

Bases Farmacológicas de la disfunción sexual provocada por psicofármacos.

Juan Antonio Micó.

Departamento de Neurociencias (Farmacología y Psiquiatría). Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

Desde que se conocen las bases racionales del uso de psicofármacos, estos han mejorado el pronóstico de la enfermedad mental de forma definitiva. Sin embargo, si en un primer momento, el foco de atención del tratamiento con psicofármacos fue atender a la mejoría de los síntomas mayores de la enfermedad, prestando atención preferente a los llamados efectos indeseables mayores, poco a poco, con el devenir del tiempo y el mayor número de psicofármacos disponibles (que no mayor variedad) hemos asistido a un periodo en el que los denominados ***equivocadamente*** “*efectos indeseables menores*” han pasado a ser determinantes de la calidad de vida de los pacientes. Una mejor calidad de vida del paciente en torno al psicofármaco es muy importantes para el necesario cumplimiento terapéutico (Fleischhacker et al., 1994). Los efectos indeseables, denominados “***disfunciones sexuales provocadas por psicofármacos***” han pasado, en este contexto, a ser objetivo muy importante en la terapéutica farmacológica psiquiátrica.

La psicofarmacología no ha sido ajena a este momento. En efecto, la farmacología ha venido preocupándose de conocer a fondo el mecanismo de acción de los psicofármacos con varios objetivos: predecir la respuesta terapéutica y conocer los aspectos puramente biológicos de la enfermedad mental y también prestar atención a la prevención de efectos indeseables. Sin embargo, y siguiendo con el comentario anterior, en la actualidad, es también muy importante conocer los mecanismos que rigen esos ***otros*** efectos farmacológicos indeseables, como son los trastornos de la esfera sexual, con el fin de evitarlos en el futuro desarrollo de nuevos psicofármacos.

En las líneas que siguen vamos a revisar las posibles bases farmacológicas por las que los psicofármacos pueden inducir disfunciones sexuales. Nos vamos a referir principalmente a antidepresivos y antipsicóticos y como efecto indeseable a la disfunción eréctil. No haremos referencia a la incidencia o a las repercusiones clínicas de estos efectos indeseables, por haber sido tratado ya anteriormente en otros capítulos o apartados.

Como es lógico, debemos abordar dos aspectos principales en relación al tema que nos ocupa, por una parte, deberíamos conocer la relación existente entre el mecanismo de acción de los antidepresivos y antipsicóticos en relación con los mecanismos reguladores de la función sexual y por otra, deberíamos repasar cuales son las principales estructuras en el sistema nervioso central y periférico que resultarían implicadas.

Los factores en el sistema nervioso implicados en la regulación de la erección son de muy diversa índole y todos ellos pueden verse afectados en mayor o menor

medida por los psicofármacos. Por ejemplo, existen fenómenos de *índole local* como son cambios en la actividad de las eferencias del sistema nervioso autónomo hacia el tejido eréctil, que repercuten en la musculatura estriada y este hecho puede a su vez influir negativamente en el inicio o mantenimiento de la erección (Giuliano et al., 1995).

Es muy importante conocer, en este contexto fisiológico, que, el Sistema Nervioso Simpático es principalmente antieréctil y que el Sistema Nervioso Parasimpático (sacro) es principalmente proeréctil. Cualquier cambio en el área somática de relación con estos sistemas puede afectar la función eréctil. Así, es muy importante la funcionalidad del Nervio Pudendo, que, a través de la contracción de la musculatura perineal estriada, aumenta la erección ya establecida. Una alteración en el balance simpático/parasimpático que afecte a esta zona sensible va a ser determinante en las alteraciones de la erección. No debemos olvidar tampoco, que existen varias áreas premotoras que pueden ser activadas por información sensorial recibida desde el área genital. Los psicofármacos tienen importantes acciones sobre el sistema nervioso autónomo y por tanto, no es de extrañar que en base a disfunciones del simpático/parasimpático se altere la función eréctil normal . (Giuliano et al., 1995)

La importancia absoluta de los procesos fisiológicos que hemos comentado llevó hace poco tiempo, en el marco de un Simposio celebrado en Chicago en 1998, a establecer que las erecciones y sus trastornos pueden ser clasificadas como “psicogénicas” o “reflexogénicas”, y que las dos formas pueden ser susceptibles de ser afectadas por los psicofármacos. Por otro lado, varias sesiones de este simposio reconocieron de forma definitiva la existencia de dos sistemas reguladores de las erecciones: un Sistema Ascendente y otro Sistema Descendente y se concluyó que ambos pueden ser afectados por los psicofármacos.

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

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

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

Esta descripción neuroanatómica de sistemas no debe desviarnos de la importancia de los neurotransmisores y sus receptores así como de su distribución en estas importantes áreas. Los antidepresivos y antipsicóticos deben su eficacia terapéutica a la actuación preferencial sobre receptores para neurotransmisores que se encuentran ampliamente distribuidos en estas zonas cerebrales, pero también a este mecanismo van a deber sus efectos indeseables como es el caso de la disfunción eréctil. Si tuviéramos que destacar algunos núcleos y neurotransmisores destacaríamos a: serotonina en los núcleos dorsal y magno del rafe (NDR y NMR) en el cerebro medio o mesencéfalo, a noradrenalina en el locus coeruleus (LC) y a serotonina y noradrenalina en el núcleo reticular paraventricular (NRPGC) (Goldstein et al., 2002).

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

¿Cuál puede ser el mecanismo por el que esta acción, que es transcendental para su acción terapéutica, repercute negativamente en el establecimiento o mantenimiento de la erecciones?. No nos vamos a detener en los aspectos clínicos, incidencia o frecuencia, de la inducción de disfunciones sexuales inducidas por los antidepresivos en general y los inhibidores de la recaptación de serotonina en particular, porque han sido ya motivo de estudio en otro apartado, pero si vamos a ver cómo y por qué esta acción podría ser importante en la inducción de disfunción eréctil.

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

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

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

Sin embargo la acción anticolinérgica que inducen varios antidepresivos si sería un factor importante en el inicio y mantenimiento de la erección, ya que como se dijo, el

sistema colinérgico es proeréctil. En efecto ha podido ser demostrado que la estimulación del parasimpático a nivel del sacro produce vasodilatación y relajación del tejido cavernoso, conduciendo a la producción de erecciones que son antagonizadas por un anticolinérgico como es la atropina.

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

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

En resumen, y en relación con los antidepresivos, podríamos decir que los mecanismos que se barajan como los más implicados en las alteraciones de la esfera sexual y principalmente la inhibición de la erección serían: un aumento de la actividad de los centros frenadores a través del aumento del tono serotoninérgico, una acción anticolinérgica, el aumento de los niveles de prolactina y por último la inhibición de la producción del óxido nítrico.

Aunque, como hemos visto hasta ahora, se han realizado un gran número de investigaciones tanto epidemiológicas, como clínicas o de ciencia básica en relación con las disfunciones sexuales inducidas por antidepresivos, los estudios en relación con los antipsicóticos son más escasos, o más bien podríamos decir que los de ciencias básicas son más escasos. Esto último es bastante más evidente con la nueva generación de los denominados antipsicóticos atípicos.

De la misma manera que decíamos con los antidepresivos no vamos a tratar los aspectos clínicos de la **disfunción inducida por antipsicóticos** o la propia enfermedad esquizofrénica si no que vamos a comentar los posibles mecanismos relacionados con la medicación.

Es reconocido por todos los estudios que el bloqueo dopaminérgico inducido por los antipsicóticos tradicionales, indispensable para la acción beneficiosa de estos fármacos sobre la sintomatología productiva, redundan negativamente sobre los niveles de prolactina y de aquí sobre la esfera sexual de los pacientes (Hummer et al., 1999). La mayor parte de los estudios responsabilizan al aumento de la prolactina como el mecanismo de producción de déficits en la esfera sexual inducida por los antipsicóticos (Gharidian et al., 1982). Además de esta acción farmacológica se han barajado asimismo como responsable la acción anticolinérgica y la acción antiadrenérgica. Como se ve, algunos de los efectos son compartidos con los antidepresivos, y de ahí la importancia del sistema nervioso autónomo. De hecho, varios estudios destacan la

importancia de la medicación concomitante anticolinérgica frente a los efectos extrapiramidales inducidos por estos fármacos, como uno de los mecanismos favorecedores de la inducción de disfunción sexual.

Sin embargo, no podemos decir lo mismo de los denominados antipsicóticos atípicos. En efecto, si barajamos mecanismos dopaminérgicos, estos fármacos no se caracterizan por ser grandes bloqueantes dopaminérgicos, al menos del subtipo 2, el más relacionado con los aumentos de prolactina. Tampoco son potentes fármacos proserotoninérgicos, antes lo contrario, se caracterizan por poseer acción antiserotoninérgica, al menos de los receptores 5HT_{2A/C}, de hecho ahí radica para algunos su atipicidad. Por tanto, si atendemos a las hipótesis actuales sobre el mecanismo de acción de estos fármacos, deberíamos imputar a la acción anticolinérgica o antiadrenérgica su posible repercusión sobre la esfera sexual. Dado que el perfil farmacológico de estos fármacos sobre diferentes receptores en el SNC y periférico es tan amplio, resulta difícil extraer conclusiones. Solo en el caso de la risperidona, el más bloqueante dopaminérgico de manera dosis-dependiente, podríamos encontrar un mecanismo común con los antipsicóticos atípicos, en otros casos es más problemáticos, dado que la ocupación “in vivo”, en muchos casos no se corresponde con la ocupación de receptores “in vitro”, que son los datos más difundidos (Kleinberg et al., 1999).

No obstante, no podemos aún concluir mucho en relación con los antipsicóticos, al menos con los atípicos, puesto que salvo excepciones, no se han realizado series controladas que permitan asegurar que producen importantes disfunciones de la esfera sexual (Mullen et al., 2001; Wirshing et al., 2002).

En conclusión, podríamos decir que las disfunciones sexuales inducidas por psicofármacos son importantes para el paciente y para su médico. El cumplimiento terapéutico depende en muchos casos de la posible aparición de efectos indeseables, que durante mucho tiempo han estado subestimados. Para los farmacólogos es también muy difícil conocer los mecanismos por los cuales estos fármacos inducen disfunción sexual y ello debido a dos motivos: uno, que no nos atreveríamos a afirmar que conocemos los mecanismos fisiológicos reguladores de la función sexual al menos los mecanismos centrales y dos, que tampoco tenemos un conocimiento amplio del mecanismo de acción de antidepresivos y antipsicóticos, relacionados con la inducción de los efectos indeseables, aunque conozcamos cada día más de su acción terapéutica. El problema, es que, a veces, efecto terapéutico y efecto indeseable son indisociables de una manera dosis-dependiente. Esto último está más claro para el caso de los antidepresivos, dejando en reserva esta circunstancia para los antipsicóticos.

Ya por último, aunque hemos enfocado nuestro artículo desde el punto de vista negativo que supone la inducción de disfunción sexual por psicofármacos, no hay que olvidar que a veces, esta acción farmacológica puede ser aprovechada terapéuticamente, este sería el caso, por ejemplo, del tratamiento de la eyaculación precoz (Kindler et al., 1997), para lo que se ha estimado útil el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

REFERENCIAS

Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A.
Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors.
Clin Neuropharmacol. 1995 ; 18:320-4.

Fleischhacker WW, Meise U, Gunther V, Kurz M.
Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects.
Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994;382:11-5.

Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J.
Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor.
Psychopharmacol Bull. 1996; 32:653-8.

Foreman MM, Hall JL, Love RL.
The role of the 5-HT₂ receptor in the regulation of sexual performance of male rats.
Life Sci. 1989;45:1263-70.

Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L.
Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients.
J Nerv Ment Dis. 1982 ;170:463-7.

Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, Jardin A.
Neural control of penile erection.
Urol Clin North Am. 1995 ; 22:747-66.

Goldstein I, Bancroft J, Giuliano F, Heaton JPW, Lewis RW, Lue TF, McKenna KE, Padma-Nathan H, Rosen R, Sachs BD, Segraves T, Steers, WD. Circuitos nerviosos de la sexualidad masculina. Investigación y Ciencia (Edición Española). Temas 28. La Consciencia. 2002.

Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia.
Am J Psychiatry. 1999 ;156:631-3.

Kindler S, Dolberg OT, Cohen H, Hirschmann S, Kotler M.
The treatment of comorbid premature ejaculation and panic disorder with fluoxetine.
Clin Neuropharmacol. 1997 ;20:466-71.

Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M.
Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone.
J Clin Psychopharmacol. 1999 19:57-61.

Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, De la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E.
SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex Marital Ther. 1997;23:176-94.

Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A.
Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction.
J Affect Disord. 2002 ; 69:119-40.

Mullen B, Brar JS, Vagnucci AH, Ganguli R.
Frequency of sexual dysfunctions in patients with schizophrenia on haloperidol, clozapine or risperidone.
Schizophr Res. 2001 ;48:155-8.

Rodriguez-Manzo G, Lopez-Rubalcava C, Hen R, Fernandez-Guasti A.
Participation of 5-HT(1B) receptors in the inhibitory actions of serotonin on masculine sexual behaviour of mice: pharmacological analysis in 5-HT(1B) receptor knockout mice.
Br J Pharmacol. 2002 ; 136:1127-34.

Rosen RC, Lane RM, Menza M.
Effects of SSRIs on sexual function: a critical review.
J Clin Psychopharmacol. 1999 ;19:67-85.

Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC.
Sexual side effects of novel antipsychotic medications.
Schizophr Res. 2002 ;56:25-30.