

DEPRESIÓN, SEXUALIDAD Y CALIDAD DE VIDA

PARTE 2

DR. PEREZ RIVERA, RICARDO

- Médico-Psiquiatra
- Sexólogo Clínico
- Director Médico del Bio-Behavioral Institute, Bs As.
- Presidente del Capítulo trastornos de ansiedad y espectro obsesivo-compulsivo de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
- Miembro del "International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders" (ICOCSS).
- Miembro de la comisión directiva de la Asociación Argentina de Trastornos por Ansiedad (AATA)

- Miembro de la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana (SASH)
- Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad de Favarolo
- Revisor Internacional del Journal of Psychiatric Research
- Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favarolo
- Docente de la maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favarolo

- Docente del post-grado en trastornos de ansiedad de la Asociación Argentina de Trastornos por Ansiedad (AATA)
- Docente del post grado en sexualidad humana de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana (SASH)
- Docente de la carrera de especialista en psiquiatría de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
- Co-Autor de los libros "Obsesiones Corporales" (Editorial Polemos, Bs As, 2003) y "El trastorno Obsesivo-Compulsivo y su Espectro" (Editorial

- Polemos, Buenos Aires, 2006), "Trastornos del estado del ánimo y de Ansiedad" (Editorial Iberoamericana de Información Científica, 2016).
- Autor junto a la Dra Tania Borda del libro "Trastorno Dismórfico Corporal" (Editorial Académica Española, 2012) y "Trastorno Obsesivo-Compulsivo" (Editorial Akadia, 2017).
- Autor junto con Federico Rinaldi del libro "Enriquecimiento sexual para parejas". Editorial Akadia, 2019
- Director del curso online "Amor y Sexualidad" (Sociedad Argentina de Sexualidad Humana)

DEPRESIÓN, SEXUALIDAD Y CALIDAD DE VIDA

CONTENIDO

- Depresión y sexualidad
- Antidepresivos y efectos adversos sexuales
- Efectividad del antidepresivo y calidad de vida
- Guías internacionales

Depresión y sexualidad

Entre el 10% y el 16% de la población general, a nivel mundial, padece un episodio de depresión a lo largo de la vida (McIntyre, 2017). El trastorno depresivo cursa con irritabilidad, disminución del placer o interés, anhedonia, astenia, dificultad de la concentración, estado anímico deprimido y disminución de la libido.

La disminución del deseo sexual puede favorecer la disminución de la frecuencia de los encuentros sexuales, la aparición de disfunción eréctil o la pérdida de la erección durante el acto sexual en el hombre, o bien dificultades en la fase de excitación o dispareunia en la mujer y, en ambos sexos, retraso o ausencia del orgasmo.

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) está asociado con un aumento del riesgo del 50% al 70% de padecer una disfunción sexual, cuando el padecer una disfunción sexual se asocia con un aumento de riesgo del 130% al 200% de desarrollar una depresión (Atlantis, 2012; Clayton 2014).

Asimismo, el 50% de las mujeres y el 75% de los hombres refieren reducción de la frecuencia de su actividad sexual en el mes anterior a la toma de antidepresivos (Thakurta, 2012).

Las mujeres con antecedentes de Trastorno Depresivo Mayor refieren menor frecuencia de tensión sexual (deseo sexual hipoactivo), menor placer físico sexual y menor satisfacción emocional con su actual pareja.

En los pacientes con depresión, los problemas sexuales más frecuentes fueron el deseo sexual reducido y la insatisfacción, aunque los informes indicaron una amplia variedad de posibles quejas, incluidos algunos reportes ocasionales de hipersexualidad alarmantes. La hipersexualidad se presenta con más frecuencia de la que se reporta debido a que los clínicos no están entrenados para buscarla. No preguntan, en parte, por los prejuicios sobre investigar en relación con las características de la vida sexual de los pacientes, o bien por desconocimiento de su existencia. La hipersexualidad muchas veces se presenta como un factor estabilizador frente a la disforia o hipertimia displacentera o rasgo ansioso de personalidad. He tenido pacientes que necesitaban masturbarse al llegar a la casa dado que su trabajo como atención al cliente lo estresaba mucho; lo viven como una descarga y desproveen al autoerotismo su potencial de placer y disfrute. También, están los que necesitan masturbarse para poder conciliar el sueño o manejar el estrés previo a dar examen oral en la facultad.

En las mujeres, al menos, el riesgo de efectos adversos sexuales pareció aumentar con la recurrencia de episodios depresivos.

De esta manera no se puede establecer claramente si se trata de un efecto adverso sexual efectivamente, o bien es consecuencia de padecer varios episodios de depresión y de cómo estos las afectan directamente a ellas y sus parejas.

Está reportado que entre el 40% y el 70% de los pacientes que reciben antidepresivos refieren efectos adversos sexuales relacionados con el tratamiento (Segraves, 2007; Werneke, 2006).

Estos efectos son muy importantes para los pacientes, pues el hecho de experimentar disfunción sexual empeora la autoestima, las relaciones personales, el estado de ánimo y la calidad de vida, que ya vienen comprometidos por su depresión.

Los efectos debidos al tratamiento varían de un fármaco a otro y, en algunos casos, persisten hasta mucho tiempo después de que el paciente ha suspendido la medicación, dado que, más allá del efecto generado por el mecanismo de acción del fármaco, está el impacto psicológico en el paciente y de la disfunción en la pareja del paciente. Por esto es muy importante pensar la repercusión del fármaco indicado en la sexualidad del paciente, dado que la depresión es una enfermedad que tiene una persona, pero la padecen su pareja y su entorno. Si a esto le sumamos más problemas como disminución del deseo, anorgasmia o disfunción eréctil, no va a ser sencillo resolver tan compleja problemática rotando de fármaco, reduciendo la dosis o suspendiéndolo.

Estos efectos sobre la sexualidad de los pacientes no son sorprendentes, debido al gran solapamiento que existe entre los neurotransmisores implicados en la función sexual normal y aquellos que se consideran afectados por los trastornos afectivos y/o sus tratamientos. A esto debemos añadirle la compleja interacción de los efectos vasculares, musculares, endocrinos y

neurales de la respuesta sexual. Es muy probable que tanto la propia depresión como su tratamiento tengan efectos múltiples en estos sistemas.

En la práctica clínica rutinaria, posiblemente muchos psiquiatras no tienen tiempo de hacer una anamnesis tan detallada. Sin embargo, pueden hacer algunas preguntas directas al paciente en relación con su función sexual y, posiblemente, administrar un cuestionario breve, tal como la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona (ASEX) o el Cuestionario de Sexo de Salamanca (SALSEX).

Existen varias estrategias (*eficaces e ineficaces*) para tratar la disfunción sexual asociada con los antidepresivos. Elegir un fármaco que se asocie a menos efectos de este tipo puede prevenir el problema por completo en un porcentaje importante de pacientes. Esperar a la remisión de los problemas sexuales no es una buena estrategia, ya que estos, en general, no mejoran espontáneamente durante el tratamiento, y los pacientes tienden a adaptarse al efecto adverso sexual, de manera de evitar todo estímulo erótico por temor a la frustración de no poder excitarse, conseguir la erección o llegar al orgasmo.

Los descansos de medicación solo se pueden realizar con aquellos pacientes que reciben antidepresivos con vida media corta, y pueden llegar a ser eficaces cuando el paciente está en remisión. Pero lo expone al síndrome de discontinuación del antidepresivo, así como también a una recaída del cuadro. Además, esperar hasta la remisión implica sostener los efectos adversos sexuales por una cantidad de meses significativos, por lo que la repercusión negativa en la pareja se puede dar por garantida.



Antidepresivos y efectos adversos sexuales

Varios neurotransmisores están involucrados en la respuesta sexual. La dopamina (DA) incrementa la libido y promueve la erección cuando la serotonina (5HT) inhibe la eyaculación y el orgasmo.

El receptor postsináptico 5HT_{2C} de la médula espinal, cuando es activado, inhibe el orgasmo en el hombre y en la mujer, y puede llegar a causar anorgasmia. La estimulación de los receptores β -adrenérgicos favorecen la erección cuando la activación de los receptores α -adrenérgicos reduce la tumescencia. No se sabe con certeza en qué medida funciona la serotonina sobre los distintos subtipos de receptores que posee. Si parece estar constatado que, en los humanos, para la excitación es fundamental la inhibición de los alfa-2 adrenorreceptores, agonismo 5HT₁ y/o antagonismo 5HT₂ (Cabello, 2010). Esto podría explicar la baja incidencia de efectos adversos sexuales que presenta la **vortioxetina**.

Teniendo en cuenta que los psicofármacos utilizados en el tratamiento de la depresión actúan favoreciendo la actividad serotoninérgica, o bloqueando los receptores dopinérgico, se entiende que la aparición de los efectos adversos sexuales (EAS) son producto del mecanismo de acción propio del psicofármaco.

Revisiones recientes dan cuenta de la alta prevalencia de la disfunción sexual producida por los antidepresivos: del 35% al 50% (Segraves, 2007). Existen reportes del 70% (Werneke, 2006). De esta manera, se asume que más de la mitad de los pacientes tratados por presentar depresión van a desarrollar efectos adversos sexuales (EAS) debido al uso de fármacos antidepresivos.

La evidencia da cuenta de que la paroxetina podría llegar a generar más EAS que el resto de los ISRS, y la fluvaxamina tendría cierta ventaja con respecto a la generación de disfunciones sexuales, a pesar de presentar una incidencia importante de estos (Montejo-Gonzalez, 1997; Westenburg, 2006). Los nuevos antidepresivos, en ese sentido, tiene un mejor perfil en cuanto incidencia de EAS, en particular la **vortioxetina**.

Del resto de los antidepresivos que se han utilizado en el tratamiento de la depresión previo a la era de los ISRS, tanto los IMAO (*Inhibidores de la Monoaminoxidasa*) como los antidepresivos tricíclicos (ATC) están asociados a la aparición de EAS (Smith, 2007; Werneke, 2006). De hecho, la clomipramina (*el ATC más serotoninérgico de todos*) está relacionado con la aparición de un marcado retraso en la aparición del orgasmo, y

hasta anorgasmia en casi un 90% de los sujetos que lo toman en el tratamiento del TOC (Monteiro, 1987). Por esta razón es uno de los fármacos utilizados para el tratamiento de la eyaculación precoz junto con la paroxetina y con la sertralina.

En Estados Unidos se realizó un estudio observacional con 6000 pacientes que consultaron con su médico clínico. Se constató, en los que puntualmente estaban medicados con antidepresivos, una prevalencia promedio de disfunciones sexuales del 37%, con un rango del 22% al 43%. Entre los antidepresivos consumidos por más de 500 pacientes, la tasa de prevalencia fue significativamente superior para paroxetina, venlafaxina XR, sertralina, fluoxetina y citalopram, en comparación con el bupropion SR (Clayton, 2002). El estudio demostró una relación dosisdependiente: a mayor dosis, mayor prevalencia de EAS. Existía una diferencia entre los EAS percibidos por los médicos y los constatados luego al entrevistar al paciente específicamente. Se logró inferir, en líneas generales, que las disfunciones sexuales están subdiagnosticadas por los médicos clínicos. Incluso la prevalencia observada es mayor que la que figura en los prospectos de los productos, dado que en estos se registran los reportados espontáneamente por los pacientes.

Es importante el registro previo de disfunciones sexuales debidas a la depresión o a los trastornos comórbidos, para poder determinar qué EAS aparece durante el tratamiento con antidepresivos. Los síntomas sexuales son muy frecuentes en la depresión (*disminución de la libido, disfunción eréctil, anorgasmia, etc.*). El registro nos permite distinguir el origen de la disfunción sexual y, a su vez, elegir el tratamiento adecuado para resolverla.

Determinar si las disfunciones sexuales son previas (o no) a la inclusión de la medicación antidepresiva es una de las dificultades que encuentran los investigadores a la hora de evaluar la presencia de efectos adversos producidos por los antidepresivos. A su vez es un desafío en la terapéutica, dados el origen multicausal de las disfunciones sexuales y la repercusión en la persona que las padece. No se trata de revertir solamente el efecto de un mecanismo de acción, sino de las consecuencias psicológicas que generó el EAS, las inseguridades, las conductas evitativas, la ansiedad de performance, la repercusión en la relación de pareja, etc.

La persistencia de disfunción sexual previa al inicio del tratamiento puede deberse a una respuesta parcial al tratamiento antidepresivo más que al efecto adverso en sí mismo. Una revisión reciente de la literatura publicada en relación con los ISRS determinó que absolutamente todos generan disfunciones sexuales. En función de la frecuencia de presentación en los pacientes que están medicados con ISRS, podemos citar disminución de la libido 20% (Segraves, 2003), disfunción eréctil

10% (Segraves, 2000). El más frecuente de todos es la anorgasmia o retraso del orgasmo en la mujer y el retraso de la eyaculación o su imposibilidad en el hombre, que se presentan en un 30-40% de los pacientes (Segraves, 2007).

Como ya dijimos, las disfunciones sexuales pueden deberse al EAS de un fármaco antidepresivo, o bien estar presentes previamente a su administración. Por esto, es importante una detallada historia clínica donde se incluyan preguntas en torno a la calidad de la sexualidad de la persona previa a la administración de cualquier fármaco, aún más si se va a administrar un psicofármaco. Ante la presencia de una disfunción sexual, es muy importante registrar el inicio de la sintomatología y la progresión.

Un adulto con ansiedad social severa puede no haber tenido nunca una relación sexual, y sus dificultades sexuales pueden ser debidas a la falta de experiencia más la ansiedad que involucra relacionarse con alguien y exponerse a una situación de intimidad. Esto lleva a aumentar la ansiedad de performance y las consecuencias de esta (*disfunción eréctil, eyaculación precoz, etc.*). Una de las causas más frecuentes de disminución de la libido y de la disfunción eréctil es la presencia comórbida de abuso de alcohol o adicción a este. Las adicciones a otras sustancias como anfetaminas y marihuana pueden generar disfunciones sexuales. La más frecuente es la disminución de la libido.

Para un funcionamiento sexual adecuado, se requiere salud física y psicológica; si alguna de estas está afectada, se podrá padecer cualquier tipo de disfunción sexual. Problemas con la pareja actual, dificultades para mantener una relación amorosa, o una tensión crónica con la pareja van a reeditar algún problema en la sexualidad de la pareja o de la de uno de los miembros.

Los fármacos antidepresivos no son los únicos que pueden generar EAS: los antipsicóticos pueden afectar la sexualidad por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, el aumento de la prolactina y la acción indirecta sobre hormonas y otros neurotransmisores.

Dentro de los remedios que frecuentemente originan EAS, están las benzodiacepinas, los antihipertensivos (*bloqueadores β , los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de calcio*), los antiépilépticos (*incluyendo los que se usan en psiquiatría como estabilizadores del ánimo*), los agentes utilizados para el tratamiento de la hiperplasia prostática y las drogas de abuso social (*alcohol, marihuana, anfetaminas, cocaína, etc.*) (Smith, 2007).

Si tenemos en cuenta que la persona con TDM presenta comorbilidad con algún trastorno psiquiátrico con mucha frecuencia, es probable que el paciente vaya a estar tomando más de un grupo de psicofármacos. Además, es un ser humano que padece otras dolencias físicas o clínicas que ameritan ser tratadas con los remedios subsecuentes.

Vamos a tener que sopesar muchos factores que afectan la calidad de vida y sexualidad del paciente, por lo que es de suma importancia elegir antidepresivos que minimicen el riesgo de padecer una EAS para no sumarle al paciente más problemas que soluciones.

La sexualidad humana es amplia, y no se resume tan solo al acto sexual. Hablar de disfunciones sexuales es poner la mirada en tan solo un aspecto problemático de la sexualidad. Al aproximarnos a la relación entre el TDM y una parte indivisible de la persona como es su sexualidad, queremos resaltar aquellos aspectos que a muchos colegas les pasan inadvertidos. Es un desafío pensar en la totalidad de la persona al estar frente a cuadros psiquiátricos sumamente severos, a veces con síntomas resistentes.

Para tratar a una persona con TDM, hay que poder ayudarlo a aproximarse a su sexualidad, rehabilitar los recursos sociales e interpersonales, y desde allí tener otra actitud frente a la vida. Al medicar a un paciente deprimido, hay que pensar tanto en los efectos adversos sexuales como en la eficacia del tratamiento instaurado. De otra manera, se limitará el alcance del bienestar, incluso atentando contra la continuidad del tratamiento.

Efectividad del antidepresivo y calidad de vida

Estudios preclínicos han demostrado que la **vortioxetina** produce efectos ansiolíticos y antidepresivos (Mork, 2012; Guilloux, 2013), cuyo efecto es más pronunciado que con fluoxetina (Guilloux, 2013).

Hasta la fecha se han publicado 12 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo que han valorado como resultado primario o secundario los cambios en los síntomas depresivos en pacientes adultos con TDM tratados con **vortioxetina**.

La duración media de estos estudios es de 6-8 semanas, y el rango de dosis utilizado se sitúa entre 2,5-20 mg/d (Salagre, 2018). En 8 de los 12 estudios, el resultado principal escogido fue la diferencia en la puntuación final total de la Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) respecto del basal (Salagre, 2018). Siete de los doce estudios fueron positivos (Salagre, 2018), y cinco no hallaron diferencias significativas respecto de placebo (Salagre, 2018). De estos cinco estudios, uno se consideró fallido, dado que ni la **vortioxetina** ni la duloxetina (*comparador activo*) mostraron diferencias significativas respecto de placebo en la reducción de la puntuación de la MADRS (Baldwin, 2012).

Un metanálisis reciente de 11 de los 12 ensayos clínicos antes mencionados apoya la efectividad a corto plazo de **vortioxetina** vs. placebo con un efecto mayor del tratamiento con dosis mayores (Thase, 2016). Asimismo, se hallaron también una mayor tasa de respuesta y de remisión en los pacientes tratados con vortioxetina comparando con placebo, así como una mejoría más pronunciada en escalas como la Clinical Global Impression Scale (CGI-I, CGI-S). Este mismo metanálisis llevó a cabo un análisis explorato-

rio y demostró una respuesta significativa al tratamiento para todas las dosis de **vortioxetina**.

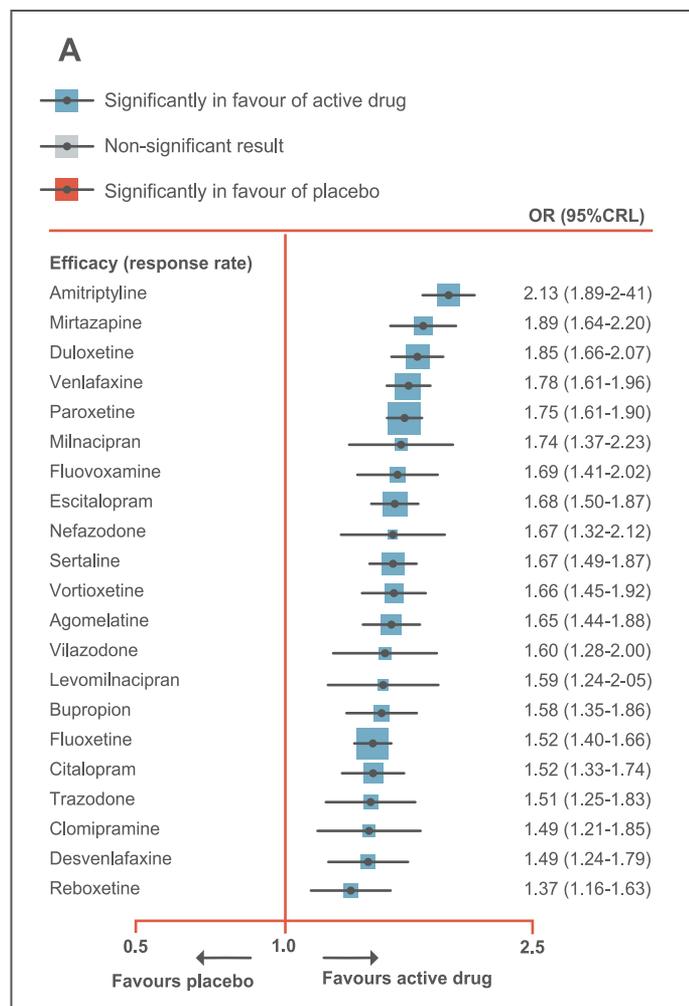
La **vortioxetina** también ha demostrado no ser inferior a otros fármacos activos de referencia (Llorca, 2014), como la venlafaxina (Wang, 2015), el escitalopram (Jacobsen, 2015) o la agomelatina (Montgomery, 2014), si bien conviene interpretar estos datos con precaución debido al diseño de los estudios.

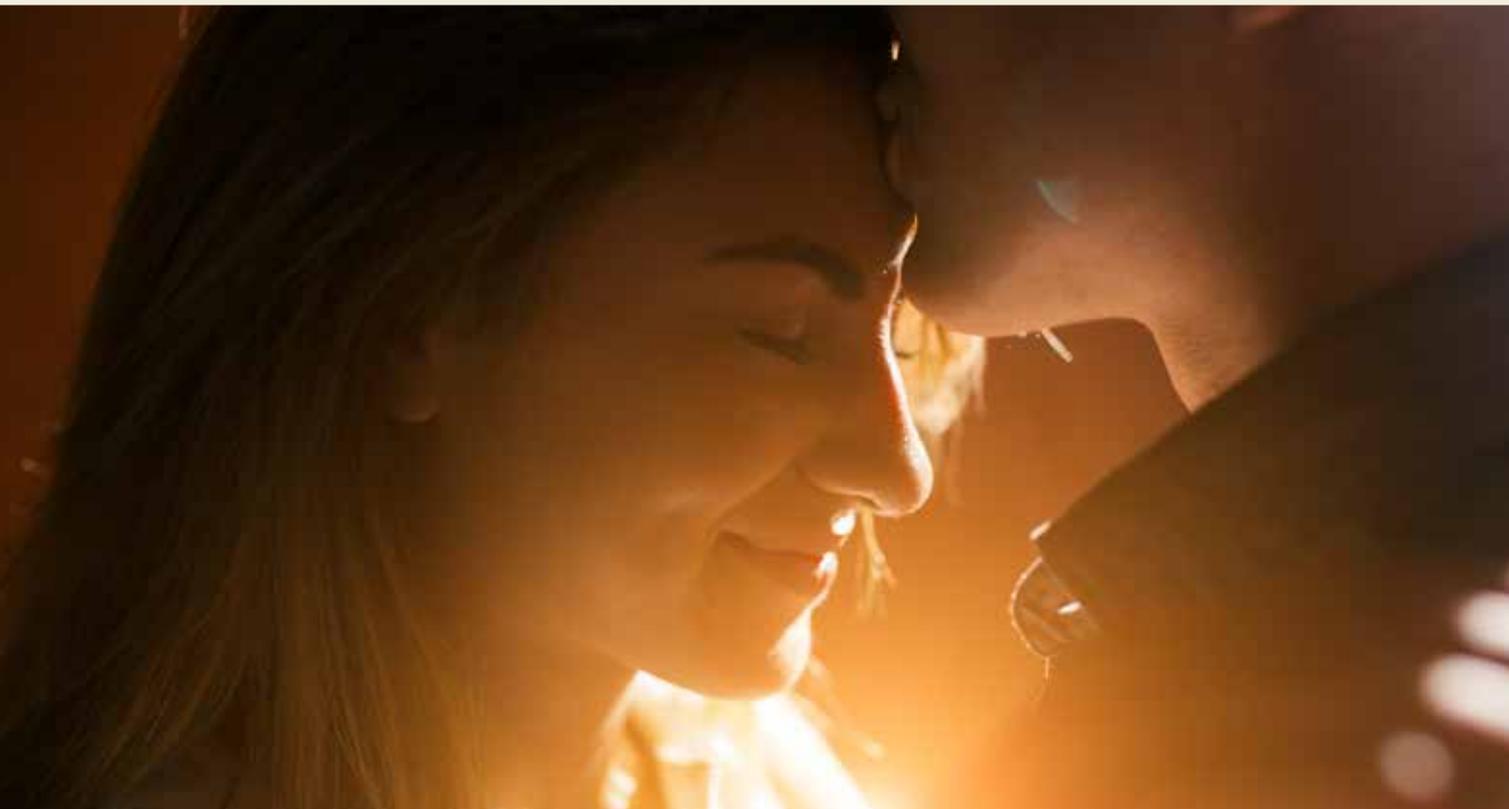
En estudios de costo-efectividad, ha sido superior a venlafaxina XR (Choi, 2016) y ha mostrado superioridad respecto de la agomelatina, el bupropion, la sertralina y la venlafaxina (Soini, 2017). Respecto de la efectividad a largo plazo de la **vortioxetina**, existen estudios abiertos en los cuales la **vortioxetina** (2,5-20 mg/d) ha demostrado mantener la efectividad tras 52 semanas de tratamiento (Baldwin, 2012; Jacobsen, 2015) y ser efectiva en la prevención de recaídas en TDM (Boulenger, 2012).

Recientemente se publicó la revisión sistematizada y metanálisis en red más exhaustivos realizados hasta la actualidad sobre la eficacia y aceptabilidad comparativas de antidepresivos para el tratamiento agudo de adultos con TDM (Cipriani, 2018).

Cuadro comparativo de la eficacia y aceptabilidad de las drogas antidepresivas para el tratamiento agudo de adultos con depresión mayor.

Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa*, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z. Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G. Ruhe, Erick H. Turner, Julian P.T. Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P.A. Ioannidis, John R. Geddes.





La vortioxetina es el fármaco con mejor perfil de efectos adversos, menor incidencia de efectos adversos sexuales y mayor efectividad terapéutica.

Se sitúa por encima de la agomelatina, la vilazodona y el bupropion. El único fármaco con baja incidencia de EAS que se encuentra por encima de la **vortioxetina** es la mirtazapina, pero la sedación y aumento de peso que produce, si bien no son EAS directos, afectan seriamente la calidad de vida sexual del paciente.

Aun teniendo en cuenta que la metodología de muchos de estos estudios es discutida (*ya que la dosis de vortioxetina utilizadas fueron bajas*), los estudios controlados y aleatorizados (ECA) negativos fueron superados por lo menos por 2 estudios positivos cada uno. Existen 10 ECA positivos y diferentes metanálisis

de todos los estudios disponibles que demuestran superioridad frente al placebo. Se consuman de esta manera los requisitos para cumplir con la máxima categoría de evidencia ("A") según la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*). Considerando esto y su perfil de seguridad, la vortioxetina es recomendada como tratamiento de primera línea en las guías CANMAT (*Canadiense*), a dosis entre 10-20 mg/día. (*Kennedy, 2016*). También es recomendado como tratamiento de primera línea en las guías de Florida, si el paciente experimenta afección cognitiva (*McIntyre, 2017*). Es recomendado como segunda línea de tratamiento en las guías de Australia y Nueva Zelanda 2015 (*RANZCP*) y se destaca como el más útil en el tratamiento de la depresión severa y en la mejora de la cognición (*Malhi, 2015*).

Guías internacionales

Canada first-line treatment. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with MDD. Kennedy et al. *Can J Psychiatry* 2016;61(9): 540-560.

USA first-line treatment. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults 2015. McIntyre et al. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(6):703-713.

Vortioxetine Australia and New Zealand second-line treatment—Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) clinical practice guidelines for mood disorders. Malhi et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(12):1087-1206.



Lundbeck
PROGRESS IN MIND.



Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar

