

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

Autores: *Dr. Angel Luis Montejo González,
Dra. Susana Majadas Fernández
y GRUPO ESPAÑOL DE
TRABAJO PARA EL ESTUDIO
DE LAS DISFUNCIONES
SEXUALES SECUNDARIAS A
PSICOFÁRMACOS.*

Hospital Universitario de Salamanca.
Departamento de Psiquiatría. Facultad
de Medicina. Universidad de Salamanca.

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

Llorca, Ginés (1); Agüera, Luis (6); Alvarez-Lobato, Pablo (8); Arias, Manuel (11); Aztarain, Jesús (12); Blanco, Angel L. (5); Bousoño, Manuel (7); Carrasco, José L (6); Collado, Ramón (10); Daniel, Enrique (5); Derecho, Jesús (5); Díaz Marsá, Marina (6); Eguiluz, Ignacio (14); Fombellida, Clara (1); Franco, Manuel (9); Franch, Juan (8); Gándara, Jesús de la (4); Gómez del Castillo, M^a José (5); González Pinto, Ana (13); Holm Cox, Olaf. (1); Macías, José A (8); Martín Pinto, Tomás (2); Martín Carrasco, Manuel (12); Matías Polo, Josefa (1); Pérez-Sola, Víctor (3); Sánchez, José M^a (3); Sánchez, Santiago (1); Sanz, Olga (4); Soto, Antonio (8); Vicens, Enrique (3).

1. Salamanca, 2. Avila, 3. Barcelona, 4. Burgos, 5. Cáceres, 6. Madrid, 7. Oviedo, 8. Valladolid, 9. Zamora, 10. León, 11. Vigo. 12. Pamplona. 13. Vitoria, 14. Bilbao.

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

Reconocimiento del problema

La utilización de antipsicóticos (APS) y antidepresivos (sobre todo los ISRS) se ha relacionado de forma cada vez más precisa con la aparición de disfunción sexual (DS) secundaria al tratamiento (1, 2). Su reconocimiento y manejo clínico se ha convertido en un objetivo de creciente interés para el psiquiatra, ya que a menudo compromete el cumplimiento del tratamiento a largo plazo (3, 4, 5, 6, 7). Desde las primeras comunicaciones de disfunción orgásmica y eréctil con clorpromazina y tioridazina (8, 9) el conocimiento de este efecto secundario y los posibles mecanismos de acción que lo provocan se ha incrementado enormemente. En general todos los neurolépticos pueden provocar DS debido al incremento de prolactina que todos ellos inducen, si bien este aumento no se produce con todos los APS por igual. Además existen otros factores implicados.

La DS puede incluir diversas alteraciones tales como descenso de libido, dificultades en la eyaculación, el orgasmo, la erección y lubricación vaginal, alteraciones menstruales o ginecomastia (10, 11, 12). Estas alteraciones son reversibles con la discontinuación del tratamiento, excepto el priapismo, que en algunos casos puede llegar a requerir intervención quirúrgica.

Hasta el momento se han encontrado incidencias muy dispares, dependiendo de si se utilizan entrevistas específicas para la detección de DS o no. Los datos provenientes de los prospectos no suelen superar el 5%, pero cuando se utilizan entrevistas específicas las cifras alcanzan hasta el 90% en pacientes esquizofrénicos ambulatorios bajo tratamiento crónico (13). Con seguridad existe baja comunicación de este problema por parte del paciente, que puede explicarse por distintas causas: vergüenza, falta de confianza con su médico o dificultades de este último para entrevistar a los pacientes sobre su vida sexual. Muy raramente se reciben comunicaciones de efectos adversos sexuales enviados por los médicos en los servicios de farmacovigilancia. Existe el acuerdo entre la mayoría de los autores en que todas estas razones contribuyen a que la incidencia de la DS esté subestimada e infracomunicada (14, 15) y que es un motivo importante de baja adhesión al tratamiento que puede ser interpretado erróneamente como «resistencia» al mismo.

Por tanto el mayor problema derivado de este efecto adverso es la posibilidad de inducir abandono del tratamiento, con las consiguientes complicaciones clínicas y socio-familiares posteriores.

Sexualidad del paciente psicótico y afectación de su funcionalidad

La función sexual del paciente psicótico presenta muchas incógnitas (**figura 1**). Durante años se ha creído que su actividad sexual es diferente a la de la población sana. Actualmente se acepta que presentan muchos rasgos en común, gracias al creciente número de pacientes que recuperan en mayor o menor porcentaje su estado de salud premórbido. Al tratarse de un grupo muy heterogéneo con distintas evoluciones clínicas y actividad sexual muy dispar debemos separar varios subgrupos.

- 1) Los pacientes con sintomatología aguda y que precisan internamiento para el control psicopatológico no suelen presentar quejas a sus médicos sobre la función sexual. El corto periodo de estancia hospitalaria y el predominio de objetivos terapéuticos dirigidos hacia el control de los síntomas de primer rango superan inicialmente la preocupación por niveles de funcionalidad posteriores. Sin embargo aunque la decisión de un determinado antipsicótico debe basarse obviamente en su eficacia, no debemos olvidar que la tolerabilidad y aceptación del paciente de sus efectos adversos se convierte en esencial a medio y largo plazo. No puede existir el concepto de efectividad sin tener muy en cuenta la posibilidad de abandonos a causa de efectos adversos mal tolerados a largo plazo.
- 2) Los pacientes cronificados suelen presentar un deterioro importante en su capacidad sexual acompañando al resto de las alteraciones mentales y síntomas deficitarios (16). Sin embargo investigaciones actuales demuestran que muchos pacientes crónicos con buena evolución están interesados en la vida sexual, aunque tienen dificultades emocionales en la expresión de sus necesidades sexuales (17, 18). Suele ser más frecuente que tengan problemas sociales, familiares y con la comunidad derivados del mayor riesgo de embarazo o por puntuales comportamientos sexuales anormales. Las dificultades emocionales que, por lo general, presentan los pacientes dificulta su habilidad para conseguir interrelaciones sociales, incluyendo las de pareja. Posiblemente por este motivo los psicóticos tienen un predominio de la actividad masturbatoria comparados con los pacientes controles. Por otra parte los pacientes no tratados parecen tener menor interés sexual que el grupo control sin que esto signifique que el desinterés sexual pueda ser extensible a la población general que recibe antipsicóticos.
- 3) En pacientes crónicos con síntomas residuales, sujetos lo bastante deteriorados como para permanecer en instituciones psiquiátricas, no podemos tampoco mantener el prejuicio de que carecen de interés o actividad sexual. Recientemente se ha descrito que al menos 2/3 de las mujeres con esquizofrenia y hospitalizadas en centros psiquiátricos

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

tienen actividad sexual de pareja. La actividad masturbatoria es muy habitual en los varones -si bien en las mujeres presenta una incidencia mucho menor y apenas supera el 20%-. Si se utilizan escalas específicas para medir función sexual en estos pacientes, el 40% padecían descenso del interés sexual comparado con el nivel basal, el 36% problemas de la eyaculación y 1/3 de ellos se mostraron insatisfechos con su funcionamiento sexual por este motivo (19). Por tanto, aunque la enfermedad y sus repercusiones sociales comprometan per sé la funcionalidad sexual, no podemos despreciar el papel de los fármacos en el inicio o mantenimiento de estas dificultades. **(figura 2)**

- 4) Cada vez es más frecuente encontrar pacientes que sufrieron un episodio psicótico, fueron tratados con fármacos, remitiendo el cuadro totalmente, y que se mantienen en seguimiento ambulatorio con la ayuda de psicofármacos y apoyo socio-sanitario, llevando en muchos casos una vida social y laboral adecuada. Pero su actividad sexual puede verse gravemente resentida si aparece DS a largo plazo provocada por el fármaco. En este grupo, cada vez más numeroso, es imprescindible valorar este aspecto conjuntamente con el paciente tanto como puede serlo la presencia o no de síntomas extrapiramidales, resultando determinante la elección de un APS que respete la función sexual a largo plazo.

Cuando aparece DS resulta imprescindible analizar cómo acepta el paciente este efecto adverso y cómo influye en su funcionalidad en general. Los datos del *Grupo Español de Trabajo Para el Estudio de Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos* (Montejo et al 1999) (20) han analizado este aspecto con detenimiento. La aceptación por parte del paciente de la DS se midió en una escala de tres ítems: 0 = *buena*: no provoca problemas en el paciente a pesar de presentar DS; 1 = *aceptable*: provoca disconformidad en el paciente aunque no ha pensado interrumpir el tratamiento por esta causa y 2 = *mala*: el paciente se muestra muy preocupado por la aparición de DS y se plantea seriamente abandonar el tratamiento a consecuencia de su disfunción. Por ejemplo, en la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos con este sistema de medición en pacientes en tratamiento con risperidona (Montejo et al, 2000):

TABLA 1

ACEPTACIÓN DEL PACIENTE A LA DS SECUNDARIA A RISPERIDONA

0- Buena aceptación, no compromete el cumplimiento	38%
1- Medianamente aceptable	32%
2- Inaceptable con riesgo de abandono	30%

Montejo y Grupo de trabajo, 2000.

Tomando en cuenta estos resultados, resulta muy relevante que *casi un tercio de los pacientes podría abandonar la medicación debido a este efecto adverso*, sin tener en cuenta a aquellos pacientes que han abandonado el tratamiento y no han vuelto a consulta, hecho que elevaría las cifras de intolerancia.

Por tanto parece evidente que la vida sexual y de pareja de estos pacientes se ve muy comprometida por la DS. El resultado final es el sensible empeoramiento de las dificultades previas de relación interpersonal y los problemas de insatisfacción sexual que padecen los esquizofrénicos.

Estos datos nos obligan a reflexionar detenidamente sobre la necesidad de explorar sistemática y abiertamente a todos los pacientes sobre su actividad sexual antes y después del tratamiento. Sólo de este modo conoceremos la implicación que tiene en su funcionalidad, evitando en lo posible los abandonos por esta causa.

Frecuencia de la disfunción sexual producida por antipsicóticos

En las **figuras 3 y 4** se presentan los resultados de varios estudios de incidencia de DS obtenida por comunicación espontánea de los pacientes. Los datos de baja incidencia que aparecen en los prospectos de los antipsicóticos actuales provienen de ensayos clínicos o de observaciones post-comercialización dirigidos principalmente a medir eficacia clínica y no la incidencia de DS.

Si en cambio comparamos estos resultados con los obtenidos con el empleo de cuestionarios específicos para detectarla, observamos la elevación de la incidencia de este efecto adverso (**figura 5.**) Así, utilizando el *Sexual Function Questionnaire* (Burke et al, 1994) vemos como aparece empeoramiento de la función sexual previa en el 35% de pacientes con risperidona, 50% con Haloperidol y solo en el 20% con clozapina. Según Whirsing et al (1999) el 50% de pacientes con risperidona, 40% con Clozapina y 33% con haloperidol manifestaron un interés mínimo y un descenso sustancial en su actividad sexual tras el inicio del tratamiento a corto y largo plazo (21). Las cifras encontradas por dos grupos de trabajo independientes, el de Knegtering et al (Holanda, 2000) (22) y el de Montejo et al (España,2000) coinciden en señalar dos aspectos importantes (23, 24, 25):

1.º La frecuencia de DS es claramente superior a la que aparece en la ficha médica de todos los APS.

12. *Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento*

2.º Risperidona y los neurolépticos clásicos provocan significativamente mayor DS que olanzapina y quetiapina, por lo que deben existir aspectos diferenciales entre ellos que expliquen estos hallazgos.

Las dosis utilizadas en ambos estudios se corresponden con las que se emplean habitualmente en clínica con pacientes ambulatorios.

Mecanismos fisiopatogénicos implicados en la disfunción sexual

Hoy se acepta que la función sexual humana se ve afectada por la intervención de un gran número de sustancias entre las que se incluyen: dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, GABA, oxitocina, arginina-vasopresina, angiotensina II, GRH, sustancia P, neuropéptido Y y colecistokinina-8, entre otros (26). El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluye factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales que están coordinados por centros en el hipotálamo sistema límbico y corteza cerebral (**figuras 8 y 9**)

La *dopamina* es un neurotransmisor de acción facilitadora de la función sexual en el SNC, especialmente mediada por el sistema mesolímbico (27, 28).

La *serotonina*, por el contrario, inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo de forma general (29, 30, 31, 32). En modelos animales esta acción inhibitoria está mediada por los receptores postsinápticos 5HT₂ cuya estimulación (provocada por los ISRS) origina retraso en el orgasmo y la eyaculación. No obstante los diferentes subtipos de receptores 5HT₂ pueden jugar papeles contrapuestos. La estimulación 5HT_{2C} provoca excitación sexual en animales de experimentación. El m-CPP, metabolito común de nefazodona y trazodona, es un agonista 5HT_{2C}. Estos antidepresivos curiosamente, no sólo no provocan DS, (o lo hacen muy levemente), sino en el caso de la nefazodona se ha comunicado que puede revertir la anorgasmia inducida por ISRS si se asocia al tratamiento (33). La estimulación de auto-receptores 5HT_{1A} (buspirona) también tiene un efecto estimulador de la función sexual, debido al frenado de la transmisión serotoninérgica.

El papel del sistema *noradrenérgico* en la actividad sexual no es del todo claro, parece estar implicada en el inicio y el mantenimiento de la conducta copulatoria en ratas machos (34). El bloqueo de los receptores β -adrenérgicos y colinérgicos a nivel periférico en el aparato urogenital produce alteraciones en la función sexual (35). Fármacos como algunos antidepresivos y antipsicóticos, con potente acción anticolinérgica y/o bloqueante de los receptores β -adrenérgicos poseen gran capacidad para alterar el proceso de exci-

tación sexual (36). Los receptores β 1-adrenérgicos contribuyen al vaciamiento de los cuerpos cavernosos, motivo por el que la estimulación β 1 puede causar disfunción eréctil y su bloqueo, como ocurre con la trazodona, pueden provocar priapismo (37). Por el contrario la activación de fibras colinérgicas contribuye al llenado de los cuerpos cavernosos, por lo que es el efecto anticolinérgico el que puede generar falta de erección. Los agonistas colinérgicos como neostigmina y betanecol pueden ser útiles para revertir la disfunción eréctil vista con algunos antipsicóticos.

Los *cambios neuroendocrinos* inducidos por la inhibición dopaminérgica provocada por los APS seguramente tienen gran importancia en la DS de pacientes esquizofrénicos en tratamiento crónico (38). Estos cambios afectan a los niveles en sangre de prolactina, testosterona, LH y FSH. Niveles altos de prolactina tras el tratamiento prolongado con sulpiride parecen asociarse con la presencia de disfunción eréctil, mientras los pacientes sin incremento de prolactina conservan la erección normal (39). Aunque este mecanismo de acción definitivo no está del todo aclarado, el incremento de prolactina parece jugar un importante, aunque contradictorio papel (40). La hiperprolactinemia a corto plazo parece facilitar la conducta sexual en ratas machos (41). Pero los síndromes hiperprolactinérmicos en general van siempre acompañados de impotencia sexual y de un volumen seminal disminuido (aunque no siempre se cumple lo contrario) (42, 43). Algunos autores sugieren que la DS en pacientes con esquizofrenia se asocia con hiperprolactinemia solo en los varones mientras que en la mujer tiende a estar asociada con alteraciones menstruales (44). Por otra parte concentraciones altas de LH parecen proteger a los pacientes de la DS a pesar de tener elevadas cifras de prolactina (45).

El descenso de los niveles de *testosterona* también afecta la función sexual. La inyección de altas dosis de haloperidol intraperitoneal en ratas macho (10 mg/kg) es capaz de suprimir los niveles de testosterona en suero al menos durante 24 horas (46). El descenso de niveles de testosterona y FSH no ha demostrado tener influencia importante en la DS de pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos, ya que se encontraron niveles bajos tanto en los que tenían DS como en los que no la presentaron.

Finalmente el *Oxido Nítrico* (ON) se ha revelado como un mediador muy importante en el mecanismo de la erección. Regula la liberación de neurotransmisores, es un facilitador de la erección a nivel central y periférico. Su liberación se ve influenciada, entre otros factores, por los niveles de testosterona. En un reciente y completo artículo de revisión sobre el tema (47) se le ha relacionado con las disfunciones sexuales secundarias a ISRS, encontrándose que paroxetina es un potente inhibidor del ON tanto in vitro como in vivo (48). Aun no se dispone de datos con antipsicóticos sobre este punto. Sildenafil, un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que impide la degradación del cGMP, pare-

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

ce estimular el llenado de los cuerpos cavernosos mediados por el ON y el cGMP favoreciendo la erección. Ahora bien, si el ON parece jugar un importante papel en los mecanismos facilitadores de la erección, no está tan claro cuál es su acción, si es que tiene alguna, sobre el deseo sexual y el orgasmo. Se desconoce si los neurolépticos poseen un mecanismo de acción que implique variaciones en las concentraciones de Oxido Nítrico a nivel central o periférico.

Lo que si podemos afirmar es que, casi con toda seguridad, el mecanismo último de producción de la DS por los antipsicóticos es multifactorial y de gran complejidad, por la gran cantidad de sistemas de transmisión implicados e interrelacionados.

Diferencias en la DS provocada por los distintos antipsicóticos.

Analizando los diferentes estudios disponibles hasta el momento se ha encontrado mayor incidencia para risperidona cuando se compara con olanzapina, clozapina y haloperidol. Quetiapina provoca una baja frecuencia de DS. Aún existe insuficiente información en este momento sobre ziprasidona, amisulpride y aripiprazol.

En los trabajos iniciales realizados por *Grupo Español de Trabajo Para el Estudio de Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos* ya se comunica que la incidencia de DS resulta diferente dependiendo del APS utilizado (49). El número de comunicaciones de efectos adversos sexuales fue mayor con risperidona (69.8 %) comparado con haloperidol (14.3%) y olanzapina (7.7%). Los datos obtenidos en estudios posteriores efectuados por dicho grupo (APA, Chicago 2002) muestran la existencia de diferencias significativas entre risperidona y olanzapina cuando se exploran distintos aspectos de la actividad sexual entre dos grupos de pacientes homogéneos en cuanto a dosis, edad, tipo de enfermedad y tiempo de evolución de la enfermedad, tal y como se refleja en la **figura 6**. En la **figura 7** se aprecia que en los casos en los que aparece DS con olanzapina, la intensidad del ítem de alteraciones orgásmicas es significativamente menor que otras.

Ahora bien, admitida la existencia de diferencias en cuanto a producción de DS entre los distintos APS ¿qué mecanismos explican esta variabilidad? Clozapina, risperidona y olanzapina, aunque comparten algunas propiedades in vitro, difieren claramente en otros aspectos como la estructura química, neurofarmacología animal, afinidad por la unión a receptores, farmacocinética y perfil de neuroimagen in vivo. Estas diferencias podrían estar relacionadas con un perfil distinto de efectos adversos, sin suponer anticipadamente que éstos son típicos del grupo farmacológico en el que están incluidos.

Clozapina provoca disminución de interés sexual en ratas macho, efecto que parece ser dosis dependiente, pero no afecta la actividad copulatoria. La explicación a la menor incidencia de disfunción orgásmica o eréctil encontrada con clozapina podría deberse a que apenas afecta los receptores dopaminérgicos de la vía mesoestriatal, mientras que los neurolépticos clásicos sí lo hacen (50).

Tras la comunicación anecdótica de ginecomastia y DS en un paciente en tratamiento con risperidona, se encontró que esta última provocaba elevaciones intensas de prolactina (51), que podría explicar su mayor índice de presentación de DS respecto a otros APS atípicos como olanzapina (52) o quetiapina, que producen una significativa menor elevación de prolactina que risperidona.

Sin embargo no parece que el aumento de prolactina sea el único mecanismo implicado en la DS por risperidona. Risperidona presenta una mayor incidencia de alteraciones del orgasmo y eyaculación, anomalías que parecen ir muy ligadas a hiperfunción serotoninérgica. Sería interesante conocer más datos acerca otros aspectos tales como sus propiedades para estimular o bloquear receptores como 5HT2 (incluyendo los subtipos 2A y 2C), 5HT1A y 5HT3 o en su capacidad para inhibir la síntesis y/o liberación de Oxido Nítrico. Por ejemplo, risperidona parece bloquear con mayor potencia que olanzapina los receptores 5HT2C, pudiendo suponer esta diferencia parte de la explicación de su mayor capacidad para provocar disfunción orgásmica. Por otra parte risperidona también se une con más potencia a los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 , lo que podría tener un significado importante en la mayor aparición de disfunción eréctil.

Olanzapina provoca menos síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia y DS que risperidona (53) y haloperidol (54). Se ha observado que olanzapina muestra una menor incidencia de DS y apenas afecta la función orgásmica y eréctil/lubricación vaginal, También se han encontrado diferencias en el comportamiento sexual de las ratas comparando estos dos últimos (55).

Es también muy posible que exista correlación entre la dosis de APS administrada y la presencia de DS. Risperidona muestra DS del 48% de los pacientes con 3 mg/día y se incrementa significativamente si la dosis asciende por encima de este nivel hasta casi duplicar su incidencia. Olanzapina por el contrario presenta mayores cifras de incidencia por encima de 15 mg/día si bien no superan las de risperidona (**figura 8**). En estudios naturalísticos prospectivos con muestras grandes de pacientes como el estudio EFESO (56), con una n de 2657, las dosis medias utilizadas en tratamientos de mantenimiento de pacientes ambulatorios oscilan alrededor de 12.2 mg/día para olanzapina y 5.2 mg/día de risperidona. Con el empleo generalizado de estas dosis se explicarían las diferencias de frecuencia de DS encontradas hasta el momento por distintos autores en muestras

12. *Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento*

ambulatorias de pacientes en tratamiento estable.

Sin embargo en estudios del *Grupo Español*, a partir de cierta dosis, no se observa una correlación estadísticamente significativa entre el incremento de dosis y la intensidad de la DS. Esto sugiere que por encima de cierta dosis «umbral» los pacientes desarrollan DS independientemente de los incrementos de dosis, al igual que ocurre con los antidepresivos. Esta dosis «umbral» parece depender de susceptibilidades individuales, de los niveles plasmáticos alcanzados, o bien de aspectos farmacodinámicos particulares aunque sería necesario realizar estudios que correlacionen estas variables para tener certeza de estas afirmaciones.

Apenas existe información en este momento sobre ziprasidona y amisulpride, aunque se sabe que aumentan la prolactina con leve/moderada intensidad. Aripiprazol parece presentar un perfil favorable con escasa afectación de la función sexual relacionado con su perfil prodopaminérgico como agonista parcial. Se necesitan, no obstante, estudios específicos que lo corroboren.

Diferencias intersexos.

Apenas disponemos de datos sobre comparación intersexos de la DS secundaria a antipsicóticos. Los datos del *grupo español* no encontraron diferencias significativas de incidencia entre varones y mujeres, aunque llama la atención que el número de varones sexualmente activos doblaba al de mujeres sin que esto se correlacione con la incidencia habitual de la esquizofrenia en ambos sexos. Posiblemente las mujeres que desarrollan la enfermedad tienen más dificultades para llevar una vida sexualmente activa, incluyendo la masturbación, y cumplen criterios de inclusión para ser analizadas en las muestras de estudio con menos frecuencia. No existieron diferencias intersexos en cuanto a la intensidad del descenso de la libido, el retraso orgasmo/eyaculación, anorgasmia /imposibilidad de eyaculación y la impotencia o dificultades en el inicio y mantenimiento de la excitación sexual. La dosis de fármaco utilizada, la edad, los meses de tratamiento y la aceptación subjetiva ante la disfunción fue similar en ambos sexos.

Otros autores han observado que las mujeres suelen ser más reticentes a comunicar efectos adversos de contenido sexual que los varones (57), por lo que es especialmente relevante explorar su funcionamiento sexual tras el inicio de un fármaco antipsicótico.(ver tabla 2)

TABLA 2

**DIFERENCIAS EN LA APARICIÓN DE DISFUNCIÓN SEXUAL
INTERSEXOS CON RISPERIDONA**

Total:n=92	Mujeres (n=25)	Varones (n=67)	Valor de p
Dosis promedio(mg/día)	5.12*	6.53	0.03
Meses desde el inicio	8.32	7.89	NS
Edad (Media)	33.6	34.8	NS
Frecuencia Disfunción Sexual	60.9%	77.01%	
Descenso de libido.	p=1.60	p=1.94	NS
Retraso de orgasmo / eyaculación	p=1.68	p=1.70	NS
Anorgasmia/falta de eyaculación	p=1.32	p=1.28	NS
Disfunción eréctil			
Lubrificación vaginal.	p=1.12	p=1.33	NS
Aceptación de la disfunción	p=0.83	p=1.03	NS

Escala de intensidad: 0= no alteración, 1= leve; 2= moderado; 3= severo.

(Montejo AL y Grupo Español de Trabajo, 2001)

Tratamiento de la Disfunción sexual por antispicóticos

Por un lado el primer paso debería ser el conocimiento de las características de la actividad sexual de los pacientes antes del inicio de la enfermedad o antes del tratamiento con un APS. Muchos pacientes pueden no prestar demasiada atención a este problema, pero un subgrupo de ellos (alrededor del 30%) se siente verdaderamente afectado por los cambios de su función sexual que relaciona con el fármaco y que comprometen gravemente el cumplimiento y la existencia de motivación suficiente como para continuar un tratamiento a largo plazo (**figuras 12 y 13**).

Ante esta circunstancia podemos tomar distintas opciones:

1. Esperar la remisión espontánea de la DS.

A veces se produce el desarrollo de tolerancia, de modo que con el paso del tiempo desaparece parcialmente o por completo el efecto adverso, en este caso la DS. Este efec-

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

to se ha observado en pacientes con tratamiento antidepresivo, por lo que podría esperarse también con antipsicóticos aunque no existen ningún dato publicado al respecto.

En los pacientes del *Grupo español* se analizó este efecto de adaptación o tolerancia al efecto adverso, siendo posible encontrar algunas remisiones espontáneas a medida que transcurre el tiempo desde el inicio del tratamiento. De 36 pacientes con DS del grupo de risperidona con más de 6 meses de tratamiento, sólo 6 de ellos (16.7%) presentaron mejoría espontánea al cabo de ese tiempo y únicamente un paciente mejoró antes de esta fecha (3 meses). Ante estos resultados parece poco probable que aparezca remisión espontánea antes de este plazo por lo que los pacientes con mala tolerancia ante su disfunción deberían ser sometidos a otra estrategia terapéutica.

2. Reducción de dosis

En aquellos pacientes con clínica leve, que presenten buena evolución o se hayan recuperado de su psicopatología, se podría valorar la disminución progresiva del tratamiento, con el objetivo de hacer desaparecer o reducir la DS a corto-medio plazo.

Parece existir una susceptibilidad individual para el desarrollo de DS ya que algunos la padecen con dosis bajas, mientras otros pacientes no muestran alteraciones con dosis superiores a la media. En 26 pacientes en tratamiento con risperidona y que presentaban DS se disminuyó la dosis al 50%, encontrando 19 de ellos (73%) mejoría parcial o total. En todos los pacientes a quienes se les retiró el tratamiento debido a mejoría de su cuadro clínico, o bien por abandono voluntario (n=18), desapareció totalmente la DS.

Se ha comprobado en otros estudios que dosis menores de ISRS pueden hacer desaparecer la disfunción sin afectar la eficacia clínica del fármaco (58) pero no disponemos de datos determinantes con respecto a la utilidad de dosis menores de antipsicóticos. Teóricamente deberíamos probar la dosis mínima eficaz en todos ellos buscando la mejoría del efecto adverso aún con riesgo de recidivas.

3. Cambio de antipsicótico

Los pacientes que presentan una DS severa, en quienes no resulta conveniente el reducir el tratamiento, o bien en aquellos pacientes que no estén dispuestos a continuar su tratamiento por esta causa, la estrategia más lógica a seguir sería un cambio de APS, buscando otro fármaco con menor capacidad para provocar DS.

Los estudios de cambio a olanzapina en pacientes que presentaban DS previa y mal tolerada muestran que el 76% mejoraron de forma significativa con el cambio de medicación fundamentalmente en lo referente a las alteraciones de la erección y del orgasmo manteniendo la mejoría clínica a largo plazo. Los pacientes que mejoraron su actividad sexual se mostraron satisfechos con la desaparición del efecto adverso y colaboraron mejor en la terapia de mantenimiento (**figura 14**) (59, 60).

El cambio a quetiapina (61) también se ha mostrado útil en los pacientes con DS secundaria, manteniendo la eficacia clínica. Es preciso tener especial cuidado en el método de cambio para evitar recaídas prematuras, solapando ambos tratamientos durante unas semanas (**figura 15**).

Debido al escaso número de pacientes sometidos a este procedimiento de sustitución y a que cuando se ha realizado, ha sido de forma abierta y naturalística, no podemos sacar todavía conclusiones generalizables, si bien parece que olanzapina y quetiapina suponen una alternativa válida para los pacientes con DS severa. No obstante es necesario realizar estudios más amplios dirigidos a evaluar con una metodología más certera si este procedimiento es válido, controlando factores aleatorios que puedan intervenir en la respuesta.

4. Interrupción periódica del tratamiento: vacaciones de fin de semana

Otra alternativa terapéutica más cuestionable, podría ser la interrupción del tratamiento horas antes de la relación sexual. Observamos que en algunos pacientes, la interrupción del tratamiento durante las 24 horas previas a la relación sexual suponía la desaparición de la DS. Concretamente 5 pacientes fueron sometidos con éxito a interrupciones de un día a la semana con el fin de mantener relaciones sexuales pasadas 24 horas de la última toma. Todos los pacientes pudieron mantener actividad sexual satisfactoria, reanudando el tratamiento inmediatamente después. Sin embargo este procedimiento no está desprovisto de algunos inconvenientes ya que puede despertar dudas en el paciente sobre la necesidad de mantener su tratamiento a largo plazo.

Esto hace que este método no pueda generalizarse a toda la población de pacientes que toman antipsicóticos, sino más bien reservarlo para aquellos que estén convencidos de la necesidad del tratamiento, mantengan un buen nivel de cumplimiento y acepten mantener relaciones sexuales programadas con antelación.

5. Uso de antidotos o tratamiento coadyuvante

Se ha sugerido el uso coadyuvante de fármacos prodopaminérgicos (amantadina, bromocriptina) o la adición de imipramina a dosis bajas (25-50 mg/día) es útil para revertir la DS secundaria a tioridazina.

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

Recientemente parece que sildenafil mejora la disfunción eréctil secundaria a antipsicóticos, posiblemente debido a la inhibición del Oxido Nitrico que producirían algunos APS a nivel teórico. El primer caso de tratamiento exitoso con este fármaco en un paciente con esquizofrenia y bajo tratamiento son risperidona y sulpiride fue publicado por Benatov (62) en el 2000, arrojando esperanzadoras expectativas que habrán de confirmarse con estudios controlados. No debemos olvidar algunas limitaciones; en muchos casos el paciente puede no estar dispuesto a utilizar un segundo fármaco para mejorar un efecto adverso que la ha producido el primero. Por otro lado la experiencia en mujeres psicóticas es por el momento prácticamente nula.

En general hasta ahora existe poca experiencia en el tratamiento coadyuvante para la DS secundaria a los antipsicóticos, en contraposición con la gran cantidad de procedimientos utilizados como antidotos con antidepresivos. Sobre el papel los fármacos antisero-tonérgicos así como los agonistas dopaminérgicos mejorarían los problemas de orgasmo y de libido, pero no disponemos de pruebas concluyentes.

6. Elección desde el inicio de antipsicóticos con baja incidencia de DS

La elección antipsicóticos con baja incidencia de DS como olanzapina, clozapina o posiblemente quetiapina debe valorarse como primera opción en aquellos pacientes con función sexual conservada y en los se sospeche que la alteración de ésta pueda suponer un deterioro severo de la funcionalidad del paciente, así como problemas de cumplimiento. La única limitación para el uso inicial de estos fármacos viene dada por la experiencia del médico y la posible presencia de otros efectos adversos.

La necesidad de tratamientos a largo plazo y la mejora de la interrelación social convierten a la actividad sexual en uno de los primeros marcadores de la calidad de vida de los pacientes aunque no todos los psiquiatras parecen dispuestos a explorar este aspecto de forma sistemática. No olvidemos que un tratamiento eficaz sobre el papel dejará de serlo de inmediato tras el abandono por un efecto adverso mal tolerado y cuya importancia ha sido subestimada por el médico pero no por el paciente.

Efectos beneficiosos para el paciente de la DS secundaria APS.

Desde el nacimiento de los antipsicóticos, ha resultado muy extendido su uso terapéutico en pacientes con diversos trastornos de la conducta sexual tales como la desinhibición, impulsividad o incluso en agresores sexuales. Sería necesario considerar los posibles

efectos terapéuticos de estas sustancias en pacientes con hipersexualidad o trastornos sexuales primarios acompañantes de la psicosis. El descenso en el deseo sexual consecuente con la medicación ha mostrado ser beneficioso en pacientes con exhibicionismo compulsivo tras ser tratados con fluvoxamina (63) aunque no disponemos de datos convincentes referentes a antipsicóticos. Sin embargo su uso clínico parece constatar esta indicación de forma inespecífica en todos ellos. Posiblemente, los antipsicóticos junto a los ISRS tengan un papel importante en el tratamiento de los trastornos por incremento del deseo sexual, en las obsesiones graves de contenido sexual o en otras patologías de este ámbito, siendo necesario estudios controlados que lo comprueben. **(figura 11)**

Consideraciones finales. (diapositiva 16)

La vida sexual del paciente psicótico puede considerarse poco explorada y con características claramente diferenciales respecto a otros pacientes psiquiátricos como los depresivos o a la población general. A pesar de la escasez de estudios monográficos sobre este aspecto en series largas de pacientes, disponemos cada vez de más datos sobre la capacidad de los antipsicóticos para provocar DS secundaria. A la luz de los resultados actuales parece claro que un subgrupo de APS (entre los que se encuentra risperidona) parece poseer mayor capacidad para producir DS que otros como olanzapina y clozapina y quetiapina.

Durante mucho tiempo la comunidad científica no se ha interesado en profundidad por este problema, quizá con el convencimiento de que se trataba de una complicación poco relevante comparada con la importancia de los síntomas psicóticos o de otros secundarismos asociados a una gran capacidad deteriorante. Sin embargo existe claramente un subgrupo de pacientes que se muestra muy poco tolerante ante la presencia de este efecto adverso y que esto con frecuencia puede influir en el cumplimiento a largo plazo, sobre todo si esto se une a la ausencia de conciencia de enfermedad, tan habitual en estos pacientes.

La aparición de nuevos APS que implican a los receptores de serotonina ha supuesto un avance terapéutico en muchos aspectos clínicos y sociales entre los que destaca la calidad de vida, si bien algunos de estos nuevos fármacos parecen afectar más intensamente a la función sexual de los pacientes. Factores farmacodinámicos podrán explicar estas diferencias entre los neurolépticos, aunque por el momento nos movemos en el terreno de las hipótesis. La diversificación de las indicaciones terapéuticas y la generalización entre los psiquiatras del uso de estos nuevos fármacos en otras indicaciones alternativas (trastornos afectivos, problemas de conducta, agitación, trastornos de ansiedad, de personalidad, etc..) como tratamientos coadyuvantes o únicos) hace que se vea afectado un ma-

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

yor número de pacientes que no poseen síntomas psicóticos, sino también afectivos o de otra índole, y en los que desafortunadamente hacemos que se vea comprometida con intensidad variable la función sexual.

Teniendo en cuenta la importancia actual de la calidad de vida y la funcionalidad del paciente como variable de gran interés en la elección de un tratamiento u otro para el manejo de las diferentes patologías, la alteración de la función sexual en pacientes bajo la perspectiva a largo plazo debe suponer un factor decisivo en la elección terapéutica. Sería pues razonable con vistas a la evaluación adecuada de estas variables, que el médico conozca la función sexual de los pacientes antes y después del inicio de cualquier tratamiento para reconocer la posible aparición posterior de nuevas disfunciones, así como las posibilidades de manejo terapéutico eficaz o paliativo de las mismas en su caso.

Por otra parte, no hay que desestimar la utilidad y los efectos beneficiosos de los fármacos que producen DS en aquellos trastornos donde exista un incremento patológico de la actividad sexual, en obsesiones de contenido sexual, u otras patologías donde la regulación del impulso sexual resulte de gran interés clínico.

Por último, no podemos olvidar que comunicarse abiertamente con nuestros pacientes sobre este problema supone una humanización de los tratamientos, un enriquecimiento de la relación médico-paciente, y la recuperación por la psiquiatría de un aspecto de la psicopatología, la sexualidad humana, que ha tenido en el olvido lamentablemente durante mucho tiempo.

Bibliografía

1. Montejo, A.L.; Llorca, G.; Izquierdo, J. A. y cols. Disfunción Sexual Secundaria a ISRS. Análisis comparativo en 308 pacientes. *Actas Luso Esp Neurol Psiquatr.* 1996; 24, 6:311-321.
2. Ricci, E.; Parazzini, F.; Mirone, V.; Imbimbo, C.; Palmieri, A.; Bortolotti, A.; Di Cintio, E.; Landoni, M.; Lavezzari, M. Current drug use as risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *Int J Impot Res.* 2003 Jun;15(3):221-4.
3. Baldwin, D. S. Psychotropic drugs and sexual dysfunction *International Review of Psychiatry,* 1995, 7,261-273.
4. Montejo, A. L.; Llorca, G.; Izquierdo, J. A. y cols : «SSRI-induced sexual dysfunction. Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline and Fluvoxamine in a prospective, multi-center and descriptive clinical study of 344 patients ». *Journal of Sex & Marital Therapy.* vol 23 (3), 176-184. Autumn 1997.
5. Bousoño, M.; Bascarán, M. T.; Sáiz, P. et al. La disfunción Sexual como pieza clave en los tratamientos con antidepresivos a largo plazo. *Psiquiatría Biológica,* 1999 6 supl 1:14-20.
6. Merino, M. J.; Garcia, M. Antidepresivos y disfunciones sexuales: biología, clasificación y tratamiento. *Rev Asoc Esp Neuropsiqu.* 1995, XV, 54: 431-442.
7. Weiden, P. J.; Mackell, J. A.; McDonnell, D. D. Sexual dysfunction and adherence to antipsychotic therapy. Presented at the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. Montreal, QC, Canada. June 26th, 2002.
8. Boleloucky, Z. Chlorpromazine inhibition of ejaculation. *Act Nerv Super (Praha)* 1965 Aug;7(3):245.
9. Bartova, D.; Bouchal, M. Thioridazine treatment of ejaculatio praecox. *Act Nerv Super (Praha)* 1965 Aug;7(3):244-5.
10. Chen, E. Y.; Lee, A. S. Neuroleptic-induced priapism, hepatotoxicity and subsequent impotence in a patient with depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1990 Nov;157:759-62.
11. Griffith, S. R.; Zil, J. S. Priapism in a patient receiving antipsychotic therapy. *Psychosomatics* 1984 Aug;25(8):629-31.
12. Mitchell, J. E.; Popkin, M. K. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 1982 May;139(5):633-7.

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

13. Lukoff, D.; Gioia-Hasick, D.; Sullivan, G.; Golden, J. S.; Nuechterlein, K. H. Sex education and rehabilitation with schizophrenic male outpatients. *Schizophr Bull* 1986;12(4):669-77.
14. Fleischhacker, W. W.; Meise, U.; Gunther, V.; Kurz, M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;382:11-5.
15. Segraves, R. T. Overview of Sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *J Clin Psychiatry Monograph*, 1992, 10,2: 4-8.
16. Nestoros, J. N.; Lehmann, H. E.; Ban, T. A. Sexual behavior of the male schizophrenic: the impact of illness and medications. *Arch Sex Behav* 1981 Oct;10(5):421-42.
17. Jacobs, P.; Bobek, S. C. Sexual needs of the schizophrenic client. *Perspect Psychiatr Care* 1991;27(1):15-20.
18. Leff, J. Aiding resocialization of the chronic psychotic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 Sep;12 Suppl 4:S19-24.
19. Dikson, R. A.; Glaser, W. Development of a scale to assess sexual functioning, In: Antipsychotic medication and Sexuality. Program and abstract from the 153 Annual American Association meeting, May 13-18, 2000. Chicago Abstract S35.
20. Montejo, A. L. et al. Antipsicóticos y Afectación de la Respuesta Sexual. En J. Bobes, S Dexeus, J Gibert: *Psicofármacos y Función Sexual* . Ediciones Díaz de Santos. Madrid. 1999. P 111-132.
21. Wirshing, D. A.; Perkins, V.; Marder, S. R.; Wirshing, W. Sexual side effects of atypical antipsychotic medication. Abstracts of the American Psychiatric Association 1999th Annual Meeting. Washington DC, May 15-20; NR 264.
22. Knegtering, R. Sexual Dysfunction in patients on antipsychotics Medication and sexuality. Program and Abstracts from the 153rd Annual American Association Meeting, May 13-18, 2000; Chicago, Illinois. Abstract S35.
23. Bobes, J.; García-Portilla, M. P.; Rejas, J.; Hernández, G.; Garcia-Garcia, M.; Rico-Villademoros, F.; Porras, A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003 Mar-Apr;29(2):125-47.
24. Bobes, J.; Vallejo, J.; Bovio, H.; Estiarte, R.; Herranz, S.; Vegazo, O.; Pérez, A.; Rico-Villademoros, F. Sexual functioning during long-term quetiapine treatment for schizophrenic patients in a naturalistic setting. Presented at the 15th European College of Neuropsychopharmacology. Congress. October 2003. Abstract P.2.325.

25. Knegtering, R.; Castelein, S.; Bous, H.; Van Der Linde, J.; Bruggeman, R.; Kluiters, H.; van den Bosch, R. J. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2004Feb;24(1):56-61.
26. Baldwin, D.; Thomas, S.; Birtwistle, J. Effects of antidepressant drugs on sexual function. *Int. J Psychiatry in Clinical Practice*, 1997,1:47-58.
27. Baldesarani, R.J.; Mars, E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:191-192.
28. Zemishlany, Z. The effects of Methylenedioxy-methamphetamine («Ecstasy») on Human sexual function. American Psychiatric Association. Abstracts of 149th Annual Meeting. New York, New York. May-4-9, 1996:265.
29. 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.
30. Rodriguez, M.; Castro, R.; Hernandez, G. et al. Different roles of catecholaminergic and serotonergic neurons in the medial forebrain bundle on male rat sexual behavior. *Physiol Behav* 1984, 33:5-11.
31. Mas, M. et al. Stimulation of spinal serotonergic receptor facilitates seminal emission and suppresses penile erectil reflexes. *Brain Research* 1985,342:639-648.
32. Sussman, N. The potential benefits of serotonin receptor-specific agents. *J Clin Psychiatry* 1994 Feb;55 Suppl:45-51.
33. Reynolds, R. D. Sertraline- induced anorgasmia treated with intermitent nefazodone. *J Clin Psychiatry.*1997:58-89.
34. Caggiula, A. R.; Shaw, D. H.; Antelman, M.; Edwards, D. J. Interactive effects of brain catecholamines and variations in sexual and non-sexual arousal on copulatory behavior of male rats. *Brain Res* 1976 Jul 30;111(2):321-36.
35. Gitlin, M. J. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis,biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994 Sep;55(9):406-13.
36. Sorscher, S. M.; Dilsaver, S. C. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men: due to cholinergic blockade?. *J Clin Psychopharmacol* 1986,6:53-55.
37. Chiang, Ph.; Tsai, Em.; Chiang, Cp. The role of Trazodone in the treatment of erectil dysfunction. *Kao-Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih (Kaohsiung Journal of Medical Sciences)*1994; 10 (6): 287-294.
38. Martin-Du Pan, R. Neuroleptics and sexual dysfunction in man. Neuroendocrine aspects. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1978;122(2):285-313.

12. *Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento*

39. Weizman, A.; Maoz, B.; Treves, I.; Asher, I.; Ben-David, M. Sulpiride-induced hyperprolactinemia and impotence in male psychiatric outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9(2):193-8.
40. Liu, K. L.; Lung, F. W. [Difference in prolactin response of schizophrenic patients to equivalent doses of haloperidol, remoxipride and sulpiride]. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1996 Dec;12(12):685-90.
41. Drago, F. Prolactin and sexual behavior: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1984;8(4):433-9.
42. Rocco, A.; Falaschi, P.; Pompei, P.; D'Urso, R.; Frajese, G. Reproductive parameters in prolactinaemic men. *Arch Androl* 1983 May;10(2):179-183.
43. Buvat, J.; Buvat-Herbaut, M.; Lemaire, A.; Racadot, A.; Fossati, P. [Blood prolactin in 845 cases of clinically idiopathic sexual dysfunction]. *Nouv Presse Med* 1982 Nov 27;11(48):3543-6.
44. Ghadirian, A. M.; Chouinard, G.; Annable, L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982 Aug;170(8):463-7.
45. Arato, M.; Erdos, A.; Polgar, M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1979 Nov;12(6):426-31.
46. Okonmah, A. D.; Bradshaw, W. G.; Couceyro, P.; Soliman, K. F. The effect of neuroleptic drugs on serum testosterone level in the male rat. *Gen Pharmacol* 1986;17(2):235-8.
47. Sussman, N. SSRIs, Yawning, orgasm-related events and Nitric oxide: possible relationships. *Primary Psychiatry*. 1998, April. 77-82.
48. Finkel, M. S. et al. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull*, 1996, 32:53-658.
49. Montejo, A. L. et al. «New Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction: Comparative incidence with Risperidone and Olanzapine Using a Questionnaire. presentado en el Congreso Internacional de la American Psychiatric Association, 1998 Annual Meeting, Toronto, Canadá, 30 Mayo - 4 de Junio de 1998. Resumen publicado en el libro *New Research, Program and Abstracts*. American Psychiatric Association eds. Washington DC. USA, 1998. págs 181-182.
50. Pfaus, J. G.; Phillips, A. G. Differential effects of dopamine receptor antagonists on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(3):363-8.

51. Shiwach, R. S.; Carmody, T. J. Prolactogenic effects of risperidone in male patients—a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand* 1998 Jul;98(1):81-3.
52. Tran, P. V.; Hamilton, S. H.; Kuntz, A. J.; Potvin, J. H.; Andersen, S. W.; Beasley, C. Jr.; Tollefson, G. D. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct;17(5):407-18.
53. Tran, P. V.; Hamilton, S. H.; Kuntz, A. J.; Potvin, J. H.; Andersen, S. W.; Beasley, C. Jr.; Tollefson, G. D. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct;17(5):407-18.
54. Beasley, C. M. Jr.; Tollefson, G. D.; Tran, P. V. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:13-7.
55. Drago, F.; Contarino, A.; Marino, R.; Anzallo, C.; Valerio, C.; Rampello, L.; Raféale, R.; Scapagnini, U. Effects of acute or chronic administration of risperidone on motor and sexual behavior of male rats. *Pharmacol Res* 1997 Jan;35(1):17-25.
56. Sacristán, J. A.; Gómez, J. C.; Montejo, Al.; Vieta, E.; Gregor, Kj. And The Efeso Study Group. Doses of olanzapine, risperidone and haloperidol used in clinical practice: Results of a prospective pharmacoepidemiologic study. *Clinical Therapeutics*. May 2000, 22,5:583-599.
57. Segraves, R. T. Psychiatric drugs and orgasm in the human female. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology* 1985;4:125-128.
58. Beasley, C. M.; Bosomworth, J. C. et al. Fluoxetine: relationships among dose response, adverse events and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull* 1990, 26:18-24.
59. «Switching to Olanzapine in pacientes with antipsychotic-induced sexual dysfunction: a prospective and naturalistic study». Presentado en el 2000 Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Chicago (USA) 13-18 de Mayo de 2000, Abstract publicado en : *New Research Abstracts: American Psychiatric Association*. 2000 Annual Meeting. The Doctor-Patient Relationship. Pág 245-246.
60. Montejo, A. L y gupo español. Mejoría con el cambio a olanzapina en 36 pacientes con disfunción sexual secundaria a otros antipsicóticos. Estudio Prospectivo con 6 meses de seguimiento. En el VI Congreso Nacional de Psiquiatría. 5-9 de Noviembre. Barcelona 2002.

12. Disfunción sexual secundaria a antipsicóticos: diagnóstico y tratamiento

- 61.** Montejo, A. L.; Rico-Villademoros y Grupo español de trabaj. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. (in press, 2004)
- 62.** Benatov, R.; Reznik, I.; Zemishlany, Z. Tratamiento de disfunción sexual en un paciente esquizofrénico con citrato de sildenafil. Eur Psychiatry De. Esp. (2000); 7: 131-133.
- 63.** Zohar, J.; Kaplan, J.; Benjamin, J. Compulsive exhibitionism successfully treated with Fluvoxamine. A controled case study. J Clinical Psychiatry 1994; 55 (3):86-88.