



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**



Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

**CLASE DE ANTIPSICÓTICO Y OTROS FACTORES DE RIESGO PARA LA
PRESENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON ESQUIZOFRENIA.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PSIQUIATRÍA**

PRESENTA:

Dr. FRANCISCO RAMÓN REYES MADRIGAL

ASESORES DE TESIS

DR. FERNANDO LÓPEZ MUNGUÍA

ASESOR TEÓRICO

DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

ASESOR METODOLÓGICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a los pacientes que aceptaron participar en el proyecto. Es por ellos que este trabajo tiene razón de ser.

A los que me ayudaron en la elaboración de esta tesis. Mis asesores y maestros, los doctores Fernando López Munguía y Humberto Nicolini Sánchez por su valioso apoyo y orientación en el ámbito académico y personal. A los doctores Oscar Calleros, Heidy Sosa e Itzna Laurel por su colaboración directa en la investigación. Al doctor Erwin Chiquete por la revisión extraoficial de esta tesis.

Durante este tiempo de trabajo agradezco el apoyo personal de mis compañeros de guardia, Oscar, Javier, Gerardo y Gilberto. A los médicos adscritos que me han ayudado en mi formación como residente, Dr. Carlos Aviña, Dr. Marco Iturbe, Dr. Francisco de la Peña, Dra. Natasha Alcocer, Dra. Judith González, Dra. Esmeralda Arriaga, Dra. Raquel Zenteno y la Dra. Irma Basurto.

Finalmente, agradezco a aquellos que me han acompañado en todos los aspectos de mi vida durante estos últimos años:

A mis padres Ramón y Margarita, por toda esta vida acompañándome, guiándome y ayudándome; por todos lo que se han privado por ayudarme a obtener mi sueño.

Angélica, por las valiosas enseñanzas, por compartir tantos buenos y malos momentos, por creer siempre en mí y dedicarme tiempo y paciencia.

A mis hermanos Rocio y Daniel, por su buen humor, estar conmigo, criticarme y aguantarme.

A mi tíos Ricardo y Martha por su incondicional apoyo especialmente en los momentos difíciles. A mis tíos, Magda, Marco, Ma. Elena, Carmen y Tere; mis primos Marco, Charly, Marlene y Mario por ayudarme con mi formación médica y personal.

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
MARCO TEÓRICO	1
ANTECEDENTES	5
<u>MÉTODO</u>	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACION	19
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	21
VARIABLES	21
MUESTRA	22
SUJETOS	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
TIPO DE ESTUDIO	25
INSTRUMENTO	25
PROCEDIMIENTO	26
IMPLICACIONES ÉTICAS	26
<u>RESULTADOS</u>	27
<u>DISCUSIÓN</u>	31
<u>CONCLUSIONES</u>	35
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	37
<u>ANEXOS</u>	42

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Descripción de las variables de interés.....	28
Tabla 2. Asociación de variables con valor de P.....	31
Gráfica 1. Número de pacientes por clase de antipsicótico.....	29

RESUMEN

La disfunción sexual se presenta de manera frecuente, con prevalencias que van del 40 al 90%. Se ha demostrado que la presencia de disfunción sexual afecta la adherencia a la medicación y la calidad de vida del paciente. A pesar de esto se conoce poco sobre los factores que influyen su aparición.

Los medicamentos antipsicóticos han sido asociados con la presencia de disfunción sexual, sin embargo, esto no se conoce con precisión. Este estudio buscó observar si existe diferencia entre la clase de antipsicóticos utilizados y otras variables con la presencia de disfunción sexual en una población de pacientes hospitalizados con esquizofrenia.

Se reclutaron 81 pacientes con esquizofrenia mediante registro sistemático. De estos, el 85.2% presentó disfunción sexual al ser evaluados con la escala ASEX. Se buscó asociar la clase de medicamentos, sexo, edad, IMC, uso de anticolinérgicos, uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) y uso de risperidona.

No se encontró asociación estadísticamente significativa con la clase de antipsicótico utilizada. La edad y uso de risperidona se encontraron asociados con la presencia de disfunción sexual. El IMC presentó una tendencia para asociarse con la disfunción sexual.

La falta de asociación con la clase de antipsicótico genera la hipótesis de dar a la enfermedad y/o el estilo de vida un considerable valor para la presencia de disfunción sexual. Las explicaciones alternas involucran la participación de mecanismos como la hiperprolactinemia para causar la disfunción sexual y falta de poder estadístico para encontrar diferencias.

INTRODUCCIÓN.

MARCO TEÓRICO

La esquizofrenia es una enfermedad crónica cuya prevalencia puntual oscila entre 2.7/1000 a 8.3/1000 (1). Los individuos diagnosticados con esquizofrenia presentan disfunción social y ocupacional derivados de alteraciones en la percepción, atención, volición, pensamiento, fluencia y producción de lenguaje, reconocimiento de emociones y capacidad para experimentar placer (2).

Los pacientes con esquizofrenia representan una enorme carga para la familia y un alto coste para la sociedad, a expensas de los costos en el tratamiento y poca productividad económica. En muchas economías se encuentra como una de las causas principales en cuanto a años de vida con discapacidad y muerte prematura (3).

Etiología.

La esquizofrenia muestra pruebas de agregación familiar, con mayor riesgo de padecer la enfermedad entre mayor número de genes compartidos. Se calcula una heredabilidad del 80 a 85 % (4), aunque ésta no se explica por un patrón clásico de herencia.

Se han descrito muchos genes relacionados con la esquizofrenia, entre ellos NRG1 (5,6), DISC1 (7,8), DTNBP1 (9), etc. pero aún no se sabe con certeza el significado de dicha relación. Lo que es seguro, es que los genes involucrados codifican proteínas con múltiples funciones en el sistema nervioso central y tienen interacciones complejas con muchas otras moléculas (10).

Los estudios con gemelos también nos indican que los factores ambientales intervienen en aproximadamente 11% (4). Entre los factores asociados se incluyen: estrés físico o emocional en el primer trimestre del embarazo (11), infección con influenza en el 2º trimestre de embarazo, complicaciones en el trabajo de parto y perinatales (12), alta densidad de población en el sitio de nacimiento y crianza (13), uso de cannabinoides (14, 15), historia familiar o personal de inmigración (13) y diversas infecciones que explicarían la discreta predominancia de nacimientos de pacientes esquizofrénicos a finales de invierno e inicios de primavera (16, 17, 18).

Ya se cuenta con estudios sobre asociaciones genético-ambientales que demuestran un riesgo aumentado de esquizofrenia. Por ejemplo, un polimorfismo de la enzima COMT, disminuye la cantidad de dopamina en la corteza prefrontal tras el uso continuo de cannabinoides (19). También se han observado genes que se expresan al desarrollar hipoxia en el periodo neonatal (20).

Manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad.

La esquizofrenia se manifiesta en un amplio rango de anormalidades en percepción, emoción, cognición y procesos motores, divididos en 3 categorías:

1. Síntomas positivos (presencia de una función cerebral anormal): ideas delirantes, alucinaciones, anormalidades en el proceso de pensamiento (neologismos, asociaciones laxas, sobreinclusión, etc.) y alteraciones motoras (comportamiento desorganizado, posturas anormales, catatonía, etc).

2. Síntomas negativos (ausencia de una función cerebral normal): aislamiento, abulia, alogia (pobreza en el contenido de lenguaje), alteraciones afectivas (ej. capacidad de expresar y reconocer emociones) y anhedonia.
3. Síntomas cognitivos: déficit en atención selectiva, memoria de trabajo, control ejecutivo, memoria episódica, comprensión de lenguaje, procesamiento socio-emocional.

Aunque los síntomas positivos son, en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas más impactantes de la enfermedad, se sigue demostrando que los síntomas cognitivos parecen ser los síntomas cardinales en la enfermedad (21).

Pronóstico.

Como en muchas enfermedades, las preguntas más importantes para la familia y el paciente son las relacionadas con el pronóstico. Los estudios longitudinales son los que nos han provisto de más información respecto al curso y pronóstico en esquizofrenia. Sin embargo, la metodología de estos estudios ha sido heterogénea y difícil de evaluar debido a múltiples sesgos.

Existen diversas variables que parecen predecir el curso y pronóstico de la enfermedad, entre ellas se encuentran: gravedad síntomas cognitivos, negativos y positivos; tiempo de psicosis sin tratamiento (DUP) (22), consumo de algunos fármacos, edad de inicio, factor desencadenante, funcionalidad previa, años de educación, coeficiente intelectual, calificaciones en baterías de pruebas neuropsicológicas, signos neurológicos blandos, entre otros.

Aún no es posible asignar un valor a cada una de estas variables, sin embargo, las metodologías de investigación actuales son alentadoras y cada día nos acercan más a cumplir este objetivo.

Tratamiento.

El tratamiento angular de la esquizofrenia es el uso de medicamentos antipsicóticos. Existen muchos RCTs (random clinical trials) que demuestran su efectividad (23) y desde su uso en 1952, han permitido el regreso a la comunidad de muchos pacientes esquizofrénicos. Tanto los medicamentos de 1ª y 2ª generación basan gran parte de su efectividad en el bloqueo de los receptores a dopamina tipo 2 (D2) (24). Estos medicamentos suelen ser efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos, sin embargo, su efecto en los síntomas negativos y cognitivos parece ser escaso (25).

Además de esto las intervenciones sociales y algunos tipos de psicoterapia han mostrado su efectividad como coadyuvantes del tratamiento (26). El tipo de intervenciones y su efectividad son puestas a prueba constantemente mediante estudios clínicos a fin de encontrar la mejor alternativa para el tratamiento.

En los últimos años han surgido otras consideraciones para medir la efectividad de los medicamentos. Entre estos se incluyen medidas de remisión y recuperación (27,28,29), sensación de bienestar (30,31), calidad de vida (32), cognición (33) y habilidades psicosociales (34).

Si bien, se considera de manera fundamental la disminución de los síntomas, la meta actual es lograr la mejor calidad de vida y funcionalidad. Un aspecto no tan estudiado es

la sexualidad, situación que influye tanto en la adherencia a la medicación como en la calidad de vida de los pacientes.

Sexualidad en pacientes con esquizofrenia.

Para aquellos que sufren una enfermedad mental grave, como la esquizofrenia, la función sexual ha recibido poca atención como un aspecto a tener en cuenta. Hasta hace algunos años, el discutir sobre temas sexuales con los pacientes esquizofrénicos era considerado inapropiado, debido a que se pensaba que estos no debían involucrarse en actividades sexuales. En la década de los 1900s, algunos investigadores como Von KrafftEbing, consideraron que la actividad sexual en exceso podría causar locura. Aún en la década de los 70, muchos psiquiatras consideraban que la actividad sexual influye en el desarrollo de esquizofrenia (35).

Aunque estas creencias son actualmente poco sostenibles, poco se ha hecho para estudiar la vida sexual en los pacientes con esquizofrenia. De los reportes con los que se cuenta, la mayoría presenta sesgos considerables (35).

ANTECEDENTES

Epidemiología de la disfunción sexual en población general.

Laumann y cols. (36) realizaron un estudio epidemiológico en los EE.UU. con el objetivo de conocer la prevalencia de disfunciones sexuales y las variables de salud, estilo de vida y socioculturales relacionadas.

Este estudio contó con una muestra de 1410 varones y 1749 mujeres entre 18 y 59 años. El instrumento utilizado consistió en un cuestionario de variables dicotómicas elaborado por los autores y basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV. Los resultados fueron agrupados en categorías formadas por un análisis de clase.

Las variables estudiadas fueron: edad, estado civil, nivel de educación, raza, consumo de alcohol, antecedente de enfermedades de transmisión sexual, síntomas genitourinarios, estado general de salud, situaciones de estrés, actitudes hacia el sexo, frecuencia de masturbación, orientación sexual y eventos sexuales traumáticos previos. Se determinó su asociación mediante razón de momios.

Edad. A excepción de problemas con lubricación, a mayor edad las mujeres tienen menor riesgo de disfunción sexual. En varones, la edad se asocia a un mayor riesgo de disfunción sexual.

Estado civil. La prevalencia de disfunción sexual es mayor en solteros, viudos y separados, tanto en varones como en mujeres.

Salud. En varones con peor estado de salud aumenta el riesgo en disfunción sexual. En mujeres se encuentra asociado sólo con un aumento en el riesgo de dispareunia. Los síntomas genitourinarios se asocian con un aumento en el riesgo de disfunción sexual.

Nivel socioeconómico. A menor nivel socioeconómico se observa un mayor riesgo de disfunción sexual tanto en varones como mujeres.

Años de educación. Se encontró que a mayor número de años de educación disminuía el riesgo de disfunción sexual. Perlman (37) encontró que a mayor número de años de educación mayor asociación con disfunción sexual.

Actitud liberal hacia el sexo. Aumenta el riesgo para eyaculación precoz.

Eventos traumáticos sexuales. Se asocian al aumento en el riesgo de disfunción sexual en ambos sexos.

Actividad homosexual. En el sexo masculino se asoció con aumento en el riesgo para eyaculación precoz y disminución del deseo.

Estudios en México para población general.

Sánchez y cols. (38) realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología con pacientes de nuevo ingreso. El objetivo de este estudio fue el conocer la prevalencia, porcentaje y frecuencia de disfunciones sexuales en una población de la ciudad de México. Se incluyeron variables sociodemográficas: edad, estado civil, escolaridad y religión; variables relacionadas con la vida sexual: información sexual (proceso mediante el que se adquieren y transforman los conocimientos, actitudes y valores respecto a la sexualidad), experiencias infantiles traumáticas y masturbación.

El instrumento que utilizaron fue la Historia Clínica Codificada de la Sexualidad Femenina y el Cuestionario de Sexualidad Versión Hombres.

Este estudio encontró que en la población femenina se encontró una prevalencia de disfunción sexual de 52%. En cuanto a las variables asociadas, se encontró que la información recibida (carencia de información) y la experiencia infantil traumática resultaron significativamente asociadas con disfunción sexual.

En el grupo masculino se encontró una prevalencia de disfunción sexual del 39%. Las variables que se asociaron significativamente fueron la información sexual y la masturbación (practicada más frecuentemente en varones sin disfunción sexual).

Disfunción sexual en pacientes con enfermedad psiquiátrica.

La prevalencia de disfunción sexual es mayor en personas con enfermedad mental, en especial los que usan medicamentos (37). Evaluar con precisión la función sexual es difícil debido a la gran cantidad de factores que podrían influir, por lo que sí es difícil hacerlo en población general, puede complicarse aún más en enfermos.

Perlman y cols. (37) realizaron un estudio en 3,717 pacientes psiquiátricos hospitalizados, de estos el 25% con esquizofrenia u otras psicosis. Encontraron numerosas variables asociadas con disfunción sexual: mayor edad, mayor número de años de educación, estar casado, nivel socioeconómico bajo, antecedente de abuso físico, autoagresión, depresión, mala salud general, enfermedades cardiopulmonares y uso de antidepresivos. Cabe destacar que el diagnóstico de esquizofrenia y el uso de antipsicóticos no resultaron significativos y la escala que utilizaron para medir disfunción sexual (Minimum Data Set for Mental Health, Version 1) no se encontraba validada.

Sexualidad en pacientes con esquizofrenia.

La disfunción sexual es un problema frecuente en los pacientes con esquizofrenia, y tanto la enfermedad como la medicación han sido implicados (39). La prevalencia es difícil de estimar debido a la gran cantidad de variables y la falta de un estándar de oro para medir la función sexual.

Montejo y cols. (40) en un estudio que involucró a 243 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (71% varones). Encontraron que el 46% (50% de los varones y 37% de las mujeres) de los pacientes presentaban algún tipo de disfunción sexual. Los medicamentos utilizados involucraron tanto antipsicóticos de 1ª como de 2ª generación.

MacDonald y cols. (41) realizaron un estudio de casos y controles para encontrar la prevalencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia. Desarrollaron un cuestionario para evaluar la función sexual y lo aplicaron a 135 pacientes con esquizofrenia y 114 controles. En sus resultados se encontró una prevalencia de disfunción sexual de 96% en mujeres (controles 58%) y de 82% en varones (controles 38%), ambos valores resultaron estadísticamente significativos.

Westheide y cols. (42) encontraron una prevalencia de disfunción sexual en 50 -75% de pacientes hospitalizados (con cualquier diagnóstico) que usaron antipsicóticos tanto de 1ª como de 2ª generación. Los pacientes fueron aleatorizados a 3 grupos, uno con antipsicóticos que elevan la prolactina (n=119), uno con antipsicóticos con bajo potencial para elevar prolactina (n=109) y controles no medicados (n=105). La mayoría de los pacientes presentaron alguna disfunción sexual, pero no se observó una relación con el tipo de antipsicótico utilizado.

Disfunción sexual, calidad de vida y adherencia a tratamiento.

La disfunción sexual afecta la calidad de vida y el apego a tratamiento. Lambert y cols. (43) realizaron un estudio sobre los efectos adversos por antipsicóticos de 1ª generación en pacientes con esquizofrenia. Entre los temas a los que se enfocaron incluyeron la búsqueda de los efectos adversos más molestos para los pacientes, la actitud de los pacientes hacia su medicación y el efecto en la adherencia. Encontraron que la disfunción sexual y efectos extrapiramidales fueron calificados como los efectos adversos más molestos. La disfunción sexual generó mayor número de actitudes negativas, mayores dudas sobre su eficacia y menor motivación hacia la toma de antipsicóticos. Así mismo, encontraron que la adherencia se encuentra asociada con las actitudes negativas hacia los medicamentos y las experiencias previas o actuales de efectos adversos.

Olfson y cols. (44) realizaron un estudio en pacientes externos con esquizofrenia tratados con olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol. Los pacientes con disfunción sexual presentaron menor calidad de vida, una menor calidad en sus relaciones y tuvieron menor disposición a hablar de su enfermedad.

Kelly y Conley (35) encontraron que la presencia de disfunción sexual se asocia con niveles bajos de satisfacción emocional y física, además de bajos niveles en una escala de felicidad.

Un estudio realizado en el Reino Unido (45) con 202 pacientes psicóticos encontró que los efectos adversos correlacionaban con una baja satisfacción hacia el tratamiento. Los

efectos adversos más molestos fueron ganancia de peso, depresión, insomnio, dificultad de concentración, sedación y disfunción sexual.

Rosenberg y cols. (46) realizaron un estudio dirigido a investigar los efectos de la disfunción sexual en los niveles de adherencia de pacientes con enfermedades psiquiátricas graves. Encontraron que el 62.5% de los varones y el 38.5% de las mujeres culpaban a sus medicamentos como los culpables de la disfunción sexual. Además encontraron que a pesar de tener efectos adversos relacionados con su función sexual, el 50% de los pacientes nunca habla de esto con su médico. En lo relacionado a la adherencia, el 41.7% de los varones y el 15.4% de las mujeres admitieron no haber tomado su medicación en base a los efectos adversos sexuales.

Alrededor del 50% de los pacientes con esquizofrenia no llevan apego a su tratamiento. El estudio de Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE) encontró una discontinuación del medicamento en el 74% de los pacientes (47). Los factores que se encuentran más asociados a la falta de adherencia son: falta de insight, costo percibido del tratamiento y efectos adversos. La disfunción sexual es un importante efecto adverso implicado (48).

Mecanismos de disfunción sexual.

Diversos mecanismos se encuentran asociados a la presencia de disfunción sexual. La evaluación de los efectos de los antipsicóticos en la función sexual es compleja debido a que los efectos adversos de la medicación se superponen a los efectos de la enfermedad y otras variables psicosociales.

Papel de la enfermedad.

Oades y Schepker (49) reportan que los niveles de estrógenos son menores en pacientes con esquizofrenia sin medicación respecto a controles por edad y género. Así mismo, también se encontraron niveles disminuidos de gonadotropinas y testosterona en varones con esquizofrenia que nunca habían recibido tratamiento (50).

Los estudios en pacientes que sufren de un primer episodio psicótico y sin tratamiento antipsicótico previo, pretenden demostrar que existe disfunción sexual asociada con el hecho de tener la enfermedad e independiente al uso de medicamentos.

Un estudio de primer episodio psicótico y disfunción sexual fue realizado por Malik y cols. (51), como parte del EUFEST (EUropean First Episode Schizophrenia Trial). Incluyó a 498 pacientes entre 18 y 40 años, con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo.

Se midió la disfunción sexual al inicio y a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses de medicación con alguno de los siguientes: haloperidol (1-4 mg), amisulpride (200-800 mg), olanzapina (5-20 mg), quetiapina (200-750 mg) o ziprasidona (40-160 mg).

Se encontraron pocos cambios en la función sexual desde la línea base (es decir, sin medicamento) y a lo largo del tiempo, dando un lugar importante a la enfermedad como causa de disfunción sexual. Concluyen que la disfunción sexual está presente desde el primer episodio y a excepción de la amenorrea y galactorrea (más comunes con amisulpride) se encontró una prevalencia similar con los antipsicóticos utilizados.

Además de los antipsicóticos, otros factores tienen importancia en la disfunción sexual de los pacientes con esquizofrenia. Algunos de los propuestos son consumo excesivo de tabaco, síntomas negativos y una alta comorbilidad con enfermedades no psiquiátricas (52).

En el estudio de MacDonald (41), la severidad de la psicopatología se asoció con disfunción sexual solo en el sexo femenino. Se encontró además un menor deseo sexual en aquellos que no fuman.

Efectos de los antipsicóticos en la función sexual.

Diversos mecanismos pueden causar la disfunción sexual por los medicamentos. Efectos no específicos como la sedación y aumento de peso pueden disminuir el interés sexual. Los efectos extrapiramidales pueden reducir la movilidad. Los cambios en serotonina pueden facilitar o inhibir la función sexual dependiendo del receptor estimulado. El antagonismo colinérgico y el bloqueo alfa-adrenérgico han sido implicados en la disfunción orgásmica y eyaculatoria. (35)

Papel de la prolactina.

La elevación de la prolactina es uno de los mecanismos postulados para la disfunción sexual que se le da mayor importancia. El bloqueo dopaminérgico de los receptores D2 en el lactotrofo provoca la pérdida de inhibición tónica con la consiguiente secreción de prolactina. La hiperprolactinemia altera la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada con efectos en las hormonas reproductivas. Costa (54) encontró que los antipsicóticos de 1ª generación como grupo inducen mayor riesgo de hiperprolactinemia respecto a los de 2ª generación, con excepción de amisulpride, risperidona y paliperidona.

La relación causal de hiperprolactinemia en la disfunción sexual es aún tema de debate, pues los estudios han encontrado resultados contradictorios.

Canuso y cols. (55) estudiaron a mujeres con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. A un grupo se le administraron antipsicóticos de 1ª generación y risperidona (que suelen aumentar los niveles de prolactina), mientras que a otro grupo se le administró olanzapina y clozapina (suelen tener mínimos aumentos en los niveles prolactina). Se registraron datos del ciclo menstrual y los niveles séricos de prolactina, estradiol y progesterona. Encontraron que aún cuando el grupo con antipsicóticos de 1ª generación y risperidona tuvo mayores niveles de prolactina, no existió diferencia entre los grupos en lo referente a los niveles de estradiol, progesterona o irregularidades menstruales. También observaron que en ambos grupos la mayoría de las pacientes tenía niveles pico de estradiol por debajo de los valores de referencia durante el periodo periovulatorio.

Howes y cols. (56) buscaron determinar la asociación entre los niveles de hormonas gonadales con la función sexual en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. En 103 pacientes con esquizofrenia, 62 controles sanos y 57 pacientes de una clínica de disfunción sexual, se midió el funcionamiento sexual con el Sexual Functioning Questionnaire (SFQ), prolactina, globulina de unión a hormonas sexuales, testosterona, estradiol, progesterona, hormona folículoestimulante y hormona luteinizante. No se logró encontrar una asociación entre las puntuaciones del SFQ y los niveles hormonales.

Entre los estudios que avalan el papel de la prolactina en provocar la disfunción sexual se encuentra el de Rettenbacher (57). Se incluyeron a 39 pacientes con esquizofrenia y se les administraron antipsicóticos de 2ª generación. Se midió la función sexual con escala propia y los niveles de prolactina al inicio del tratamiento y nuevamente 4 semanas después. Se encontró una asociación entre niveles altos de prolactina y disfunción en el orgasmo para ambos sexos y una asociación entre niveles altos de prolactina y disminución del deseo sexual en mujeres.

Otros mecanismos.

Bitner y cols. (58) agregan un elemento más a la teoría de la disfunción sexual y antipsicóticos. En sus estudios en ratas encontraron que el receptor D4 en el núcleo paraventricular tiene un efecto pro-eréctil. El uso de un antagonista selectivo D4 disminuye dicha actividad. Así, postulan que los antipsicóticos con fuerte antagonismo para D4 pudieran tener un papel importante en la disfunción sexual.

Diferencias entre medicamentos

El grupo de Montejo (59) evaluó a 82 pacientes externos con esquizofrenia que cambiaron su antipsicótico a quetiapina y los siguieron por 6 meses. Para evaluar la función sexual utilizaron la Psychotropic Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ). Encontraron que tras el cambio a quetiapina disminuyeron las puntuaciones en el PRSexDQ, dando una posibilidad de que quetiapina provoque menor número de efectos adversos sexuales.

Wirshing y cols. (60) realizaron una comparación de medicamentos. Se estudió a 25 pacientes con esquizofrenia los cuales participaban en otros estudios y habían sido

asignados a clozapina (n=5), risperidona (n=14) o haloperidol/flufenazina (n=6). Se aplicó en Sexual Functioning Questionnaire para medir la función sexual. Existió una diferencia entre los diferentes grupos en cuanto al empeoramiento de la disfunción sexual. El 71% de pacientes con risperidona, 67% con haloperidol/flufenazina y 40% con clozapina refirieron este efecto. Cuando se evaluó la percepción de disfunción sexual por parte de los pacientes, no se encontraron diferencias entre los grupos.

Bobes y sus cols. (61) en un estudio naturalístico, evaluaron a 636 pacientes con esquizofrenia y monoterapia en los últimos 4 meses. Se encontraron porcentajes de disfunción sexual similares con haloperidol (38.1% con dosis media de 10.6 mg.), olanzapina (35.3%; 13.5 mg) y risperidona (43.2%; 3.5 mg.). Quetiapina (8.2%; 360 mg.) con diferencia significativa respecto a haloperidol, pero no con los otros medicamentos. No se encontró diferencia entre el uso de anticolinérgico o no.

Aspectos psicológicos de la sexualidad en pacientes con esquizofrenia.

Comparados con adultos jóvenes sin psicopatología, los jóvenes con esquizofrenia presentan mayor número de problemas respecto a su percepción de la sexualidad. Presentan menor autoestima sexual, mayor temor al sexo, están más preocupados por su sexualidad y se sienten más deprimidos e insatisfechos con su vida sexual. (62)

Tienen poco conocimiento de su capacidad para modificar su vida sexual. Son más propensos a pensar que fuerzas externas o casualidad determinan su actividad sexual. Presentan mayor dificultad para entender sus sentimientos y deseos relacionados con su sexualidad. Esto probablemente relacionado con los déficits cognitivos en estos pacientes. (63)

Historia sexual.

Un menor número de personas con esquizofrenia tienen una pareja sexual respecto a controles (22.2% vs. 75.4%). Los pacientes tienen dificultad para conseguir pareja y muchos nunca han tenido una relación sexual. (62)

La proporción de pacientes que se masturban es similar a los controles. Para ambos grupos el número de los que se masturban es mayor en varones que en mujeres, pero aún más sobresaliente en el grupo de esquizofrénicos. La masturbación es el tipo de actividad sexual más frecuente en los pacientes con esquizofrenia. (62)

Actividades sexuales.

Como los controles, a los pacientes con esquizofrenia les gustaría tener mayor número de relaciones sexuales, aproximadamente 2 veces por semana. (62)

Actitudes del médico ante la función sexual de sus pacientes.

Los efectos adversos de los medicamentos requieren ser entendidos por los médicos. Day (63) pidió a un grupo de psiquiatras que estimara la prevalencia de efectos adversos de los antipsicóticos y un estimado del estrés que genera cada uno de estos. Los psiquiatras se mostraron acertados en cuanto a la prevalencia de efectos adversos, pero no del estrés que generan cuando fueron comparados con los reportes de los pacientes.

Aún cuando los médicos se muestran dudosos de discutir temas sexuales, los pacientes suelen estar dispuestos e incluso esperarlo impacientemente (64).

Instrumentos para la medición de disfunción sexual.

Se han utilizado diversos instrumentos para evaluar la función sexual de pacientes esquizofrénicos. Por lo menos se han utilizado 15 instrumentos diferentes. (35)

Clayton (64) cita los criterios que deben cumplirse para evaluar pacientes con depresión y esquizofrenia:

1. Específica para género
2. Evalúa sucesos de cada fase de la respuesta sexual
3. Corta
4. Debe percibirse poco intrusiva para el paciente
5. Modificar cambios a través del tiempo

Cuatro escalas cumplen estos criterios: Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), Changes in Sexual Function Questionnaire (CSFQ), Derogatis Interview From Sexual Functioning (DISF) y el Rush Sexual Inventory (RSI).

MÉTODO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia es un tema poco estudiado, aún cuando se ha demostrado que la disfunción sexual interfiere en el apego a tratamiento y calidad de vida.

Aún no se conocen con precisión datos como la prevalencia de disfunción sexual en esta población, especialmente debido a la heterogeneidad en metodologías y definiciones utilizadas. Tampoco son conocidos con exactitud los mecanismos que generan la disfunción sexual, dando lugar a diversas teorías, pero ninguna de ellas totalmente satisfactoria.

Uno de los factores que mayormente se asocia a la presencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia es la medicación. La literatura sugiere que existe diferencia entre el tipo de medicación utilizada y la asociación con disfunción sexual, así como factores psicosociales y físicos que pudieran mediarla.

JUSTIFICACIÓN.

Los enfoques actuales sobre el tratamiento de la esquizofrenia se encaminan cada vez más a buscar no sólo la disminución de síntomas, sino a buscar la mejor funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Diversos estudios sostienen que la presencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia afecta la adherencia a la medicación y la calidad de vida.

La medicación antipsicótica es frecuentemente involucrada como factor para el desarrollo de disfunción sexual. Sin embargo, actualmente no se conocen con exactitud los mecanismos por los que esto ocurre. Esto nos genera que los pacientes sigan

presentando este efecto adverso y no dispongamos del suficiente conocimiento para poder enfrentar este molesto problema para los pacientes.

Este estudio buscó encontrar asociaciones entre la clase de antipsicótico utilizada y otras variables presentadas en una población mexicana que padece esquizofrenia con el objetivo de generar mayor conocimiento sobre este problema. Esperamos pueda contribuir con una mejora en la atención de pacientes en base a tomar mejores decisiones costo-beneficio relacionadas con la medicación y como fin último una mejora en la calidad de vida de los pacientes esquizofrenia.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar si existe asociación entre la clase de antipsicótico utilizado con la presencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia ingresados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Objetivos específicos.

1. Describir la estadística descriptiva de las variables de interés.
2. Buscar si existe asociación entre medicación adjunta (anticolinérgicos, benzodiazepinas y antidepresivos) con la presencia de disfunción sexual.
3. Buscar asociación entre variables sociodemográficas (edad y sexo) con la presencia de disfunción sexual.
4. Determinar si existe asociación entre el índice de masa corporal y la presencia de disfunción sexual.

5. Determinar si la dependencia a tabaco se asocia con la presencia de disfunción sexual.

HIPÓTESIS.

- Los antipsicóticos de primera generación se asociarán con mayor frecuencia a la presencia de disfunción sexual respecto a los de segunda generación.
- Una mayor edad se asociará con la presencia de disfunción sexual.
- El uso de antidepresivos y anticolinérgicos se asociará con la presencia de disfunción sexual.
- Un mayor índice de masa corporal y dependencia a tabaco se asociarán con la presencia de disfunción sexual.

Hipótesis nula.

No existe diferencia entre los antipsicóticos de primera y segunda generación respecto a su asociación con disfunción sexual.

VARIABLES.

Variable dependiente. Disfunción sexual. De acuerdo a la ASEX, se define como ítems con puntuación ≥ 4 . Se utilizó como variable nominal en 2 modalidades: presencia de disfunción sexual o ausencia de disfunción sexual.

Variables independientes:

Clase de antipsicótico. Se usó como variable nominal en 2 grupos. Antipsicóticos de 1ª generación (haloperidol, pipotiazina, trifluoperazina, sulpiride, perfenazina y levomepromazina) y antipsicóticos de 2ª generación (risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y amisulpride).

Edad. Se utilizó como variable nominal. En base a la media de la muestra se dividió en <34 y ≥ 34 .

Sexo. Variable nominal. Masculino y femenino

Índice de Masa Corporal. Calculado como peso/talla². Se utilizó en el análisis como variable nominal, dividiendo la muestra en 2 partes en base a la media. ≥ 27 ; <27 .

Anticolinérgico. Se utilizó como variable nominal, dicotómica. Uso o no de anticolinérgico.

Antidepresivo. Variable nominal, dicotómica. Uso o no uso de antidepresivo.

Risperidona. Debido a ser un antipsicótico frecuentemente asociado con disfunción sexual (62) y un uso frecuente dentro del servicio de hospitalización, se analizó de manera independiente. Nominal, dicotómica, uso o no uso de risperidona.

Dependencia a tabaco. Definido por la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). Variable nominal, dependencia o no dependencia a tabaco.

MUESTRA.

Se trata de una muestra no probabilística, por conveniencia. Se realizó una detección sistemática de pacientes hospitalizados con el diagnóstico esquizofrenia en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en los meses de junio a octubre de 2011.

Cálculo de la muestra.

- Muestra representativa. De acuerdo a las estadísticas de los Servicios de Atención Psiquiátrica (SAP), el hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez cuenta con un total de 301 camas censables. De éstas, se reporta un aproximado de 45% de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, dando un número de 166 de manera puntual (66). Considerando la prevalencia de disfunción sexual de 70% en pacientes esquizofrénicos, una significancia de 0.05 y un poder de 80%, se calculó un tamaño de la muestra (n) de 76 como representativo, utilizando el programa Epi Calc.
- Muestra para contraste de hipótesis. Se realizó en base a diferencia de proporciones de la variable principal, clase de antipsicótico. Estimando una diferencia de 30% entre antipsicóticos de 1ª y 2ª generación para asociación con disfunción sexual (60). Con una significancia de 0.05, poder de 80%, y un sentido de asociación, se calculó un tamaño de muestra (n) de 30 por cada grupo mediante el programa Epi Calc.

SUJETOS.

Se reclutaron 81 pacientes que cumplieron los criterios de selección. Estos fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

- Edad de 18 a 60 años.

- Cumplir los criterios de esquizofrenia (trastorno psicótico de por vida y actual) tras la aplicación de la entrevista neuropsiquiátrica internacional.
- Contar con laboratorios generales (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, examen general de orina), registro de signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) y somatometría (talla y peso).
- Firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Encontrarse recibiendo sólo un fármaco antipsicótico por al menos 7 días. Esto con el fin de disminuir los efectos causados por medicación tomada previamente.

Criterios de exclusión:

- Tener alguna enfermedad médica no psiquiátrica, excepto glicemia basal anómala.
- Cumplir con criterios de otro trastorno de eje I al aplicar la entrevista neuropsiquiátrica internacional, excepto: dependencia a tabaco y trastornos de ansiedad.
- Uso de antipsicóticos de depósito en los últimos 3 meses previos a la hospitalización.
- Tomar medicamentos no psiquiátricos.
- No contar con la capacidad de contestar a la entrevista.
- Solicitud del paciente.

Criterios de eliminación:

- Solicitud del paciente.
- No contar con información completa.

TIPO DE ESTUDIO.

No experimental, transversal, de asociación.

INSTRUMENTOS UTILIZADOS.

- Entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI)
- Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)

Arizona Sexual Experience Scale (ASEX).

McGahuey y su equipo (66) buscaron desarrollar un instrumento conveniente y poco intrusivo para evaluar la función sexual. La Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) evalúa 5 aspectos de la función sexual: deseo, excitación, erección/lubricación, capacidad de llegar al orgasmo y satisfacción por el orgasmo. La manera de medirlos es mediante una escala tipo likert que va del 1 (hiperfunción) al 6 (hipofunción).

Puede ser aplicada por el clínico o autoadministrada. Cuenta con excelente confiabilidad y consistencia (alfa= 0.9055). Tiene una sensibilidad de 82% y una especificidad de 90%. El valor predictivo positivo es de 88% y un valor predictivo negativo de 85% . La validez fue demostrada al ser comparada con el Brief Index of Sexual Functioning y el Hamilton Depression Rating Scale.

Cuenta con traducción al idioma español, pero aún no cuenta con validación en nuestra población.

PROCEDIMIENTO.

Posterior a la aprobación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez se comenzó con la captación de datos.

Se acudió aproximadamente una vez por semana a una de las secciones (hombres y mujeres) de piso de hospitalización. Se revisaron en primer lugar los expedientes a fin de observar si cumplían con los criterios de inclusión de edad, laboratorios, diagnóstico clínico, somatometría, signos vitales y uso de antipsicótico; así como descartar aquellos con enfermedad médica reportada por historia clínica o laboratorios. Tras cumplir los requisitos, se procedió a solicitar el consentimiento.

Se aplicó la entrevista MINI para corroborar el diagnóstico y excluir a aquellos con algún trastorno de eje I que implique exclusión.

Posteriormente se aplicó la escala ASEX para detección de disfunción sexual y un registro de datos sociodemográficos.

Se construyó una base de datos con la información obtenida y se analizó con el programa SPSS 20. Al tratarse de variables nominales se compararon mediante el uso de χ^2 para encontrar diferencias entre proporciones.

IMPLICACIONES ÉTICAS.

Se considera un riesgo mínimo por tratarse de un estudio naturalístico. La información del paciente se mantiene de manera confidencial.

RESULTADOS

Descripción de las variables de interés en la muestra.

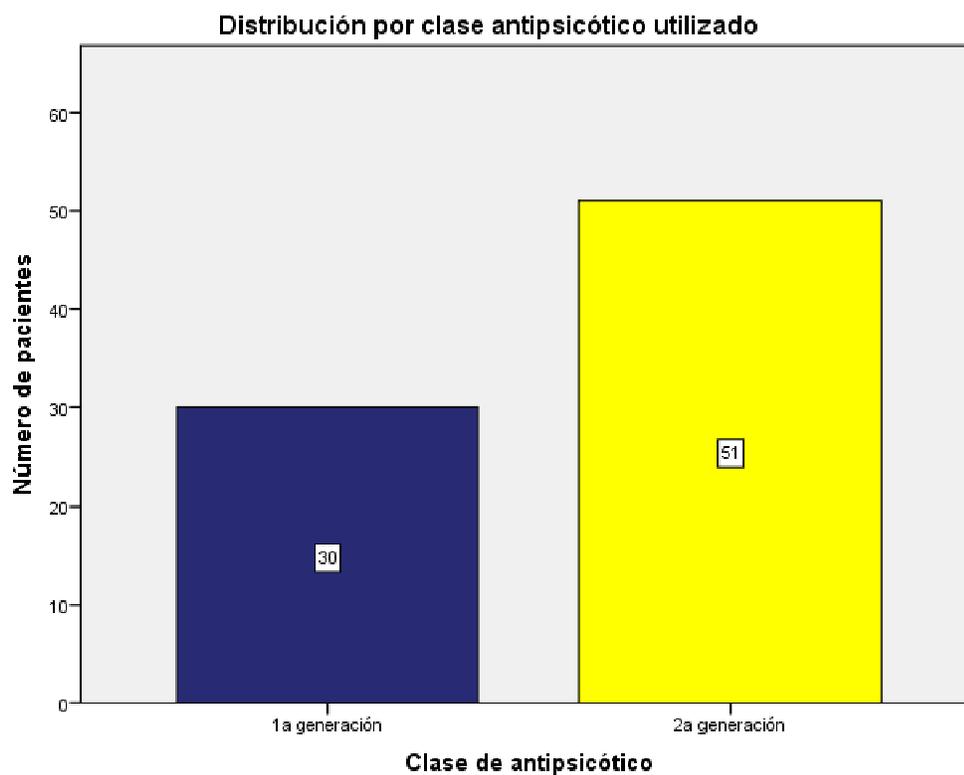
Se obtuvo un total de 81 pacientes, ningún paciente cumplió con criterios de eliminación. La muestra cuenta con las siguientes características:

- *Disfunción sexual*: Se encontró que 69 pacientes (85.2%) presentaron disfunción sexual. Sólo 12 pacientes no presentaron disfunción sexual (14.8%).
- *Edad*: media de 34.74, con una desviación estándar (DE) de 9.09 y rango de 17 a 56. Al dividir la muestra en 2 partes a partir de la media, se encontró a 36 pacientes (44.4%) con edad <35 años y 45 (55.6%) pacientes con edad ≥ 35 .
- *Sexo*: se reclutaron a 44 pacientes del sexo femenino (54.3%) y 37 del sexo masculino (54.3%).
- *Índice de masa corporal (IMC)*: se encontró una media de 25.93, con una DE de 3.96 y rango de 18.52 a 33.8. Al dividir la muestra en 2 partes en base a la media, se encontró a 38 pacientes (46.9%) con IMC <26 y 43 (53.1%) con IMC ≥ 26 .
- *Uso de antipsicóticos*: Un total de 30 pacientes (37%) se encontraban recibiendo antipsicóticos de 1ª generación, 51 pacientes (63%) se encontraban recibiendo antipsicóticos de 2ª generación.
- *Uso de anticolinérgicos*: 39 pacientes (48.1%) se encontraban recibiendo medicación anticolinérgica; 42 pacientes (51.9%) no recibieron dicha medicación.

- *Uso de antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina:* 10 pacientes (12.3%) recibieron alguno de los ISRSs, 71 (87.7%) se encontraron sin usar estos medicamentos.
- *Uso de risperidona:* se encontró el uso de este antipsicótico en 25 pacientes (30.9%); 56 pacientes (69.1%) usaron otro antipsicótico.
-

Descripción de variables de interés			
Variable		Número (n)	Porcentaje (%)
Edad	< 35 años	36	44.4
	≥ 35 años	45	55.6
	Total	81	100
Sexo	Masculino	37	45.7
	Femenino	44	54.3
	Total	81	100
IMC	<26	38	46.9
	≥26	43	53.1
	Total	81	100
Clase de antipsicótico.	1ª generación	30	37
	2ª generación	51	63
	Total	81	100
Anticolinérgico	Con anticolinérgico	39	46.9
	Sin anticolinérgico	42	53.1
	Total	81	100
Antidepresivo	No ISRS	10	12.3
	Sin ISRS	71	87.7
	Total	81	100
Risperidona	Con risperidona	25	30.9
	Sin risperidona	56	69.1
	Total	81	100
Disfunción sexual	Con disfunción sexual	69	14.8
	Sin disfunción sexual	12	85.2
	Total	81	100

Tabla 1. Descripción de las variables de interés.



Gráfica 1. Número de pacientes por clase de antipsicótico.

Asociación de variables.

Se efectuó la prueba de χ^2 para buscar asociación entre las variables de interés con la presencia de disfunción sexual.

Antipsicótico. No se encontró asociación entre la clase de antipsicótico utilizado y la presencia de disfunción sexual. La P encontrada es de 0.520.



Edad. Se encontró asociación con disfunción sexual. Con una P de 0.028 mediante el método estadístico de Fisher.

Sexo. No se encontró asociación con disfunción sexual, con una P de 0.764.

IMC. Se encontró una tendencia de asociación, con una P de 0.058 mediante el método estadístico de Fisher.

Uso de medicación anticolinérgica. No se encontró asociación con disfunción sexual, con una P de 0.353.

Uso de ISRS. No se encontró asociación con la presencia de disfunción sexual, P de 0.344.

Uso de risperidona. Se encontró con asociación respecto a la presencia de disfunción sexual. Con una P de 0.040.

Se analizaron otras variables no tomadas en cuenta en un inicio, como perímetro abdominal, combinación de antipsicótico con anticolinérgico, uso de benzodiazepina, nivel de glicemia, años de evolución con la enfermedad, cifras de presión arterial y dependencia a tabaco. Ninguno de ellos resultó estadísticamente significativo.

<i>Asociación de variables</i>	
Variable	Valor de P
Clase de antipsicótico	0.520
Edad	0.028
Sexo	0.764
IMC	0.058
Uso de anticolinérgico	0.353
Uso de ISRS	0.344
Uso de risperidona	0.040

Tabla 2. Asociación de variables con valor de P

DISCUSIÓN

La prevalencia de disfunción sexual en este grupo de pacientes se encontró en los rangos reportados en otros estudios y mayor respecto al estudio en población general realizado en la ciudad de México (85% vs. 50%).

Diversos mecanismos podrían hacernos pensar en que los antipsicóticos de 1ª generación podrían causar mayor disfunción sexual, entre estos serían mayor bloqueo de receptores de dopamina D2, bloqueo de receptores adrenérgicos y colinérgicos, mayores aumentos de prolactina y asociación con anticolinérgicos para contrarrestar los efectos extrapiramidales. Al no encontrar este resultado, podemos considerar algunas hipótesis:

Papel de la prolactina. La hiperprolactinemia ha tenido un papel contradictorio en su papel como causante de disfunción sexual, sin embargo, su implicación podría hacer que no se encontraran diferencias entre los grupos. Al dividir en fármacos de 1ª y 2ª generación, quedan dentro de éste último grupo fármacos como risperidona y amisulpride, que tienen la capacidad de aumentar los niveles prolactina. Esto generaría

la necesidad de hacer la división entre fármacos que aumentan la prolactina y aquellos que no para buscar diferencias.

Papel de la enfermedad. Los estudios de primer episodio psicótico, es decir, aquellos en los que se estudia a los pacientes antes del inicio de medicación antipsicótica y de reciente aparición de síntomas psicóticos, han demostrado la presencia de una alta prevalencia de disfunción sexual. El estudio de Malik (52) encontró que la disfunción sexual está presente antes del inicio del medicamento y se mantiene tras seguimiento a un año tanto con medicamentos de 1ª como de 2ª generación y que aumentan o no la prolactina.

Este tipo de estudios apoya la posibilidad de que la enfermedad por sí misma es un factor mayor para la producción de disfunción sexual, lo que apoyaría la hipótesis de que los niveles hormonales se encuentran en cifras anormales desde el inicio de los síntomas positivos. La segunda hipótesis es que existen otros factores diferentes y relacionados con el estilo de vida de los pacientes esquizofrénicos que están presentes desde el inicio de la psicosis. En este estudio se evaluó como factor la dependencia a tabaco, pero no resultó significativa desde el punto de vista estadístico.

Método de medir la disfunción sexual. Se utilizó una escala que aún cuando está traducida al español, no se encuentra validada en nuestro país, lo que nos deja en duda su validez y consistencia.

Otro problema a enfrentar es que no se cuenta con consistencia en cuanto a los instrumentos utilizados en estudios previos, lo que se ha demostrado en las grandes

diferencias que existen en cuanto a la prevalencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia. Esto genera la posibilidad de que nuestros resultados sean diferentes a otros en base al método de evaluación de la disfunción sexual.

Error tipo 2. El cálculo de la muestra se realizó en base a encontrar una diferencia de 30% entre antipsicóticos típicos y atípicos con un poder de 80%. Esta diferencia se estimó en base a un estudio previo (62), pero en otros estudios se mostró como menor e incluso sin encontrar diferencia entre los grupos. Aún con esto, pudiera ser necesario tomar en cuenta la necesidad de un tamaño de muestra mayor para encontrar diferencias más pequeñas.

La *edad* resultó como una variable asociada a la disfunción sexual. Esto es un hallazgo encontrado tanto en pacientes con esquizofrenia como en población general (37, 39, 42), algo esperable en la muestra.

Existen diferencias en cuanto al papel del *sexo* para la presencia de disfunción sexual. Algunos estudios señalan mayor prevalencia en sexo femenino, algunos otros en sexo masculino y la gran mayoría sin diferencias significativas. En este estudio coincidimos con el último punto, no hay diferencias entre sexos. Recordemos que la escala ASEX es de tamizaje, por lo que pudiera ser que usando otra escala de medición podrían encontrarse diferencias si nos enfocamos a las fases específicas de la función sexual, como en el caso del estudio de Rettenbacher (58).

Encontramos una tendencia en el papel del *IMC*. Diversos estudios hablan de una mayor disfunción sexual en base a enfermedades médicas, sin embargo, no se encuentra

evaluado en ninguno de ellos el papel del IMC. Tampoco es mencionado en los estudios de población general, pero podría haberse incluido bajo el término de “salud general” en algunos de ellos (37, 39, 42). Para corroborar su papel será necesario un nuevo diseño, enfocándonos en esta variable. Su papel en la disfunción sexual podría hacer sentido, pensando en su participación para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual se encuentra implicada en la presencia de disfunción sexual (39).

El uso de anticolinérgico no se asoció con una mayor presencia de disfunción sexual. Aún cuándo existen algunas consideraciones teóricas de que el antagonismo colinérgico favorece la disfunción sexual (36), esto no ha podido ser corroborado. Este dato coincide con lo encontrado por Bobes (62), quién no encontró asociación entre uso de anticolinérgico y presencia de disfunción sexual.

Se esperaba una mayor contribución de los ISRS en la presencia de disfunción sexual, al ser un medicamento frecuentemente asociado (39). Sin embargo, no se encontró asociación. Esto pudiera ser debido a que el poder estadístico no fue suficiente, pues fue calculado en base a la variable principal.

La risperidona resultó un antipsicótico que se asoció a la presencia de disfunción sexual. Esto pudiera ser debido a que alcanzó un poder suficiente al ser el antipsicótico más utilizado en esta muestra (n=25). El siguiente fármaco con mayor número fue haloperidol (n=23), sin embargo, no alcanzó significancia estadística. Este dato pudiera explicarse con los datos generados por el estudio de Bobes (62), el cual encontró que el haloperidol se asocia con disfunción sexual a una n mayor, pero no hay diferencia estadísticamente significativa respecto a risperidona.

Existen otros factores que no fueron tomados en cuenta en este estudio, ya sea por resultados contradictorios en los antecedentes o por la viabilidad y objetivos del estudio. Entre estos se encuentran severidad de psicopatología, niveles de prolactina y otras hormonas, niveles séricos de medicamentos, tiempo de evolución con consumo de tabaco, número de cigarrillos por día y tiempo de uso de medicamentos. Si bien aún cuando no muestran consistencia de asociación en estudios anteriores, no han sido totalmente descartados.

CONCLUSIONES.

Los factores que determinan la presencia de disfunción sexual en población general no son aún del todo claros, en pacientes con esquizofrenia son incluso más difíciles de evaluar ante un mayor número de variables.

La prevalencia de disfunción sexual en esta muestra de pacientes con esquizofrenia hospitalizados fue de 85.2%, una cifra mayor que en población general y dentro de los rangos esperados para esta población.

No se logró encontrar diferencia en la asociación de disfunción sexual entre antipsicóticos de 1ª y 2ª generación. Esto genera otorgar un mayor papel a la propia enfermedad y sus variables relacionadas con salud general y estilo de vida o más controversial, dar valor a la hiperprolactinemia como factor causal.

Se encontró una asociación con edad como fue reportado en estudios previos. La asociación con risperidona resultó significativa, sin embargo, el estudio no fue diseñado para encontrar diferencias entre risperidona y otros medicamentos, lo que requiere de otros estudios para corroborar su mayor asociación respecto a otros antipsicóticos.

Se encontró una tendencia a asociar mayores niveles de IMC con disfunción sexual. Será necesario plantear estudios enfocados a esta variable para conocer su impacto en el de disfunción sexual.

El estudio de la función sexual en esquizofrenia requiere continuar en desarrollo, es necesario contar con mejores instrumentos de medición para acercarnos a su conocimiento.

El estudio de la disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia puede guiarnos a una mejora en la adherencia terapéutica y la calidad de vida. Además de esto, el estudio de los cambios en la función sexual que aparecen desde el inicio de los síntomas, pueden guiarnos al conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Messiah E, Chuan-Yu C, Eaton W. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin N Am* 2007; 30(3):323-338.
2. Carpenter, W. Koenig, J. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2061–2079
3. Parks J, Svendsen D, Singer, P, Foti M. Morbidity and mortality in people with serious mental illness. National Association of State Mental Health Program Director *nasmhpd.ppt*.
4. Sullivan P, Kendler K, Neale M. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1187–1192.
5. Stefansson H, Sigurdsson S, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Gen* 2002; 71:877-892.
6. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Gen* 2003; 72:83-87.
7. Blackwood D, Fordyce A, Walker M, St. Clair D, Porteous D, Muir W. Schizophrenia and affective disorders cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Gen* 2001; 69:428-433.
8. Millar K, Mackie S, Clapcote S, Murdoch H, Pickard B, Christie S, et al. Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness. *J Physiol* 2007; 584(2):401-405
9. Straub R, Jiang Y, MacLean C, Ma Y, Webb B, Myakishev M, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene *DTNBP1*, the human ortholog of the mouse *dysbindin* gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Gen* 2002; 71:337-348
10. Mei L, Xiong W. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and Schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6):437-452.
11. Susser E, Neugebauer R, Hoek H, Brown A, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(1):25-31.
12. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167(6):786-793.
13. Veling W, Susser E, van Os J, Mackenbach JP, Selten JP, Hoek HW. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2008; 165(1):66-73.

14. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31(3):608-612.
15. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370(9584):319-328.
16. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2008; 13(5):470-479.
17. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sørensen TL, Hougaard D, Yolken RH. Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33(3):741-744.
18. Niebuhr DW, Millikan AM, Yolken R, Li Y, Weber NS. Results from a hypothesis generating case-control study: herpes family viruses and schizophrenia among military personnel. *Schizophr Bull* 2008; 34(6):1182-1188.
19. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57(10):1117-1127.
20. Nicodemus KK, Marenco S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 2008; 13(9):873-877.
21. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1):21-28.
22. Perkins D, Gu H, Boteva K, Lieberman J. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-1804.
23. Thornley B, Rathbone J, Adams CE, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD000284.
24. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Remington GJ, Wilson AA, DaSilva J, et al. The D2 receptor occupancy profile of loxapine determined using PET. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(6):562-566
25. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker W, Keefe R, et al. Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009; 166:675-682.
26. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al.; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36(1):48-70.

27. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162(3):441–449
28. Leucht S, Heres S, Hamann J, Kane JM. Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull* 2008; 34(2):275–285.
29. Lieberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002; 14:256–272.
30. Naber D, Karow A, Lambert M. Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; (427):29–34.
31. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T, et al. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(11):1690–1697.
32. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30(5):587–599
33. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008; 34(6):1211–1220.
34. Lehman AF, Goldberg R, Dixon LB, McNary S, Postrado L, Hackman A, et al. Improving employment outcomes for persons with severe mental illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(2):165–72
35. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophrenia bull* 2004; 30(4):767-779.
36. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-544.
37. Perlman C, Martin L, Hirdes J, Curtin-Telegdi N, Pérez E, Rabinowitz T. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in psychiatric inpatients. *Psychosomatics* 2007; 48:309-318.
38. Sánchez C, Carreño J, Martínez S, Gómez ME. Disfunciones sexuales femeninas y masculinas: comparación de género en una muestra de la Ciudad de México. *Salud Mental* 2005; 28(4):74-80
39. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from european first episode trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31:274-280.

40. Montejó AL, Majadas S, Rico-Villademoros, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med* 2010; 7(10):3404-3413.
41. MacDonald S, Halliday J, MacEwan T, Sharkey V, Farrington S, Wall S, et al. Nithsdale Schizophrenia Survey 24: sexual dysfunction: case-control study. *Br J Psych* 2003; 182:50-56.
42. Westheide J, Cohen S, Bender S, Cooper-Mahkorn D, Erfurth A, Gastpar M, et al. Sexual dysfunction in psychiatric inpatients the role of antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(4):140-145.
43. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004; 19(7):415-422.
44. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male Sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(3):331-338.
45. Fakhoury WK, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of anti-psychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(3):153-162
46. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Mar Ther* 2003; 29(4):289-296.
47. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med* 2005; 353(12):1209-1223.
48. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(12):1121-1128.
49. Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19(4): 373-385
50. Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Balériaux M, Leclercq R, et al. Circadian and sleep related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 1991 Apr; 48(4):348-356.
51. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from european first episode trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31:274-280.
52. Fleischhacker WW. Tolerability of antipsychotics: recent controversies and future Management. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(2-3):147-156.
53. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1:69-82.

54. Costa AM, de Lima MS, Faria M, Filho SR, de Oliveira IR, de Jesus Mari J. A naturalistic, 9-month follow-up comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007; 21(2):165-170.
55. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111(1):11-20.
56. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS, Landau S, Murray RM, Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J. Clin Psychiatry* 2007 Mar; 68(3):361-367.
57. Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Eldinger M, Engl J. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(6):711-5.
58. Bitner RS, Nikkel AL, Otte S, Martino B, Barlow EH, Bhatia P. Dopamine D4 receptor signaling in the rat paraventricular hypothalamic nucleus: Evidence of natural coupling involving immediate early gene induction and mitogen activated protein kinase phosphorylation. *Neuropharmacology* 2006; 50:521-531.
59. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M, Majadas S; Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(6):533-538.
60. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2002; 56(1-2):25-30.
61. Bobes J, García-Portilla MP, Rojas J, Hernández G, García-García M, Rico-Villademoros F, et al. 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; 29(2):125-147.
62. Fortier P, Mottard JP, Truddel G, Even S. Study of sexuality-related characteristics in young adults with schizophrenia treated with novel neuroleptics and in a comparison with group of young adults. *Schizophrenia Bulletin* 2003; 29(3):559-572.
63. Day JC, Kinderman P, Bentall R. A comparison of patients' and prescribers' beliefs about neuroleptic side-effects: prevalence, distress and causation. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(1):93-97
64. Clayton AH. Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 suppl 3:5-9
65. McGahuey C, Gelenberg C, Laukes C, Moreno F, Delgado P. The Arizona Sexual Experience Scales (ASEX): Reliability and Validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:25-40.

ANEXOS.

Escala ASEX.

**8.3.1.3. Escala de Experiencia Sexual de Arizona
(Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)**

Para cada ítem, por favor, indique su nivel <i>global</i> durante la <i>última semana</i> , incluyendo <i>el día de hoy</i> .					
1. ¿Cómo de fuerte es su deseo/impulso sexual?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fuerte	Muy fuerte	Algo fuerte	Algo débil	Muy débil	No deseo
2. ¿Con qué facilidad se excita sexualmente?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca excitado/a
3a. Varones: ¿Puede alcanzar y mantener fácilmente una erección?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca
3b. Mujeres: ¿Con qué facilidad su vagina se vuelve húmeda durante la actividad sexual?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca
4. ¿Con qué facilidad alcanza el orgasmo?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente fácil	Muy fácil	Algo fácil	Algo difícil	Muy difícil	Nunca alcanza el orgasmo
5. Sus orgasmos, ¿son satisfactorios?					
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
Extremadamente satisfactorios	Muy satisfactorios	Algo satisfactorios	Algo insatisfactorios	Muy insatisfactorios	No puede alcanzar el orgasmo



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

La investigación “CLASE DE ANTIPSICÓTICO Y OTROS FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ESQUIZOFRENIA”, tiene por objetivo el ampliar el conocimiento en el campo de la enfermedad conocida como esquizofrenia.

Su participación en esta investigación es voluntaria y no remunerada. Si usted decide participar en la investigación tendrá la libertad de omitir preguntas hechas en las entrevistas o dejar de participar en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe en la institución en la que es atendido(a).

En caso aceptar formar parte de la investigación su participación consistirá en contestar diversos cuestionarios que serán proporcionados por el investigador. Su participación será anónima, por lo tanto su nombre y otros datos personales no aparecerán cuando los resultados de la investigación sean publicados o en caso de utilizarse para investigaciones futuras.

Si usted esta dispuesto a participar en los cuestionarios y las entrevistas, favor de firmar en sitio correspondiente.

En cualquier momento usted podrá decidir abandonar el estudio y en caso de que desee no se ocupe su información o tenga alguna duda puede comunicarse las 24 horas con el investigador principal, Dr. Francisco Reyes Madrigal al teléfono 5516556788.

Nombre y firma del investigador.

Nombre y firma del participante.

Nombre y firma de testigo 1.

Nombre y firma de testigo 2