tratamiento coadyuvante.

Hasta el momento se han descrito un gran número de sustancias aunque ninguna de ellas está exenta de inconvenientes ^{viii, ix, x}. Estos fármacos pueden ser administrados ocasionalmente unas horas antes de la relación sexual o bien de forma permanente. Actúan mediante mecanismos diferentes: agonistas dopaminérgicos^{xi} (amantadina^{xii}, dextroanfetamina y pemolina, ropinirol), antagonistas serotoninérgicos (ciproheptadina)^{xiii, xiv}, estimulantes de los receptores 5HT1A (buspirona^{xv}), agonistas adrenérgicos (yohimbina^{xvi}, pentoxifilina^{xvii}, fluparoxan), agonistas colinérgicos (neostigmina, betanecol)^{xviii} o por vías menos conocidas (extracto de Ginkgo Biloba^{xix}). (ver tabla 2)

Tabla 2 : Tratamiento coadyuvante en la anorgasmia por antidepresivos:

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 5HT ₂	15-45

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. 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 Bupropiononon parece ser una excepción y muestra utilidad clínica con mayor evidencia científica.

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.

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^{xx,xxi,xxii}. No parece útil sin embargo en el alivio del deseo sexual ni en los problemas de eyaculación/ 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.

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^{xxiii}. Resulta útil con paroxetina y sertralina pero no con fluoxetina debido a su prolongada vida media . 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, s. 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.

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

A.- Cambio a Bupropion.

Un 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^{xxiv}. 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. 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^{xxv}. Se trata del fármaco más estudiado para el cambio pos disfunción sexual debido a su amplia experiencia previa en USA con resultados muy positivos.^{xxvi}

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.^{xxvii}

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.

B.- 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^{xxviii}. Provoca baja frecuencia de DS en pacientes deprimidos^{xxix}. Por otra parte mejora la función sexual previamente alterada en los pacientes depresivos^{xxx}. 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.^{xxxi}

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

Los estudios de cambio demuestran mejorías entre el 70-90%^{xxxii} 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^{xxxiii}

En un estudio del grupo español^{xxxiv} 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.

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.

C.- 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^{xxxv}. Ha sido empleado por nuestro 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. La incidencia de DS general con Moclobemida no supera el 10% e incluso parece tener un efecto estimulador sobre la función sexual^{xxxvi}. La frecuencia de descenso de libido y retardo de la eyaculación es similar al placebo mientras las cifras de Fenelzina (un IMAO clásico no reversible) representaron el 28.6% y el 42.8% respectivamente^{xxxvii}. 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.

D. Cambio a otros antidepresivos de perfil no serotoninérgico.

No existen apenas estudios sobre otros antidepresivos como trazodona (agonista de receptores 5HT1A), o de 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^{xxxviii} 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 T. de pánico, aunque sí en el T. depresivo.

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.

Las recomendaciones de la Medicina Basada en la Evidencia^{xxxix} a través del análisis de los datos de los estudios publicados sugieren diferentes niveles de evidencia que se pueden resumir en:

Tabla 3. Niveles de evidencia científica

Datos clínicos	Nivel de evidencia
La Sustitución por Bupropión y Mirtazapina y es útil	B.
La potenciación con amantadina, bupropion y buspirona 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

B= Estudios controlados randomizados..

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

Nuevos antidepresivos

La próxima aparición en el mercado de nuevos antidepresivos puede suponer una ventaja en su perfil de tolerabilidad. Se han estudiado en este aspecto antes de su salida al mercado mediante procedimientos adecuados y utilizando cuestionarios específicos como Agomelatina

Agomelatina, es un agonista de los receptores de melatonina 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 5HT₂. Los estudios hasta el momento han demostrado que es eficaz tanto en depresiones leves como moderadas (incluso comparado con venlafaxina) 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.^{x1}

Conclusiones

Existe un unánime acuerdo en que la incidencia de la disfunción sexual secundaria al uso de antidepresivos está actualmente subestimada por el clínico y que el psiquiatra (bien por falta de tiempo, de preparación o de interés) apenas interroga a sus pacientes acerca de la actividad sexual.

Existe el riesgo de sobrevalorar la depresión como única causa de la DS. Sin embargo y a la vista de los datos es imprescindible realizar una historia psicosexual previa al inicio de un

tratamiento antidepresivo, detectar cambios posteriores y seleccionar una estrategia individualizada para el manejo de la disfunción sexual secundaria al tratamiento cuando aparezca y sea mal tolerada por el paciente o su pareja.

Los tratamientos con antidepresivos, muchas veces necesarios a largo plazo o incluso indefinidamente, pueden comprometer el cumplimiento de la medicación empeorando la calidad de vida del paciente y su pareja y fomentando las recaídas y recurrencias.

Lamentablemente no existe una formación homogénea ni estandarizada para los médicos sobre sexualidad humana por lo que su abordaje queda supeditado al interés de cada profesional dejando la exploración del paciente casi siempre incompleta.

Finalmente y como prevención primaria, el inicio con fármacos que respeten la función sexual debería ser la primera elección en los que necesiten tratamientos a largo plazo en los sexualmente activos donde sea importante conservar la función sexual previa.

Como un mensaje de esperanza, la aparición próxima de nuevos antidepresivos sin riesgo de provocar DS (agomelatina) serán sin duda de gran utilidad para el clínico preocupado por la salud integral de sus pacientes ya que se ve obligado a ser sensible ante un problema que “paradójicamente” él mismo ha provocado con la prescripción de un fármaco.

Tabla 4: Resumen Alternativas terapéuticas de la Disfunción Sexual secundaria a psicofármacos:

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 2ª: ansiedad, insomnio.
4.4. Agonistas colinérgicos: Neostigmina, betanecol	En disfunción eréctil. Poca evidencia. Efectos 2ª: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, s. vertiginoso, náuseas, ansiedad..)
5.2 Reducción de dosis 2días/semana	Mejoría del orgasmo y erección evitando síntomas de discontinuación
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

Bibliografía.

- ⁱ Baldwin D, Thomas S, Birtwistle, J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int. J Psychiatry in Clinical Practice*, 1997,1:47-58
- ⁱⁱ Baldesarani RJ, Mars, E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:191-192.
- ⁱⁱⁱ 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: 639-648.
- ^{iv} Sorscher Sm, Dilsaver Sc. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade?. *J Clin Psychopharmacol* 1986,6:53-55
- ^v Naylor, AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *British j of Urology*, 1998, 81:424-431.
- ^{vi} Sussman N. SSRIs, Yawning, orgasm-related events and Nitric oxide: possible relationships. *Primary Psychiatry*. 1998, April. 77-82.
- ^{vii} Nurnberg Hg, Levine Pe. Spontaneous remission of MAO-I induced anorgasmia. *Am J Psychiatry* 1987, 144:805-807.
- ^{viii} Pollack Mh, Rosenbaum Jf. Management of antidepressant-induced side-effects: a practical guide for the clinician. *J Clin Psychiatry* 1987, 48:3-8.
- ^{ix} Segraves RT. Treatment of drug-induced anorgasmia. *British J of Psychiatry* 1994 (oct), 165: 554.
- ^x Jacobsen, F.M. Managing sexual Dysfunction and SSRIs. *Psychiatric Times*, 1995 (February),12:38-39
- ^{xi} Gitlin, M.J. Treatment of sexual side effects with dopaminergic agents (letter). *J Clin Psychiatry* 1995(March);56,3: 124.
- ^{xii} 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
- ^{xiii} Arnott S; Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine. *British J of Psychiatry*, 1994 ,164:838-9
- ^{xiv} Cohen, A.J.: Fluoxetine -induced yawning and anorgasmia reversed by ciproheptadine treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 53 (1992) 174.
- ^{xv} Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Depression* 1994,2:109-112.
- ^{xvi} Hollander, E.; Mccarley, A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53: 207-209.
- ^{xvii} Nessel, Ma. Yohimbine and pentoxifiline in the treatment of erectile dysfunction (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151,3:453
- ^{xviii} Segraves Rt. Reversal by Bethanechol of imipramine-induced ejaculatory dysfunction. *Am J Psychiatry* 1987, 144: 1243-1244.
- ^{xix} 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.*
- ^{xx} 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.
- ^{xxi} Balon. R. Fluvoxamine-induced erectile dysfunction responding to sildenafil. *J Sex and Marital Therapy* 1998, 24:313-317.
- ^{xxii} Nurnberg HG, Gelemborg, A. Fava M et al. Sildenafil for SRI Associated sexual dysfunction: a three center, six week, doubled blind, placebo-controlled study in 90 men. *New Research Abstracts. American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting. Chicago. Pg 241*
- ^{xxiii} 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.*
- ^{xxiv} 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
- ^{xxv} Kennedy, S.H., McCann, S.M., Masellis, M., McIntyre, R.S., Raskin, J., McKay, G., Baker, G.B. (2002) Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry*. 63(3), 181-186.
- ^{xxvi} 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.
- ^{xxvii} 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
- ^{xxviii} 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.
- ^{xxix} 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.
- ^{xxx} Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR. Sexual Functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression and Anxiety* 1999;9:175-179.
- ^{xxxi} 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.
- ^{xxxii} Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitors treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacology* 1999,14:253-255.

^{xxxiii} 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.

^{xxxiv} 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.

^{xxxv} 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

^{xxxvi} Philipp, M.; Kohlen, 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.

^{xxxvii} Versiani M, Nardi Ae, Mundim Fd et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with Moclobemide and Phenzazine. *British J of Psychiatry* 1992, 161: 353-360.

^{xxxviii} 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 May;18(3):151-6.

^{xxxix} Fisher, M. What are the treatment options for SSRI-related sexual dysfunction? Evidence-based answer *The Journal of Family Practice*. August 2002, 51, 8.

^{xl} Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, Naval S, Gonzalez Parra D, Gabriel C, Mocaër E, Portolés A. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. A 8-week, placebo controlled study using the PRSexDQ scale. *J of Psychopharmacology* 2008, Nov 21