Sexualidad, Depresión y Antidepresivos. ¿Cómo enfrentar este dilema? Revisión comprensiva del uso de psicofármacos en Trastorno Depresivo Mayor y Sexualidad.

A comprehensive review of the use of antidepressants
drugs in Major Depressive Disorder and Sexuality

Magda Vercellino¹, Rodolfo Philippi²

The object of this comprehensive review is to provide the clinician with an overview of the factors involved in everyday clinical practice when sexuality is an element of a major depressive episode in monopolar patients. In our opinion, functional recovery in patients with monopolar depressive disorder includes achieving healthy sexuality. This requires the clinician to bear this issue in mind, consider it in his/her assessment, be familiar with these bidirectional relations and involve these variables in his choice of pharmacological treatment. We also consider it important to include sexuality in the profiling process in order to select the most effective antidepressant treatment. We analyse the most frequent antidepressant strategies and the pharmacological groups most used in this area, consistent with what is known today about this diad and how it relates with antidepressant action mechanisms.

Key words: major depressive disorder, sexuality, sexual dysfunctions, antidepressants, adverse sexual effects

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (4): 400-412

Introducción

Es por todos sabido que la recuperación funcional y retomar completamente las capacidades previas son las nuevas metas de

nuestros tratamientos en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM)¹. Los pacientes hoy se centran en retomar sus vidas como estaban antes del episodio, recobrar el afecto positivo, el tono hedónico y el funcionamiento

Aceptado: 2020/09/08

Recibido: 2020/08/26

¹ Psiquiatra. Máster en Sexología Universidad Camilo José Cela, España. Directora del Centro Médico Tu Buena Salud. Santiago, Chile.

² Psiquiatra. Máster en Bioética y Filosofía. Director de Sociedad Médica PSIFAM, Profesor Asistente de la Universidad Diego Portales, Santiago, Chile. Personal permanente del Instituto de Psicofarmacología

cognitivo².

Debido a ello es que el tema de la sexualidad toma un rol fundamental a la hora de lograr esa recuperación funcional y a nuestro juicio es parte de ella. Los clínicos tendemos a centrarnos en el alivio de los síntomas depresivos, mientras que los pacientes se enfocan en la restauración del afecto positivo y su recuperación funcional³.

Se dice, además, que el órgano sexual más importante es el cerebro y sabemos que muchos de los pacientes que cursan un trastorno del ánimo monopolar tienen altas tasas de disfunciones sexuales (DS) y alcanzan cifras que duplican el encontrado en la población general (50% vs. 24%)⁴.

Por otra parte, el tratamiento antidepresivo clásico posee una alta tasa de DS de distinto tipo, lo cual afecta enormemente la adherencia al tratamiento. Se genera, por este motivo, una gran cantidad de discontinuaciones de los psicofármacos, que llega a tasas de hasta el 42%⁵.

¿Dónde ponemos el acento, entonces, los clínicos al momento de tratar un episodio depresivo mayor y sus disfunciones sexuales comórbidas (o bien emergentes por el tratamiento) al momento de escoger un antidepresivo? ¿Un potente tratamiento antidepresivo es capaz de revertir las disfunciones sexuales que traen estos pacientes a la base, o bien nuestro tratamiento es el que genera estos cuadros y, por ello, los pacientes discontinúan? Estas preguntas son fundamentales dada la prevalencia de estas asociaciones en nuestros pacientes.

Un potente tratamiento antidepresivo logra recuperar la sexualidad disfuncional

Sabemos que lograr una buena remisión y recuperación funcional es fundamental para evitar el riesgo de recaída y recurrencia. La presencia de síntomas residuales constituye un elemento predictivo casi seguro para aquello, ya que el 76% de estos pacientes re-

cayó al cabo de 15 meses de seguimiento vs. el 25% de los remitidos⁶. Esto nos impone el deber de instalar tempranamente un tratamiento antidepresivo eficaz.

Las DS son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una alteración clínicamente significativa de la respuesta sexual o de la capacidad de experimentar placer con el sexo⁷. La frecuencia de DS en la población general es alta. En estudios epidemiológicos, no comparables entre sí, por la diversidad de sus métodos, se encuentran cifras variables de estas disfunciones en distintas poblaciones. Las más frecuentes son el deseo sexual hipoactivo en mujeres y la eyaculación precoz en hombres⁸, con tasas del orden de 40% en las mujeres —bajo deseo sexual (22%)— y del 30% de los hombres —eyaculación precoz (21%)— en EEUU⁹ y, en Europa, el 34% de las mujeres y el 19% de los hombres¹⁰. En general, estos cuadros corresponden a lo siguientes⁷:

Si bien estos conceptos están en permanente discusión tanto conceptual como clasificatoria, han quedado relativamente suscritos estos trastornos a las alteraciones que se centran en la disfuncionalidad¹¹. En general, hoy las aproximaciones que involucran ordenar hacia la felicidad- la aceptación de la propia sexualidad y la de otros, un conocimiento de la diversidad y multiplicidad tanto de la propia sexualidad como de los otros y una vivencia de la erótica no centrada solo en

la performance o en el coito- son conceptos que entran con fuerza, más allá de la sobrepatologización que se dio en el pasado por visiones anacrónicas.

Para que una DS sea calificada apropiadamente: las clasificaciones actuales exigen el haber descartado la patología orgánica u otras sustancias como causa, que estén presentes en la mayor parte de las relaciones sexuales (70-80%) y que persistan por más de seis meses⁷.

Los pacientes con trastornos del ánimo presentan prácticamente el doble de incidencia de DS que la población general. Lamentablemente, este grupo de sintomatología no es recogida por los clínicos, ni tampoco es representada correctamente en las escalas más usadas para poder ver evaluar la evolución de la depresión. Un ejemplo claro de esto es la ausencia de ítems que recojan estos aspectos en la Escala de Depresión de Montgomery Asberg¹², así como la existencia de un solo ítem en la escala de HAM-D donde, además, se incluyen otros síntomas somatomorfos de orden ginecopelvianos¹³.

Es evidente que, en todo TDM, independientemente de su gravedad, existen síntomas del orden sexual que incluyen disminución de la frecuencia de los encuentros sexuales, aparición de disfunción eréctil, alteraciones en la fase de excitación, dispareunia y/o retraso o ausencia de orgasmo en ambos sexos. Y es factible pensar que estos se recuperen con un buen tratamiento antidepressivo.

Por otro parte, la depresión incrementa las conductas sexuales de riesgo, pues está muy relacionada con la asertividad sexual, es decir, la capacidad para negociar y comenzar la actividad sexual deseada, así como para rechazar la no deseada. La motivación, el deseo y la indemnidad psíquica son fundamentales para una sexualidad integral¹⁴.

En un estudio en Asturias de 5010 pacientes, se observó, en el punto basal y a los tres meses del diagnóstico, la tasa de DS (crite-

rios DSM-IV-TR) en pacientes con TDM (criterios CIE10). Los siguieron con escalas que incluían HAM-D, CGI, Inventario de Motivación y Energía, VAS-SFS (Escala Visual de Funcionamiento Sexual). En el punto de origen, las tasas de disfunciones sexuales son del orden de 52% y de 63% en mujeres y hombres respectivamente. Los más frecuentes para ambos sexos son los trastornos relacionados con el orgasmo. Los pacientes tenían una puntuación media de HAM-D de 24,3, IME de 46,4, y CGI de 4,2. Después de tres meses de recibir tratamiento de su cuadro anímico, las tasas de DS fueron de 35% y 37% de mujeres y hombres respectivamente, con puntuaciones promedio de HAM-D de 11,3, IME 76,5 y CGI de 3¹⁵. Esto nos muestra que el impacto de la depresión en la sexualidad es enorme, que un tratamiento adecuado y potente es mandatorio en este grupo de pacientes y que un correcto manejo antidepressivo mejora también estos síntomas.

Lamentablemente, esto no ha podido ser recogido con claridad en los estudios, pues estas disfunciones son subinformadas por los pacientes y no preguntadas por los clínicos. Una escala útil para poder obtener datos sobre funcionamiento sexual es la escala ASEX (Escala Arizona de Experiencia Sexual), que ha sido la más usada en los estudios. Es una escala de cinco preguntas calificadas por el paciente, en la cual las respuestas se miden en una escala tipo Likert de seis puntos. Las preguntas son: 1) ¿Cuán fuerte es su impulso sexual?, 2) ¿Cuán fácilmente se excita sexualmente?, 3) Mujeres: ¿Cuán fácilmente se humedece su vagina durante el sexo? Hombres: ¿pueden tener y mantener una erección con facilidad?, 4) ¿Cuán fácilmente puede tener un orgasmo?, y 5) ¿Son satisfactorios sus orgasmos?¹⁶. En la evaluación de todo paciente con TDM, se deberían incluir preguntas como las siguientes: ¿Cómo era su funcionalidad sexual basal y cómo ha sido afectada por su TDM?,

¿Cuáles son sus expectativas o temores frente al tratamiento y sus efectos colaterales en este ámbito, y la relevancia de este tema para sí mismo y su pareja, de haberla?

Esto es evidente en estudios controlados como el de Hudson et al., donde, en un seguimiento a 34 semanas de pacientes con TDM y de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en tratamiento con duloxetine en dosis de 40 a 120 mg/día vs. placebo, reportan alteraciones sexuales espontáneamente del orden de 4% vs. 1% para disminución de la libido, 3% vs. <1% para orgasmo anormal, disfunción eréctil 5% vs. 1%, retardo de la eyaculación 3% vs. <1%, lo que cambia al aplicar escalas como la ASEX. En general, la disfunción sexual ocurrió más a menudo en los pacientes tratados con duloxetine que en aquellos tratados con placebo y fue mayor cuando se usó ASEX como herramienta de evaluación¹⁷.

El abordaje inicial es la clave

Un pequeño error al principio es grande al final, dicen los filósofos. Es por ello que, para abordar estos temas, deben tenerse en cuenta desde un principio los conceptos elicitados anteriormente.

Como decíamos, una sexualidad saludable es aquella donde el individuo se acepta, conoce, expresa y vivencia su erótica de modo satisfactorio. La salud sexual es la hermana menor de la salud, pero es la hermana mayor de la felicidad¹⁸. Todos conocemos que la sexualidad es el resultado de diversos procesos biopsicosociales que involucran el cuerpo desde lo reproductivo, el erotismo y el placer, el amor y lo vincular, la identidad y el género. Todos estos factores, analizados desde una perspectiva integral, involucran factores múltiples y no están limitados a una ciencia o a una sola teoría.

La OMS define la salud sexual como “un estado de bienestar físico, emocional, mental y social relacionado con la sexualidad; no es

solo la mera ausencia de enfermedad, disfunción o malestar. La salud sexual requiere un acercamiento positivo y respetuoso hacia la sexualidad y las relaciones sexuales, así como la posibilidad de obtener placer y experiencias sexuales seguras, libres de coacción, discriminación y violencia. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y satisfechos”¹⁹.

Son por todos conocidos los modelos fisiológicos propuestos por Masters y Johnson, con su modelo de fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución (EMOR)²⁰, a la que luego Kaplan le agregó el deseo (DEO)²¹. La respuesta cerebral incluye diversos sistemas hormonales y de neurotransmisores como el óxido nítrico, la testosterona, la dihidroepiandrosterona, los estrógenos, la dopamina, la ocitocina, la melatonina, la norepinefrina, la feniletilamina, la prolactina y, por supuesto, la serotonina.²²

La evaluación de los problemas sexuales es compleja, y su origen muchas veces es multicausal, por lo que no es sencilla la evaluación de los efectos adversos sexuales (EAS). Para un funcionamiento sexual adecuado, se requiere salud física y psicológica. Si alguna de estas está afectada, se podrá padecer cualquier tipo de DS. Problemas con la pareja actual, eventos traumáticos, dificultades para mantener una relación amorosa o tensión crónica con la pareja van a redituarse en algún problema en la sexualidad.

Estímulos tanto internos como externos van a estimular el córtex y se dirigen al sistema límbico, involucrando los afectos y emociones, para luego pasar al hipotálamo donde, al parecer, se encuentra el centro integrador de todos los estímulos sexuales. De allí salen las eferencias que, a través del haz medial anterocerebral y del pedúnculo talámico inferior, provocan la respuesta genital. También se involucran el área preóptica, la parte lateral del hipotálamo, el tegumento del mesencéfalo y el giro cingulado, como

partes imprescindibles de estos mecanismos neurobiológicos.²²

Generalizando, podemos afirmar que la serotonina actúa inhibiendo la respuesta mientras que la dopamina la activa. Es aún un misterio si las diferencias que existen, dependiendo de los distintos subtipos de receptores pre- y postsinápticos que posee la serotonina, dan disparidades en la estimulación o inhibición del deseo y la respuesta sexual. Sabemos, sí, que para la excitación es fundamental la inhibición de los alfa-2 adrenorreceptores, agonismo 5HT1 y/o antagonismo 5HT2. En razón de ello es que los antidepresivos que respeten estos parámetros serán los que menor incidencia de EAS presenten.

Antes de pensar en hipótesis psicológicas de la DS, hay que descartar la presencia de trastornos psiquiátricos y causas orgánicas. La disminución de la libido se puede deber a una causa hormonal (hipotestosterona, hiperprolactinemia y baja de estrógenos). Trastornos clínicos comórbidos (como diabetes o desórdenes neurológicos degenerativos) son causa frecuente de DS, dado que afectan las vías neurológicas que controlan la respuesta sexual, con consecuente anorgasmia, disfunción eréctil y/o trastornos en la eyaculación. Lesiones neurológicas o pélvicas importantes, pueden afectar la libido y el funcionamiento sexual. Afecciones físicas (como quemaduras o mastectomías) pueden impactar en la percepción que tiene el individuo de sí mismo como objeto de deseo. Problemas prostáticos en el hombre, particularmente la prostatectomía total, frecuentemente generan disfunción eréctil en un 58%²³, pero es menos común en la cirugía de la hiperplasia prostática benigna en un 13%.²⁴

Disfunción Sexual (DS) vs. Efectos Adversos Sexuales (EAS)

Las DS pueden deberse a EAS de un psicofármaco, o bien estar presentes previamente a la administración de estos. Los médicos

clínicos, en general, no advierten del riesgo de padecer EAS, y los pacientes, al carecer de información, terminan angustiándose y afectan la calidad de sus relaciones sexuales y, por consecuencia, abandonan sus tratamientos.²⁵

Es importante una detallada historia clínica donde se incluyan preguntas en torno a la calidad de la sexualidad previa a la administración de cualquier fármaco. Se deben tomar en cuenta los antecedentes clínicos como presencia de cuadros crónicos, cirugías, cáncer, menopausia, traumas pélvicos, enfermedades neurológicas.²⁵

Los exámenes de laboratorio mínimos a evaluar son la glicemia e insulina, perfiles tiroideos y lipídicos, antígeno prostático, testosterona, estrógenos, FSH, prolactina, hemograma y función renal.²⁵

Al momento de elegir un antidepresivo, se debería tener en cuenta la evidencia sobre su eficacia y su mecanismo de acción. Debe elegirse aquel con mejor perfil de efectos adversos, que no produzca aumento de peso significativo, sedación, constipación crónica y tenga menor incidencia de EAS para respetar la indemnidad de sus encuentros sexuales, de manera de respetar su calidad de vida.²⁶

En este sentido, se han posicionado en el último período varias familias de antidepresivos que podrían ser útiles en evitar las EAS. En los antidepresivos clásicos tenemos a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que si bien tienen dificultades en la erección y una incidencia del 20 al 40% de retardo de la eyaculación, en general comparativamente a los tricíclicos gozaban de fama de no afectar esta área.²⁷

Acá los antidepresivos más modernos toman una ventaja recogiendo de manera más global todos estos requerimientos para moléculas de primera línea. Antidepresivos duales, los inhibidores de la recaptación de serotonina/antagonista de los receptores de 5HT2 (SARI), los agonistas melatoninérgicos,

cos (receptores MT1 y MT2)/antagonistas de 5-HT_{2C} (MeIMM) y los multimodales.²⁸

Pero, antes de detallarlos, revisemos lo que ocurre con los otros agentes antidepresivos más usados. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son, lejos, los antidepresivos que causan más EAS, ya sea por la disminución de la libido, dificultades para mantener la erección o el incremento de la latencia del orgasmo. Esto se debe a los efectos agonistas sobre los receptores 5HT₂. En el caso particular de la paroxetina, a lo anterior se le suma un bloqueo sobre receptores colinérgicos y efectos inhibitorios sobre la óxido nítrico sintetasa, lo que genera incluso mayor disfunción eréctil y fallas en la lubricación vaginal, comparando con los otros ISRS. Alcanzan cifras de 70,7% paroxetina, venlafaxina 67,3%, sertralina 62,9%, fluvoxamina 62,3%, fluoxetina 57,7%, mirtazapina 24,4% y moclobemida 3,9%. (Ya sea en disminución de la libido, retardo del orgasmo, anorgasmia y problemas con la excitación).²⁹

Sabemos que las guías clínicas ubican los ISRS en primera línea para el manejo de TDM, pero esto ha tenido un cuestionamiento importante, pues no está basado en la evidencia, y en ocasiones retrasan la recuperación funcional.³⁰ A partir de ello los clínicos se ven enfrentados al dilema de *switchear* el ISRS para eliminar los efectos sexuales o bien agregar “antídotos”, como otros antidepresivos, para lograr la recuperación funcional. Las dos asociaciones más frecuentes implican agregar mirtazapina o bupropión.³¹

La mirtazapina, al estimular la actividad serotoninérgica y noradrenérgica a través de sus efectos agonistas sobre receptores 5HT_{1a} postsinápticos y antagonismo alfa₂-adrenérgico, asociados al antagonismo de los receptores 5HT₂ y 5HT₃, logra, sobre todo, prevenir EAS por medio del bloqueo de 5HT₂. Este efecto beneficioso ocurre cuando se indica en monoterapia o bien asociado a ISRS y duales, sobre todo después

de la cuarta semana de tratamiento con estos, pero, lamentablemente, las tasas de aumento de peso y la sobredosificación que generan representan un obstáculo serio para su uso masivo.^{32, 33}

En una reciente revisión, Zuillhof et al. encontraron que la combinación escitalopram/bupropión es superior a cada uno en monoterapia en alcanzar remisión anímica.³⁴ En el caso del bupropión, es por todos conocido el efecto que ejerce combinado con otro antidepresivo en el tratamiento de las EAS y como potenciador antidepresivo³⁵, dato que, a la hora de contrastarlo con la literatura, no es del todo concluyente en grandes muestras³⁶. Esta asociación, en todo caso, es inductora de una alta tasa de temblor distal, aparición de ataques de pánico, crisis convulsivas y ansiedad asociada³⁷ en cuanto se suma el bupropión al esquema, lo cual sumado al hecho de que siempre la asociación de dos antidepresivos v/s la monoterapia siempre aumenta costos y efectos colaterales.

Schweitzer et al., en el 2009, revisaron los efectos colaterales sexuales de los actuales antidepresivos en Australia, revisando los ISRS, venlafaxina, reboxetina, mirtazapina, duloxetina, bupropión, desvenlafaxina y agomelatina en sus estudios comparativos aleatorizados y doble ciego, que incluyeron la evaluación de la EAS con escalas de calificación. Sus hallazgos fueron interesantes: bupropión y duloxetina causaron significativamente menos EAS que los ISRS en los estudios a corto plazo; reboxetina mostró significativamente menores tasas de EAS en los estudios a corto y largo plazo; bupropión y agomelatina causaron significativamente menos EAS que venlafaxina. Sorprende la falta de evidencia de que mirtazapina tenga una ventaja sobre los ISRS con respecto a generar EAS, y no existen datos concluyentes para desvenlafaxina. Otras de sus conclusiones incluyen que se deben hacer mayores esfuerzos en la evaluación directa de la función sexual y su relación con la depresión

utilizando escalas de calificación confiables y validadas antes y durante el tratamiento, y que son escasos aún los estudios que diferencien bien estos aspectos entre hombres y mujeres.³⁸

La reboxetina, inhibidor de la recaptura de noradrenalina (IRN), posee buen perfil de baja incidencia de efectos sexuales³⁹, sobretodo al compararlo con los ISRS⁴⁰. Lamentablemente su perfil tan adrenérgico genera ansiedad, insomnio, retención urinaria, constipación, aumentos de la presión arterial e incluso reportes de disfunción eréctil masculina. Su perfil y baja potencia antidepresiva lo ha posicionado en la práctica habitual al uso en segunda línea, generalmente en estrategias de aumentación con ISRS.⁴¹

Los antidepresivos tipo SARI como la trazodona por medio de su efecto antagónico de los receptores 5-HT_{2A} permite la estimulación de áreas habitualmente relacionadas con la agitación, la ansiedad, los trastornos del sueño y la disfunción sexual con una moderada capacidad de bloqueo de la serotonina.⁴² También ha sido usado con la finalidad de lograr revertir EAS de los ISRS con resultados insuficientes a nuestro juicio⁴³. El perfil de sedación, su falta de respuesta antidepresiva en dosis bajas e infrecuentes pero peligrosos eventos de priapismo en población masculina lo ha dejado ubicado también como un antidepresivo coadyuvante.⁴⁴

Tolerabilidad y buena potencia antidepresiva como respuesta

Entonces, como decíamos, aproximarse correctamente desde el principio parece ser lo adecuado. El uso en primera línea de antidepresivos multimodales (vortioxetina, vilazodona) algunos duales (levomilnacipran, desvenlafaxina) y los agonistas melatoninérgicos (receptores MT₁ y MT₂)/antagonistas de 5-HT_{2C} (MelMM) (agomelatina), toman un rol relevante.⁴⁵

El mecanismo de acción de los multimodales,

como vortioxetina en sexualidad y TDM, toma una gran relevancia. La acción de vortioxetina en los distintos subreceptores serotoninérgicos nos da un perfil óptimo en el equilibrio de tratar potentemente la depresión sin generar grandes daños en la esfera sexual. El agonismo 5HT_{1A} evita baja en deseo sexual que genera el antagonismo, la ausencia de efecto sobre 5HT_{2A} evita la anorgasmia del antagonismo, el antagonismo 5HT₃ produce efecto antidepresivo y ansiolítico el Antagonismo 5HT₇ evita la ataraxia y la lejanía anhedónica del agonismo. Todos estos efectos sumados a un acción en SERT no comparable a los ISRS y las interacciones con neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas por estimulación del 5HT_{1a} y bloqueo 5HT_{1b} provocan de manera secundaria la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en el córtex prefrontal y el hipocampo lo que da un buen perfil en esta área.^{46, 47} Es interesante también que el bloqueo de sistemas autorreguladores (5HT_{1b}, 5HT_{1d}, 5HT₇), lo que permite frenar el feedback negativo que sí presentan fármacos como los ISRS y los duales, y que limita su acción sobre todo en el área sexual.^{48, 49} Todos estos mecanismos explican por que en varios trabajos randomizados con placebo en adultos con depresión mayor demostraron que la EAS con vortioxetina es similar a placebo.⁵⁰ En un trabajo randomizado doble ciego, demostró que el paso de un ISRS (sertralina, citalopram, paroxetina) a vortioxetina en pacientes con TDM remitidos clínicamente se asoció a una mejoría de EAS y mantenimiento de la eficacia obtenida.⁵¹

En los antidepresivos duales (inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina) si bien no tienen estos mecanismos de los multimodales también reportan buenas tasas de bajos EAS en los metaanálisis junto con un buen perfil antidepresivo y recuperación cognitiva. Pero dentro de este grupo mientras mayor es su efecto antidepresivo y

ansiolítico menor es su perfil de seguridad. Así venlafaxina a dosis de dual posee tasas de disminución del deseo y orgasmo retardado en tasas de 60% similar a los ISRS⁵². El milnacipran al tener un efecto más adrenérgico que serotoninérgico posee tasas de mejoría del 56% para la mejoría del deseo sexual con una tasa de respuesta antidepressiva contundente.⁵³ Pero en globo los duales tienen tasas altas de disfunciones sexuales.⁵⁴ Aunque como mencionamos la duloxetine tiene buenas tasas de EAS¹⁷, los verdaderamente destacados acá son el levomilnacipran⁴⁵ y la desvenlafaxina. En el caso de esta última existen buenas evidencias sobre todo en dosis bajas⁵⁵ en estudios prospectivos naturalísticos⁵⁶ y en algunos meta-análisis⁵⁷. Aunque esto sólo se aprecia a dosis bajas, ningún estudio ha evaluado aún la función sexual utilizando cuestionarios de función sexual apropiados. Un informe ha agrupado los datos de dos estudios similares que compararon desvenlafaxina (200-400 mg día) con venlafaxina y placebo la incidencia para la primera fue de 9% similar a venlafaxina a dosis de 75 a 150 mg.⁵⁸ Jacobsem comparó, por medio de escala ASEX, las EAS con vortioxetina, duloxetine y placebo, en seis estudios con TDM y uno con TAG, y encontró una diferencia significativa de mayor incidencia para duloxetine (5,7%) contra vortioxetina y sin diferencias con el placebo en ninguna dosis para esta última. Cabe aquí notar, sí, que el porcentaje aumenta a medida que se incrementan las dosis de vortioxetina, y alcanza un 2,6% en la dosis de 20 mg, lo que es compatible con

nuestra experiencia clínica.⁵⁹

No podemos terminar nuestra revisión sin mencionar agomelatina agonista MT1 y MT2 antagonistas de 5HT_{2C} que con este novedoso mecanismo de acción se hace plausible un buen perfil en esta área. Existen pequeños estudios comparativos con paroxetina⁶⁰ y venlafaxina⁶¹ siendo agomelatina superior en evitar EAS.

Conclusiones

Un abordaje virtuoso que equilibra una potencia antidepressiva adecuada con un perfil de efectos colaterales bajos en la esfera sexual es la aproximación más adecuada para poder abordar correctamente al paciente deprimido con DS o sin DS, pues la relación entre DS y TDM es bidireccional.

La evaluación integral, temprana y acabada del paciente permite lograr un diagnóstico y abordaje adecuado para cada uno de ellos.

Los nuevos fármacos multimodales, agomelatina y algunos duales de nueva generación mejoran integralmente al paciente, y se obtiene un buen efecto antidepressivo, evitando discontinuaciones por problemas de tolerabilidad, con un buen perfil en la esfera sexual. Al evitarse dichas discontinuaciones, mejoramos el pronóstico e integramos la sexualidad como un aspecto humano altamente relevante y poco abordado por los clínicos en general, pero de gran interés en nuestros pacientes. Estrategias como adicionar bupropion, trazodona o mirtazapina si bien pueden ser efectivas siempre son preferibles un abordaje integral desde el inicio.

Resumen

A través de una revisión comprensiva, este trabajo pretende entregar al clínico un abordaje de los factores que están involucrados en la práctica clínica cotidiana cuando cruzamos la sexualidad y el episodio depresivo mayor en pacientes monopolares. A nuestro juicio lograr la recuperación funcional en pacientes con trastorno depresivo monopolar incluye a una sexualidad saludable. Para ello se

requiere que el clínico tenga el tema en mente, lo aborde en su evaluación, conozca estas relaciones bidireccionales e involucre estas variables en la elección de su tratamiento farmacológico. Incluir a la sexualidad en el proceso de perfilamiento para la elección del tratamiento antidepresivo más eficaz es también nuestro objetivo. Se analizan las estrategias antidepresivas más frecuentes y los grupos farmacológicos más usados en esta área, en concordancia con lo que sabemos hoy de esta diada y sus relaciones con los mecanismos de acción antidepresiva.

Palabras claves: *trastorno depresivo mayor, sexualidad, disfunciones sexuales, antidepresivos, efectos adversos sexuales, efectos sexuales emergentes del tratamiento.*

Referencias Bibliográficas

- 1.- Saltiel PF., Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:875-88.
- 2.- Demyttenaere K., Frank E., Castle D. et al. Integrating Patients' Expectations into the Management of Their Depression: Report of a Symposium at the European College of Neuropsychopharmacology Congress. *Adv Ther* 2019; 36, 73–90.
- 3.- Demyttenaere K., Donneau AF, Albert A., Ansseau M., Constant E., van Heeringen K., What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1) *J Affect Disord.* 2015 Mar 15;174:390-6.
- 4.- Ernst, C., Földényi, M. & Angst, J. The Zurich Study: XXI. Sexual dysfunctions and disturbances in young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243, 179-188.
- 5.- Rosenberg KP., Bleiberg KI., Koscis J., et al. A Survey of Sexual Side Effects Among Severely Mentally Ill Patients Taking Psychotropic Medications: Impact on Compliance. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:289-296.
- 6.- Paykel ES., et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995; 25:1171-1180.
- 7.- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Ed. (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- 8.- Derogatis LR., Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2008; 5 (2):289- 300.
- 9.- Laumann EO., Paik A., Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281: 537-544.
- 10.- Moreira ED., Glasser DB., Nicolosi A., et al. Sexual problems and help-seeking behavior in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU Int.* 2008; 101: 1005-1011.
- 11.- Campo-Arias A., Herazo E. Novedades, críticas y propuestas al DSM-5: el caso de las disfunciones sexuales, la disforia de género y los trastornos parafilicos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2018; 47(1), 56-64.
- 12.- Montgomery, S., & Åsberg, M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 1979; 134(4), 382-389.
- 13.- Hamilton, M. "A rating scale for de-

- pression.” *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1960; Vol. 23,1: 56-62.
- 14.- Granados MR., Vallejo-Medina P., Sierra JC., Relación de la ansiedad y la depresión con la asertividad sexual. *Análisis y Modificación de Conducta* 2011, Vol. 37, No 155-156, 77-90.
 - 15.- Marina, P., García-Portilla, MP., Jiménez, L., Palicioc, L., Trabajo, P., Bobes, J., Función sexual en pacientes deprimidos: Relación entre síntomas depresivos y disfunción sexual. *Rev. Neuropsiquiátr.* 2013; 76 (3).
 - 16.- McGahuey CA., Gelenberg AJ., Laukes CA., Moreno FA., Delgado PL., McKnight KM., Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity, *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000; 26:1, 25-40.
 - 17.- Hudson JI., Wohlreich MM., Kajdasz DK., et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharm.* 2005; 20:327-341.
 - 18.- Cabello Francisco, ponencia “Claves de la Atención Sexológica”. Jornada IUNIVES diversidad y exclusión social 2012, España.
 - 19.- OMS. La salud sexual y su relación con la salud reproductiva: un enfoque operativo. Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018. Licencia: ce BY-NC-SA 3.0 IGO.
 - 20.- Masters W. H., Johnson V. E.: *Human sexual response*. Boston, 1966.
 - 21.- Kaplan SH. *La nueva terapia sexual*. Editorial Alianza, Buenos Aires, 1996.
 - 22.- Cabello Francisco. *Manual de sexología y terapia sexual*. Editorial Síntesis, Madrid, 2010.
 - 23.- Wilt TJ., MacDonald R., Rutks L., Shamliyan TA., Taylor BC., Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):888.
 - 24.- Nehra A. Selecting therapy for maintaining sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005; 96:237-243.
 - 25.- Chokka PR., & Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2018; 8(1), 13–23.
 - 26.- Vasquez S., Secín R., Disfunción sexual asociada a antidepresivos. *Acta médica grupo Ángeles Enero-Marzo* 2012, Vol. 10, N.º1.
 - 27.- Harrison WM., Radkin JG, Ehrhardt AA., Wtewart JW., et al., Effects of antidepressant medication on sexual function: A controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-149
 - 28.- Stahl, S. M., *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press. 2018.
 - 29.- Montejo AL., Llorca G., Izquierdo JA., Rico-Villademoros F., Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (3):10-21.
 - 30.- MacQueen G., Santaguida P., Kesavarz H., Jaworska N., Levine M., Beyene J., et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62 (1): 11-23.
 - 31.- Correa R., Philippi R., Optimization

- versus early Switching in monopolar depression: A comprehensive review of a clinical controversy *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2019; 57 (3): 306-313.
- 32.- Farah A. "Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment" (letter). *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 260-261.
 - 33.- Carpenter LL., Yasmin S., Hall JM, et al. "Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression". *J Clin Psychiatry* 1999; 60:45.
 - 34.- Zuilhof Z., et al. Optimized regimens of combined medications for the treatment of major depressive disorder: A double-blind, randomized-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14: 3209–3218.
 - 35.- Ashton AK., Rosen RC. "Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction". *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 112-115.
 - 36.- Pereira VM., Arias-Carrión O., Machado S., Nardi AE., Silva AC. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(6):1079-88.
 - 37.- Young SJ. "Panic associated with combining fluoxetine and bupropion" (letter). *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 177-178.
 - 38.- Schweitzer, I., Maguire, K., & Ng, C. Sexual Side-Effects of Contemporary Antidepressants: Review *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2009; 43(9): 795–808.
 - 39.- 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, *International Clinical Psychopharmacology*: May 2003 - Volume 18 - Issue 3 - p 151-156 doi:10.1097/01.yic.0000066456.73432.09
 - 40.- Baldwin D., Bridgman K., Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psychopharmacol*. 2006;20(1):91-96. doi:10.1177/0269881105056666
 - 41.- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4737. doi:10.1136/bmj.c4737
 - 42.- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14(10): 536-46
 - 43.- Matarredona J., Pérez E., Bonete JM. Actividad del hidroclorhidrato de trazodona en los trastornos sexuales producidos por los antidepresivos ISRS. *Psiquiatr Biol* 2005; 12:8-13
 - 44.- Haria M., Fitton A., McTavish D. Trazodone A review of its pharmacology therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorder. *Drugs Aging* 1994; 4: 331-55
 - 45.- McIntyre RS. The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: A brief review of vortioxetine, levomilnacipran ER, and vilazodone. *Neuropsychiatric disease and treatment*. (2017); 13: 2913–2919.
 - 46.- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectr*. 2015; 20: 331-336.
 - 47.- Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four

- pro-cognitive neurotransmitters. *CNS Spectr.* 2015; 20: 515-519.
- 48.- Álvarez E., Perez V., Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 1297-1307
 - 49.- Salagre E., Grande I., Solé B., Sanchez-Moreno J., Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition).* 2018; 11 (1): 48-59.
 - 50.- Baldwin DS., Chrones L., Florea I., Nielsen R., Nomikos GG., Palo W., Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of psychopharmacology.* 2016; 30 (3): 242–252.
 - 51.- Jacobsen P.L., Mahableshwarkar A.R., Chen Y., Chrones L., Clayton A.H. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *Journal of Sexual Medicine.* 2015; 12 (10): 2036-2048.
 - 52.- Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):157-164. doi:10.1097/JCP.0b013e31819c76e9
 - 53.- Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(6):527-532. doi:10.1002/hup.955
 - 54.- Clayton AH, El Haddad S, Iluonakhamhe JP, Ponce Martinez C, Schuck AE. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1361-1374. doi:10.1517/14740338.2014.951324
 - 55.- Clayton AH., Reddy S., Focht K., Musgnung J., Fayyad R. An Evaluation of Sexual Functioning in Employed Outpatients with Major Depressive Disorder Treated with Desvenlafaxine 50 mg or Placebo. *J Sex Med* March 2013 Volume 10, Issue 3, Pages 768–776 <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02899.x>
 - 56.- Montejo A., Becker J., Bueno G., Fernández-Ovejero R., Gallego MT., González N., Juanes A., Montejo L., Pérez-Urdániz A., Prieto N., Villegas JL. Frequency of Sexual Dysfunction in Patients Treated with Desvenlafaxine: A Prospective Naturalistic Study. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 719; doi:10.3390/jcm8050719
 - 57.- Clayton AH., Hwangb E., Kornsteinc SG., Tourianb KA., Chengb R., Abrahamd L., Meleb L., Bouchere M. Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis *International Clinical Psychopharmacology* 2015, 30:307–315
 - 58.- Lieberman DZ., Montgomery SA., Tourian KA., et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:188-197.
 - 59.- Jacobsen PL, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr.* 2016 Oct; 21(5): 367-378.
 - 60.- Montejo AL., Prieto N., Terleira A., et al. Better sexual acceptability of agomelatine compared to paroxetine in healthy male volunteers using the PR-SexDQ scale. *Eur J Neuropsychophar-*

macol 2008; 17:S349.

- 61.- Kennedy SH., Rizvi S., Fulton K., Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2008; 28:329-333.

Correspondencia a:

Magda Vercellino MD. MSc

Manquehue Sur 1244 of 1206, Las Condes
Santiago de Chile. Región Metropolitana,
Chile.

56998276793

dra.v@live.cl

rphilippimalatesta@icloud.com