



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

11241

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

“DISFUNCIONES SEXUALES ASOCIADAS  
AL USO DE ANTIPSICÓTICOS:  
OLANZAPINA VERSUS HALOPERIDOL”

**T E S I S**

DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA

Presenta:

**DR. IVAN ADEMAR GUTIÉRREZ CASTAÑEDA**

ASESORES:

TEÓRICO:  
METODOLÓGICO:

DR. EUSEBIO RUBIO AURIOLES  
DRA. CLAUDIA FOUILLOUX MORALES

*Claudia Fouilloux Morales*

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA  
DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA,  
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

MÉXICO, D.F., AGOSTO DE 2004

Vo. Bo.

*Alejandro Díaz Martínez*

DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ



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

Al Dr. Andrés Borbón Martínez por su invaluable asesoría para la realización de la presenta tesis.

Al Dr. Iván Arango de Montis por su constante apoyo bibliográfico.

A mis Tutores por su legado didáctico y formativo.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Iván Ademar  
Gutierrez Castañeda  
FECHA: 21 Septiembre 2009  
FIRMA: 

# INTRODUCCIÓN

Han pasado más de 20 años desde que la Organización Mundial de la Salud publicó sus recomendaciones para que los profesionales de la salud incluyeran en sus actuaciones, programas de asistencia y educativos a los temas relativos a la salud sexual. Desde entonces a la fecha han ocurrido grandes desarrollos en diversas áreas del cuidado de los problemas sexuales (1). Al igual que sucede con otros procesos fisiológicos, cuando la función sexual discurre normalmente, se acepta como presupuesto básico que tiene que ser así y apenas se piensa en ello. Pero cuando la función sexual se convierte en un problema de ansiedad, angustia y frustración, lo que a menudo genera es una sensación de malestar e insatisfacción en las relaciones interpersonales (2). Las disfunciones sexuales son problemas en el funcionamiento erótico de las personas. Usualmente dificultan el desarrollo de una vida erótica plena, el establecimiento de vínculos eróticos satisfactorios en las parejas y frecuentemente, deterioran la auto imagen y la autoestima de las personas (1). El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) define a la disfunción sexual como un problema en el ciclo de respuesta sexual o dolor en el coito, distinguiendo siete tipos de éstas: trastorno del deseo sexual, trastornos de la excitación sexual, trastornos del orgasmo, trastornos sexuales por dolor, disfunción sexual debida a una enfermedad médica, *disfunción sexual inducida por sustancias* y disfunción sexual no especificada. Es útil considerar a las disfunciones sexuales como trastornos relacionados con una fase concreta del ciclo de la respuesta sexual (7). Asimismo, las disfunciones sexuales se describen como las situaciones que menoscaban las respuestas físicas ordinarias (2) y por otro lado, se describe que deben entenderse como síndromes ya que la multitud de procesos etiopatogénicos que las generan hacen imposible hablarles como una enfermedad propiamente dicha, integrando la propuesta que existen cuatro características presentes en todas las disfunciones sexuales:

1. Se trata de procesos de naturaleza erótica, limitándole concepto de disfunción sexual a aquellos procesos eróticos que tienen que ver con el funcionamiento del cuerpo en los que se activan o se desean activar los procesos de la respuesta sexual.
2. Son procesos que se consideran indeseables.

3. Son procesos que se presentan en forma recurrente y persistente en la vida erótica de las personas.

4. Se presentan en la práctica clínica en forma de síndromes, como un grupo de síntomas que permiten la identificación de grupos de personas con síntomas similares pero no permite la identificación del tipo de causas que las determinan. Por lo que la disfunción sexual se define como una serie de síndromes en los que los procesos eróticos de la respuesta sexual resultan no deseables para el individuo o para el grupo social y que se presentan en forma recurrente y persistente (1, 21).

Los daños de la función sexual en pacientes con trastornos psiquiátricos son muy comunes. Resulta difícil estimar su incidencia, factores tales como la propia patología, el deterioro de las relaciones sociales e interpersonales, los efectos de los psicotrópicos, las dificultades que el paciente tiene para la comunicación verbal de los efectos adversos y la variabilidad en la evaluación de estos cambios por el personal médico (3). La disfunción sexual secundaria a fármacos supone un frecuente problema clínico que posee implicaciones muy relevantes en el ámbito práctico. A pesar de que es común la presencia de alteraciones en la función sexual en pacientes con patología psiquiátrica (esquizofrenia), sólo en los últimos años se está prestando más atención a la aparición de disfunciones sexuales provocadas por la toma de psicofármacos. En este sentido se han publicado casi 400 artículos sobre el tema durante la última década (4). La disfunción sexual es un efecto secundario conocido de la mayoría de los agentes antipsicóticos. Sin embargo, el problema clínico importante de la disfunción sexual inducida por antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia ha sido la poca atención a esta área de investigación. Aunque los mecanismos precisos son desconocidos, algunos autores han sugerido un desequilibrio en la actividad de las aminas (en especial el bloqueo de la dopamina) y en los efectos endocrinos como la hiperprolactinemia (5). La evaluación de los efectos de los antipsicóticos en la función sexual en los pacientes esquizofrénicos es sumamente compleja debido a que los efectos deletéreos de los antipsicóticos convencionales están superpuestos sobre los efectos de la patología por sí misma. Estudios clínicos indican que los antipsicóticos atípicos están asociados con más baja incidencia de efectos sexuales secundarios que los típicos o convencionales, tomando en consideración las diferencias entre cada grupo (19). Los rangos de eventos adversos sexuales fueron más reducidos en pacientes mujeres, tal como lo reportado en

los escasos estudios realizados en este campo. A pesar de estos hallazgos, es probable que tanto hombres como mujeres estén igualmente afectados por los efectos sexuales secundarios a los antipsicóticos. El bajo rango reportado de disturbios sexuales en las mujeres se explicó por el hecho de que ellas pudieron ser más reservadas que los hombres cuando hablaron sobre su problemática sexual. Adicionalmente, el juicio de la función eréctil es mucho más fácil de evaluar que la determinación de la lubricación vaginal o de la calidad del orgasmo en la mujer (11).

### Biología de la respuesta sexual.

La respuesta sexual humana es una dimensión no contemplada de los trastornos psiquiátricos y es una consideración importante en el tratamiento con psicotrópicos. Tanto los médicos como la literatura médica tienden a considerar a la disfunción sexual en un sentido global más que en términos de la propia fase sexual con mecanismos farmacológicos únicos, el impacto de la enfermedad en cada fase y en particular, en las acciones únicas de varios medicamentos sobre las diversas fases de la respuesta sexual (8). Una adecuada evaluación del funcionamiento sexual comienza con el entendimiento de las fases del ciclo de la respuesta sexual. La clasificación actual del DSM-IV de las disfunciones sexuales utiliza el modelo motivacional/psicofisiológico basado en tres fases del ciclo: deseo, excitación y orgasmo. El deseo sexual es manifestado por pensamientos, fantasías y un interés en participar en actividades sexuales e incluye componentes fisiológicos, cognitivos y de conducta. La testosterona es el primer esteroide en afectar el deseo en combinación con neurotransmisores como la dopamina y serotonina, a través de la vía del hipotálamo y en asociación con estructuras límbicas (9). Hipotéticamente esta fase está mediada por la vía de recompensa mesolímbica dopaminérgica (8). La excitación sexual se manifiesta por vasocongestión pélvica y edema de los genitales externos. Participa el péptido intestinal vasoactivo como mediador del flujo sanguíneo pélvico durante la excitación (9). Dos neurotransmisores, el óxido nítrico y la acetilcolina, son los mediadores de estas acciones en los tejidos genitales; los estrógenos también promueven la excitación en la mujer (8). El orgasmo, proceso fisiológico de la liberación de la tensión sexual, se manifiesta por contracciones del perineo y de estructuras de los órganos reproductivos con cambios cardiovasculares y respiratorios. Las mujeres tienen el potencial de experimentar orgasmos múltiples,

dado que ellas no presentan el periodo refractario postorgásmico. La inhibición del orgasmo puede ocurrir con la activación serotoninérgica debida a la estimulación del 5-HT<sub>2</sub> y con el antagonismo alfa adrenérgico (9). El mecanismo fisiológico de la respuesta sexual normal incluye una combinación de factores neurogénicos, psicogénicos, vasculares y hormonales los cuales son coordinados por el hipotálamo, por el sistema límbico y por los centros cerebrales corticales. Actualmente se acepta que la función sexual humana está influida por la intervención de muchos más neurotransmisores, en los que se incluyen a la dopamina, serotonina, norepinefrina, acetilcolina, ácido gamaaminobutírico (GABA), oxitocina, arginina vasopresina, angiotensina II, hormona de liberación de crecimiento, sustancia P, neuropéptido Y y la colecistocinina-8, entre otros. La dopamina incrementa la función sexual. Por el contrario, la promoción de la serotonina inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo. En modelos animales, esta acción inhibitoria está mediada por los receptores postsinápticos 5-HT<sub>2</sub>, aunque los agonistas del subtipo 5-HT<sub>2C</sub>, como el m-clorofenilpiperazina (m-CPP), aumenten la excitación sexual en experimentos con animales. Esto ha demostrado que los inhibidores de la recaptura de serotonina provoquen una alta incidencia de disfunciones sexuales en pacientes sexualmente activos. El bloqueo de los receptores periféricos colinérgicos y alfa adrenérgicos en el tracto genitourinario daña la función sexual. Los medicamentos con potente acción bloqueadora de tales receptores (como los antipsicóticos) pueden alterar ampliamente el proceso de la excitación sexual (3). En suma, numerosos agentes utilizados en la psicofarmacología pueden facilitar o interferir en cada una de las tres fases de la respuesta sexual humana. El entendimiento de los mecanismos básicos de neurotransmisión para cada fase, así como el entender los mecanismos de acción de los psicofármacos que impactan en estos sistemas de neurotransmisión, facilitará el manejo de los psicotrópicos en los pacientes con disfunción sexual (10). Existe una evidencia sustancial de investigaciones de que los sistemas de neurotransmisión, los cuales están afectados por los fármacos antipsicóticos, están involucrados en la función sexual. Sin embargo, a pesar de que los efectos sexuales son discutidos como uno de los más importantes factores en la adherencia terapéutica, escasos investigadores han estudiado la frecuencia y el curso de dichos efectos (11). La tioridazina se reporta estar asociada con elevados rangos de efectos sexuales que otros antipsicóticos por razones no claras. El mecanismo base de estos medicamentos es probable que sea el bloqueo dopaminérgico común con efectos secundarios en el incremento de la prolactina sérica (12). No obstante, parece existir un

déficit en la literatura en este tópico cuando es comparada la disfunción sexual inducida por antidepresivos. La magnitud del problema de la disfunción sexual asociada con medicación antipsicótica es impresionante. En general, la incidencia estimada de cambios en la libido, disturbios en erección, disfunciones en la eyaculación y orgasmo y en las irregularidades menstruales van de un 30 a 60%. Muchas razones probables fundamentan la insuficiencia actual en la literatura de las disfunciones sexuales inducidas por los antipsicóticos. Los primeros estudios de las disfunciones sexuales asociadas a los psicotrópicos fueron en reportes de los mismos pacientes, aunque algunos de ellos ofrecieron su información sin interés ó aliento. Los pacientes pueden avergonzarse sobre su problemática sexual y los médicos pueden incomodarse preguntándoles acerca de su vida sexual. Estas deficiencias se forman por la ausencia del reconocimiento y apreciación de la sexualidad de los individuos psicóticos (13), por las fallas que existen durante la entrevista específica y por la ausencia de conocimiento acerca de las disfunciones sexuales asociadas a medicamentos específicos. Los efectos interpersonales también pueden influir en los médicos, como por ejemplo desear evitar parecer intrusivo o seductor (9). Además de esto, las estimaciones en la práctica clínica psiquiátrica de la prevalencia de los efectos secundarios pueden ser más bajas que la proporcionada por los mismos pacientes (13). El atribuir la disfunción sexual a problemas de estrés, interpersonales y la presencia de un trastorno del eje II limitan reportarlas. El género del paciente puede influir en el reporte espontáneo, siendo los hombres quienes informan más sus problemas sexuales que las mujeres (9).

#### Disfunciones sexuales y antipsicóticos.

Con el fin de caracterizar a un grupo de sustancias químicas que puedan ser incluidas en el término, se ha empleado como criterio sus efectos sobre la enfermedad mental. De acuerdo con ello, un antipsicótico sería toda sustancia química capaz de modificar el curso clínico de síntomas como las alucinaciones, los trastornos primarios del pensamiento, los delirios y la desorganización conceptual. Merece destacarse como su indicación más consistente y de mayor trascendencia a la *esquizofrenia*, y de alguna manera estos fármacos podrían ser llamados también antiesquizofrénicos (17). Los antipsicóticos pueden influir en la función sexual a través de diferentes mecanismos: a) a nivel de sistema nervios central, con efectos colaterales como sedación o parkinson, b)

a nivel periférico, con el bloqueo de receptores alfa y colinérgicos del sistema nervioso central; y c) a nivel hormonal a través de cambios en los niveles plasmáticos de prolactina, efectos antiandrogénicos y antagonismo alfa-adrenoreceptor (15). Los antipsicóticos provocan problemas sexuales en ambos sexos. Estos producen reducción de la libido, problemas en el orgasmo y dificultades en la erección y la lubricación. De igual manera, se reporta que su uso se asocia con priapismo en estudios con risperidona y con olanzapina (20). Estos medicamentos no solo afectan los receptores dopaminérgicos sino también un gran número de receptores asociados a los sistemas de neurotransmisión (18). Las fenotiazinas y las butirofenonas aumentan la liberación de prolactina a través del bloqueo de dopamina (15). La olanzapina tiene efectos modestos sobre la prolactina comparada con los antipsicóticos atípicos y con la risperidona. En el ensayo norteamericano doble ciego de olanzapina realizado en la sexta semana de la fase aguda, 335 pacientes con esquizofrenia fueron estudiados recibiendo 3 rangos de dosis de olanzapina versus haloperidol o placebo. Los pacientes varones fueron evaluados para efecto diferencial del tratamiento sobre la prolactina sérica (las mujeres fueron excluidas del control debido a la variabilidad relacionada a la menstruación). Los principales incrementos fueron significativamente menores en todos los grupos con olanzapina que en el grupo de haloperidol. El haloperidol estuvo asociado con un mayor número de incrementos en las concentraciones de prolactina comparado a la olanzapina (50.9%) (16). Algunas fenotiazinas y butirofenonas se han reportado que influyen en el comportamiento sexual. El antipsicótico más comúnmente asociado con disfunción sexual ha sido la tioridazina (15). El primer caso reportado de inhibición eyaculatoria como efecto secundario de la tioridazina apareció en la literatura dentro de los dos años siguientes a su introducción. Desde entonces, muchos más casos han sido notificados, la mayoría con tioridazina pero también incluyendo a más fenotiazinas, tioxantenos y tiotixenos (13). Kotin y asociados (1976) reportaron que un 60% de los pacientes que recibieron tioridazina (150mg/día) reportaron disfunción sexual y de éstos el 44% reportó dificultades en lograr una erección y 35% en mantenerla (14). La disfunción en la eyaculación resultó ser el problema más frecuente entre los pacientes con tioridazina (49%) y un tercio de ellos experimentaron eyaculación retrógrada mientras que nadie de los pacientes tratados con otros antipsicóticos la reportaron. Dentro de los otros antipsicóticos se incluyeron la clorpromazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, haloperidol, proclorperazina, clorprotixeno y tiotixeno (15). Greenberg (1971) informó de disfunción eréctil asociada a antipsicóticos en pacientes que recibían 1000mg/día de

clorpromazina, mejorando con la reducción del psicofármaco. Sin embargo, el problema sexual más comúnmente reportado con antipsicóticos ha sido la disfunción eyaculatoria (14). Blair y Simpson (1966) indicaron que la problemática eyaculatoria fue más frecuente durante el tratamiento antipsicótico que durante el periodo libre de psicofármacos (64% contra 2% respectivamente). El haloperidol fue reportado que causa menor disfunción sexual y posiblemente debido a su pobre efecto anticolinérgico. Por otro lado, Bartholomew (1968) informó que 17 de 24 pacientes ambulatorios no psicóticos que recibieron flufenazina mostraron un decremento significativo en sus actividades sexuales (15). La presencia de disfunciones sexuales en pacientes esquizofrénicos es mayor en hombres que en mujeres, asociándolas a los niveles de prolactina sérica en los primeros (15). Que la disfunción sexual ocurra en la esquizofrenia no es una duda. Estudios previos han sido poco válidos debido al uso de poblaciones limitadas y selectas y a la ausencia de un grupo control. Macdonald S. reportó disfunciones sexuales en un 82% de los varones y de un 96% de la mujeres con esquizofrenia, sin encontrar una asociación entre la alteración sexual y el tipo de medicación antipsicótica (22). Con esta información se concluye que las alteraciones en la eyaculación y la erección son los tipos de disfunción sexual observados en pacientes masculinos que toman antipsicóticos (14). Hay evidencia que sugiere que la mayoría de los antipsicóticos causan irregularidades menstruales incluyendo amenorrea. En un estudio, la amenorrea se notificó que ocurrió mayor al 50% de pacientes femeninas tratadas con tioridazina. Estos trastornos menstruales son usualmente reversibles cuando se suspende el antipsicótico (15). Degen (1982) informó los casos de dos mujeres quienes desarrollaron inhibición del orgasmo y prolongación del tiempo hasta el orgasmo, probablemente relacionado al bloqueo adrenérgico, mientras tomaban antipsicóticos convencionales. En un estudio por Aizenberg y colegas (1995) encontraron que el grado de erecciones en el coito estuvo significativamente reducido en grupos de esquizofrénicos siendo mayor en los pacientes bajo tratamiento. El grado de erecciones en la masturbación estuvo disminuido en pacientes con tratamiento, pero sin alterarse quienes no tenían tratamiento. De igual manera, encontraron que la frecuencia de coitos y orgasmos durante la relación sexual estuvo disminuida sólo en el grupo de esquizofrenia con tratamiento que en el control (13). Hummer y Kemmler (1999) reportan que la clozapina está asociada a menores efectos secundarios sexuales sobre todo por su débil bloqueo a receptores D2 y en contraste con el resto de antipsicóticos convencionales, la clozapina cuenta con mínimos efectos en los niveles de prolactina

sérica (11). Smith y Henderson y colaboradores (2002) realizó un estudio con distintos tipos de antipsicóticos tomados por los pacientes en el que incluyeron flupentixol, flufenazina, haloperidol, trifluoperazina y zuclopentixol depot, y haloperidol, trifluoperazina, tioridazina, sulpiride, clorpormazina, pimozida y droperidol en tabletas, encontrando que aquellos que tomaban butirofenonas reportaron menos disfunción sexual que quienes tomaban otros antipsicóticos. Cuando la función sexual fue separada en sus componentes, pudo ser visto que el tipo de medicación no distinguió entre los varones con disfunción sexual, no así entre las mujeres, en quienes los tioxantenos y las benzamidas estuvieron asociadas con problemas en la excitación que otros psicofármacos y las fenotiazinas alifáticas y los tioxantenos probablemente causan anorgasmia en comparación con los demás. De esta manera, Finn y colaboradores (1990) mostraron que los pacientes están más preocupados por los efectos sexuales secundarios de sus medicamentos que por cualquier otro tipo de efectos colaterales, concluyendo que los disturbios sexuales de la medicación pueden ser una importante causa de la falta de adherencia farmacológica (6).

#### Instrumentos de medición del funcionamiento sexual.

Una barrera importante al evaluar el funcionamiento sexual se centra en utilizar un instrumento apropiado de evaluación; un instrumento que debería ser específico al género, que debería dirigirse a la fase específica en función, ser corto y percibido no intrusivo por el paciente, tener la característica de separar la patología de los efectos de la medicación y monitorear los cambios en todo el tiempo requerido. Asimismo, resulta importante evaluar la función sexual premórbida comparada con el estado actual de funcionamiento (9). Durante la última década se han diseñado diversos instrumentos de medida para la evaluación de la función sexual. Se han utilizado instrumentos genéricos que evalúan la función sexual de forma global, como los cuestionarios Derogatis Sexual Functioning Questionnaire (DSFI), Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS), Sexual Function Questionnaire (SFQ), Brief Sexual Function Questionnaire (BSFQ), Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) y Rush Sexual Inventory. Por otra parte, también se han desarrollado instrumentos específicos que evalúan determinados aspectos de la función sexual, como los cuestionarios Sexual Arousal Inventory (SAI), International Index

of Erectile Function (IIEF) y Sexual Energy Scale (SES), que evalúan respectivamente el grado de excitación sexual en mujeres, la función eréctil en hombres y el grado de deseo y vitalidad sexual para ambos sexos. De todos ellos hasta el momento solamente ha sido validado al español es el Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) (González MP, Bobes y cols; 2000). Aunque estos instrumentos de medida se adecuan a la finalidad para la que fueron diseñados, debido a la frecuencia con la que aparecen las disfunciones sexuales secundarias a psicofármacos y a la necesidad clínica de evaluar estos cambios, se elaboró el *Cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos (Psychotropic-related Sexual Dysfunction Questionnaire-PRSexDQ)* por el Dr. Angel L. Montejo y cols (2000), con el fin de obtener un instrumento de medida de disfunciones sexuales que fuese útil como instrumento de cribaje, altamente factible para su uso en la práctica asistencial, mínimamente intrusivo y suficientemente sensible a los cambios como para ser útil como instrumento evaluativo. Dicho cuestionario ha sido utilizado en forma prolongada por un grupo de investigadores españoles y ha sido aplicado a más de 1000 pacientes en su versión en español. Este cuestionario se aplica mediante entrevista clínica directa. Consta de siete ítems. Los ítems 1 y 2 evalúan la presencia de algún tipo de alteración en la actividad sexual y su comunicación al médico espontánea. Los siguientes cuatro ítems evalúan la intensidad o frecuencia de las siguientes alteraciones de la función sexual mediante una escala de respuesta de 0 (menor intensidad o frecuencia posible) a 3 (mayor intensidad o frecuencia posible). Un ítem adicional evalúa el grado de tolerancia a los cambios en la función sexual utilizando una escala de respuesta de 0 (no ha habido disfunción sexual) a 3 (mala tolerancia):

Ítem 7. Tolerancia del paciente ante la disfunción sexual:

1. Buena (el paciente no muestra preocupación ante la disfunción sexual).
2. Regular (el paciente se siente molesto ante la disfunción sexual aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo).
3. Mala (el paciente se siente muy preocupado ante la disfunción y ha pensado en abandonar el tratamiento) (4).

Los dos primeros ítems son contestados en una escala con 2 opciones de respuesta; ítems de 3-6, en una escala con cuatro opciones de respuesta; y el ítem 7, en una escala con tres opciones (3). No obstante, puede obtenerse una puntuación final total de la escala mediante la suma de los puntos obtenidos en los ítems 3-7, obteniéndose una puntuación total de 0 (ninguna disfunción sexual) a 15 (máxima disfunción sexual posible) (4). Este cuestionario ha mostrado contar con una adecuada factibilidad y propiedades psicométricas para ser utilizado, comentado en un estudio reciente. La factibilidad fue evaluada al analizar el porcentaje de pacientes con ausencia de respuestas. La confiabilidad fue evaluada al calcular la alfa-Cronbach. La validez de constructo fue evaluada al correlacionar los puntajes del PRSexDQ con el Clinical Global Impresion on Sexual Dysfunction y con la escala de Hamilton para depresión, y finalmente, la sensibilidad fue evaluada con el test de Wilcoxon y el tamaño del efecto estandarizado fue calculado. El PRSexDQ en su validación al español, ha demostrado una excelente factibilidad y una adecuada validez de constructo (3).

## JUSTIFICACIÓN

Las disfunciones sexuales están asociadas con mayor presencia en la población psiquiátrica que padece de esquizofrenia bajo tratamiento antipsicótico, siendo sujetos en su mayoría jóvenes los más comúnmente afectados. Los primeros estudios epidemiológicos mostraban tasas de esquizofrenia igualmente en varones y en mujeres. Sin embargo, los criterios diagnósticos con un concepto más amplio de esquizofrenia, como el índice de esquizofrenia New Haven, reportaron una proporción igual de ambos sexos. No hay duda que la prescripción de medicamentos antipsicóticos resulta imperativa en estos pacientes lo que influye en el aumento de las disfunciones sexuales asociadas. Asimismo, la escasa exploración del área sexual que se realiza por personal médico al paciente esquizofrénico, subestima la presencia de disturbios sexuales. Se ha demostrado que tanto los antipsicóticos típicos o convencionales (haloperidol) como los atípicos (olanzapina) están asociados a dichas alteraciones en un grado u otro, además de ser precipitantes, prevalentes y residuales en los individuos con esquizofrenia y su presencia se ha asociado con disfunción sexual, por lo que se hace importante comparar dichos antipsicóticos para verificar en nuestra población qué grado de alteración sexual produce un antipsicótico de un grupo u otro. Cabe mencionar la escasa información en nuestro país y en la literatura internacional sobre este tópico lo que obliga al médico psiquiatra a investigar más a detalle esta problemática para la ampliación de opciones de solución.

## ***DISEÑO DEL ESTUDIO***

### **Planteamiento del problema (Pregunta de Investigación):**

¿Hay diferencia en el grado de disfunción sexual producido por Olanzapina y Haloperidol en pacientes esquizofrénicos?

### **Objetivo General**

- Comparar el grado de disfunción sexual en pacientes esquizofrénicos que toman Olanzapina y Haloperidol.

### **Objetivo específico:**

- Analizar las características demográficas que pudieran asociarse a la disfunción sexual producida por el uso de antipsicóticos (edad, grado de psicopatología, tiempo y dosis del antipsicótico).

## **Hipótesis:**

Existe mayor grado de disfunción sexual en los pacientes esquizofrénicos tratados con Haloperidol que los tratados con Olanzapina.

## **Metodología**

Tipo de estudio: Observacional, transversal y comparativo.

Población: Pacientes que asisten a los servicios de Consulta Externa y de Urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” (HPFBA) y que se encuentren tomando los antipsicóticos a estudiar.

## **Procedimiento para la obtención de la muestra**

Se obtuvo la muestra no probabilística y consecutiva hasta formar un grupo de 30 pacientes tratados con olanzapina y de 30 tratados con haloperidol, de ambos sexos, con diagnóstico de esquizofrenia y captados a través de los servicios de consulta externa y de urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. Primeramente, se concertó una cita con los pacientes para realizar la entrevista en una sola ocasión. En dicha cita, se les explicaron los objetivos de la investigación, solicitándoles su consentimiento por escrito para participar. En el grupo de pacientes tratados con haloperidol se excluyeron a 4 debido a que no asistieron a la cita programada. Posteriormente, se realizó la entrevista estructurada (DSM-IV TR) para corroborar el diagnóstico de esquizofrenia y una vez establecido se obtuvieron los datos demográficos y un interrogatorio relevante para las variables. Se procedió a la aplicación del BPRS (Escala breve de apreciación psiquiátrica) para evaluar el grado de psicopatología y finalmente, se evaluó el funcionamiento sexual a través del cuestionario de disfunción sexual secundaria al tratamiento con psicofármacos.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con esquizofrenia de acuerdo a DSM-IV-TR.
- Que tomen olanzapina o haloperidol de 6 semanas previas al momento de la aplicación del instrumento.
- Que asistan al servicio de consulta externa y/o de urgencias del HPFBA y quienes acepten participar en el estudio.
- Que posterior al inicio del antipsicótico hayan tenido actividad sexual.
- Mayores de 18 años de edad.
- Que hayan tomado regularmente su medicación en este periodo.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes bajo tratamiento con fármacos antidepresivos, antihipertensivos, antihistamínicos, y algún otro medicamento de uso prolongado que pueda considerarse causante de disfunción sexual.
- Pacientes con abuso de alcohol y otras sustancias dentro de los 6 meses previos.
- Pacientes con antecedentes de comorbilidad psiquiátrica del eje I.
- Pacientes con comorbilidad médica.
- Aquel paciente que a criterio del autor sea incapaz de contestar el instrumento.
- Aquel paciente que haya presentado disfunción sexual previa al uso de antipsicóticos obtenido por anamnesis.

## **Definición de variables**

Variable independiente: Tipo de antipsicótico.

Tipo de variable: Nominal. Se calificará como uso de olanzapina o uso de haloperidol.

Variable dependiente: Funcionamiento sexual.

Tipo de variable: Numérica y continua y se calificará en un puntaje continuo de la escala *PRSexQD* (Cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos) cuya calificación menor es 0 y mayor es 15.

Variables sociodemográficas: Edad, sexo.

Otras variables: tiempo de tratamiento, tipo de antipsicótico, dosis de antipsicótico, frecuencia de la actividad sexual, BPRS.

## **Análisis estadístico:**

Se vaciaron los datos en una hoja de cálculo (Excel) para ser utilizados en éste programa y en SPSS y se obtuvieron frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba t de Student de 2 colas y las variables discretas se analizaron con la prueba  $\chi^2$ . En lo que respecta a la búsqueda de asociaciones, se utilizó la prueba de correlación de Pearson. Para cada una de estas pruebas se calculó la probabilidad estadística fijando el nivel de alfa en 0.05. Posteriormente los datos se expresaron en tablas y gráficas.

## RESULTADOS

### Características demográficas de la muestra:

La muestra total estuvo constituida por 56 sujetos, 11 mujeres y 45 varones (24 y 76%, respectivamente), 8 de ellos (14%) procedían del servicio de Urgencias mientras que los 48 restantes fueron reclutados del Servicio de Consulta Externa del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. Eran solteros el 76% de ellos mientras que el porcentaje de casados y de aquellos que vivían en unión libre fue del 7 y 16%, respectivamente. La mayoría de ellos (83.9%, n=47) padecían esquizofrenia paranoide mientras que 7 de ellos (12.5%) fueron diagnosticados como portadores de esquizofrenia simple. La proporción de sujetos con esquizofrenia indiferenciada y de “otro tipo” fue del 1.7% (n=1), para ambos casos.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos antes mencionados entre el grupo que tomaba haloperidol y aquel manejado con olanzapina (ver Tabla I).

**Tabla I Características Sociodemográficas de la Muestra**

(GH= Haloperidol; GO= Olanzapina)	X <sup>2</sup>	p
<b>Servicio de Procedencia</b>	0.014	0.82
(GH: 4 del Serv de Urgencias. GO: 4 del Serv. De Urgencias. Resto del Servicio de Consulta Externa)		
<b>Sexo</b>	2.01	0.15
(GH: 3 mujeres, 23 hombres; GO 8 mujeres, 22 hombres)		
<b>Estado Civil</b>	1.7	0.41
GH: 22 solteros, 1 casado, 3 en unión libre GO: 21 solteros, 3 casados, 6 en unión libre		
<b>Tipo de Esquizofrenia</b>	2.0	0.56
GH: 22 E. Paranoide, 3 E. Simple, 1 E Indiferenciada GO: 25 E. Paranoide, 4 E. Simple, 1 “otro tipo”		
<b>BPRS</b>	t=.68	0.09
GH: 21.9 +- 17.1 GO: 27.5 +- 11.7		

En cuanto a la edad de la muestra, tuvo una media de 34.9 años con una DE de 8.7. Al comparar la edad de los grupos, el que tomaba haloperidol tenía una media de 33.6 +- 6.7 años y el grupo de olanzapina una media de 36.0 +-19.1 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $t=1.0$ ,  $p=0.30$ ). Tampoco se encontraron diferencias en el grado de psicopatología medida a través del BPRS ( $t=1.68$ ,  $p=0.09$ ).

De los 56 sujetos que constituyeron la muestra, 26 de ellos tomaban haloperidol (46.4%) mientras que los 30 restantes tomaban olanzapina (53.6%). El tiempo promedio (en meses) que tenían tomando haloperidol fue estadísticamente superior al tiempo de toma de olanzapina ( $t=3.3$ ,  $p=0.0016$ ). También hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la dosis del medicamento expresada en equivalentes de clorpromazina (CPZ), (379.1 +-235 vs 226.6 +-121) ( $t=3.8$ ,  $p=0.00031$ ).

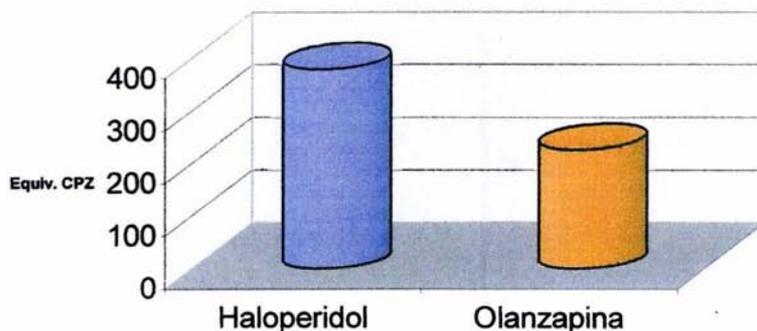
Asimismo, no hubieron diferencias estadísticamente significativas en el grado de psicopatología entre ambos grupos ( $t=1.68$ ,  $p=0.09$ ) (Ver Tabla I).

Nota: Las dosis de los antipsicóticos fueron transformadas a equivalentes de Clorpromazina según la siguiente fórmula: Miligramos/Día de Haloperidol x 50 y Miligramos/Día de Olanzapina x 25 (Woods SW, 2003) (23).

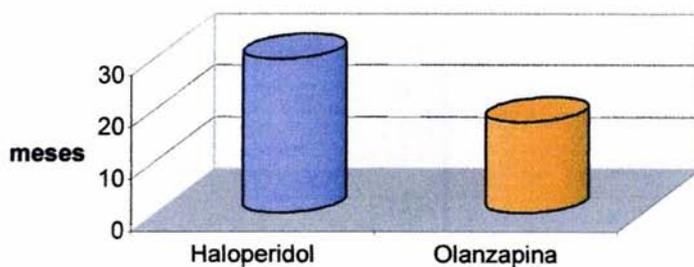
**Tabla II Manejo Farmacológico**

		Media	DE	t	p
Tiempo de Toma	Haloperidol	29.6	19	3.3	0.0016
	Olanzapina	17.5	13.6		
Dosis (Eq CPZ)	Haloperidol	379.1	235	3.8	0.00031
	Olanzapina	226.6	121		
				X <sup>2</sup>	p
Anticolinérgico	Haloperidol	Sí= 4	No=22	4.97	0.025
	Olanzapina	Sí=0	No=30		

### Dosis de Antipsicótico ( $t=3.8$ , $p=0.00031$ )

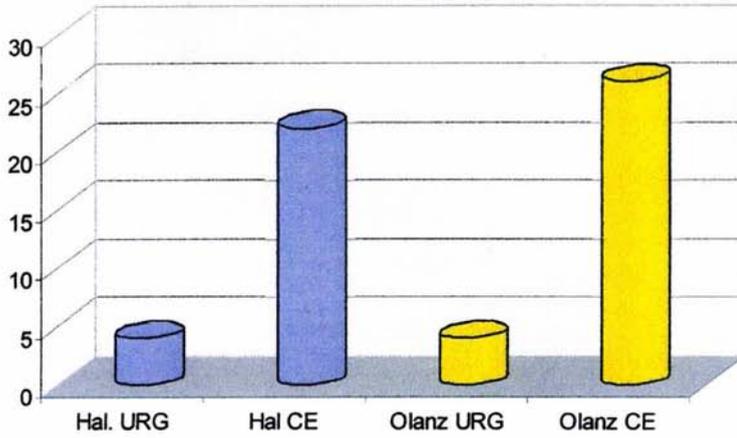


### Tiempo de toma ( $t=3.3$ , $p=0.0016$ )

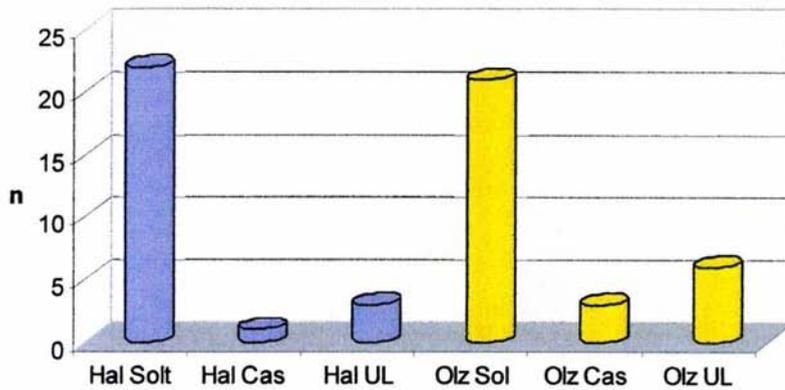


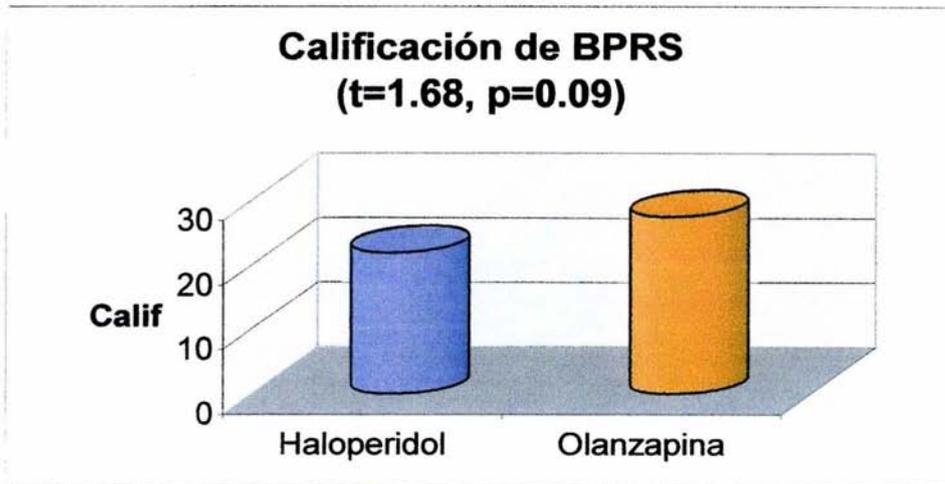
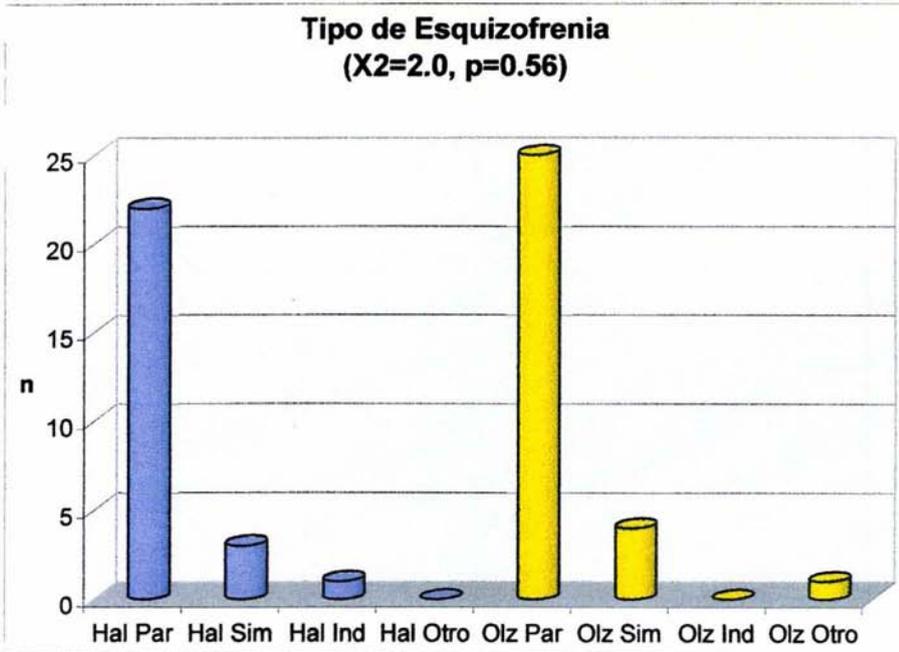
Cabe destacar que 4 de los 26 sujetos (15.3%) bajo tratamiento con haloperidol tomaban anticolinérgico al momento de la entrevista, mientras que ninguno de los sujetos del grupo de olanzapina lo hacía. La diferencia en este parámetro fue estadísticamente significativa ( $X^2=4.97$ ,  $p=0.025$ ). (Tabla II)

**Procedencia**  
( $\chi^2=0.01$ ,  $p=0.82$ )



**Estado Civil**  
( $\chi^2=1.7$ ,  $p=0.41$ )





### **PRSexQD (Cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos):**

La calificación global del cuestionario fue de 7.38 (+- 1.9) en los sujetos que tomaban Haloperidol y de 5.16 (+-1.28) en quienes eran manejados con Olanzapina. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $t=4.5$ ,  $p=0.001$ ).

Al realizar el análisis por ítem, encontramos que los reactivos No. 3 (Líbido disminuida), No. 4 (Retraso en la Eyaculación/Orgasmo) y No. 6 (Alteración Eréctil/Lubricación) fueron los que presentaron diferencias estadísticamente significativas, todos ellos a favor de la Olanzapina (Ver Tabla III).

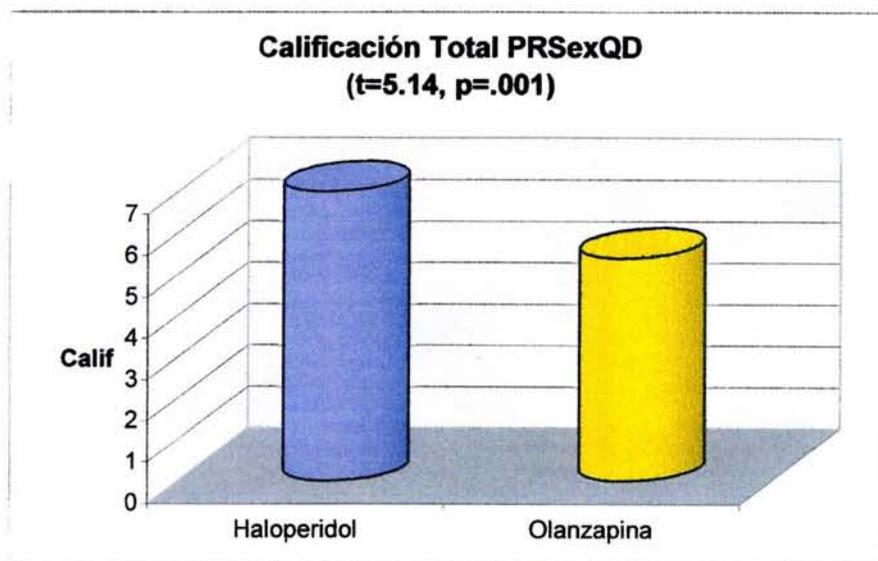
Al preguntar a los pacientes sobre el funcionamiento sexual previo al inicio en la toma del antipsicótico, el 100% de ellos respondió que éste era normal, y todos los sujetos reportaron tomar regularmente el medicamento. Sin embargo, al preguntar sobre la última ocasión en que el sujeto tuvo actividad sexual y calificarla en un rango de 0 a 3 (0=mejor, 3=peor), los sujetos del grupo de Haloperidol tuvieron una calificación media de 0.61 (+-0.75) y los del grupo de Olanzapina de 1 (+-0.78) con una diferencia cercana a la significancia estadística ( $t=1.86$ ,  $p=0.068$ ), a favor de el Haloperidol.

Al agrupar a los sujetos por sexo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la función sexual en hombres y mujeres ( $t=0.79$ ,  $p=0.42$ ). Al aplicar la prueba de Pearson, no se encontró asociación entre la edad y el funcionamiento sexual ( $r=0.046$ ).

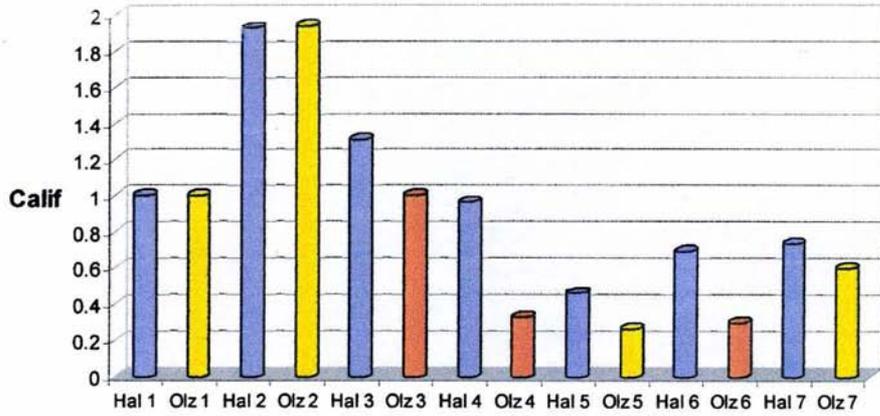
No hubo asociación estadísticamente significativa entre la calificación del BPRS con el grado de disfunción sexual ( $r=0.009$ ,  $p=0.94$ ) ni con la dosis de antipsicótico ( $r=0.09$ ,  $p=0.48$ ). Tampoco se encontró asociación entre la dosis del medicamento y el grado de disfunción sexual ( $r=0.21$ ,  $p=0.11$ ).

**Tabla III Análisis por Ítems**

Reactivo	Haloperidol		Olanzapina		t	p
	Media	DE	Media	DE		
1	1	0	1	0	ND	ND
2	1.96	0.20	1.90	0.31	0.84	0.40
3	1.42	0.70	0.90	0.55	3.17	0.0028
4	1.08	0.56	0.23	0.43	5.0	0.000005
5	0.50	0.65	0.23	0.50	1.34	0.18
6	0.73	0.60	0.27	0.52	2.7	0.009
7	0.69	0.62	0.63	0.72	0.47	0.63
<b>Total</b>	<b>7.385</b>	<b>1.91994</b>	<b>5.1667</b>	<b>1.2888</b>	<b>4.5</b>	<b>0.000028</b>



**Funcionamiento Sexual por Item**  
Items con Significancia Estadística ( $p < 0.05$ )



## DISCUSIÓN

El presente estudio muestra un mejor funcionamiento sexual en los pacientes que toman Olanzapina (un antipsicótico atípico) en comparación con quienes se encuentran bajo tratamiento con haloperidol. Dicha diferencia alcanza la significancia estadística. Los grupos fueron comparables en todos los demás aspectos, incluyendo grado de psicopatología (BPRS) y no hubo diferencias importantes en las variables sociodemográficas estudiadas (sexo, estado civil, tipo de esquizofrenia). Los resultados obtenidos pueden deberse a los efectos anticolinérgicos del haloperidol, ya que pocos pacientes tomaban anticolinérgicos adicionales. Llama la atención que los ítems en que calificaban más bajo los sujetos del grupo de haloperidol eran aquellos relacionados con cuestiones físicas (Retardo en la Eyaculación/Orgasmo, Disminución de Líbido y Alteración en la Erección/Lubricación), mientras que otros ítems (Disfunción Sexual, Comunicación Espontánea, Anorgasmia y Tolerancia a los Cambios en la Relación Sexual) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y tienen más que ver con aspectos cognitivos del funcionamiento sexual (exceptuando la Anorgasmia).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de antipsicótico y la dosis promedio del mismo expresado en equivalentes de clorpromazina. La dosis y el tiempo de toma de haloperidol resultaron mayores lo cual contribuiría a explicar el grado de disfunción sexual observada en la submuestra.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el grado de psicopatología y disfunción sexual y entre el primero y la dosis de antipsicótico. Es de resaltar que la disfunción sexual no se correlacionó de forma significativa con la dosis del antipsicótico a pesar de que las dosis fueron diferentes en ambos grupos y resulta lógico suponer que mayores dosis provocarían más disfunción sexual. Esto se debe probablemente a la susceptibilidad personal y/o al tipo de antipsicótico utilizado. Sin embargo, el presente estudio no está diseñado para evaluar este aspecto en particular.

Dentro de las debilidades del estudio, cabe destacar: 1) la muestra reducida, 2) el carácter retrospectivo del diseño, 3) la ausencia de cegamiento del entrevistador, 4) la carencia de calificaciones basales en lo que respecta a la función sexual y 5) no se cuenta con información acerca de el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que la cronicidad pudiera ser un factor que estuviera determinando las diferencias. Un estudio de tipo prospectivo, ciego y aleatorizado hubiera, por supuesto, disminuido los sesgos previamente mencionados. Otro problema importante es la reducida muestra de pacientes del sexo femenino aunque en los análisis estadísticos no se encuentran diferencias notables en el funcionamiento sexual cuando se contrastan hombres y mujeres.

Es deseable, por lo tanto, la realización de un estudio con mayor rigor metodológico, en una muestra seleccionada prolectivamente y ciega al evaluador. No obstante, y hasta donde sabemos, es el primer estudio de éste tipo que se lleva a cabo en población mexicana, y los datos aquí vertidos pueden ser valiosos como punto de partida para otros estudios más extensos y con un diseño que dé mayor peso a los resultados.

Sin embargo, y debido a la creciente preocupación por la reintegración del paciente esquizofrénico a todos los ámbitos del funcionamiento diario, la información aquí obtenida tiene importancia en vista del gran número de pacientes bajo tratamiento con los antipsicóticos aquí estudiados. El mito de que la función sexual carece de importancia en la esquizofrenia no tiene fundamentos reales y el clínico debe preocuparse cada vez más por aspectos integrales que, en última instancia, tienen como objetivo la reincorporación del paciente a un escenario que va más allá de la simple remisión de los síntomas.

## CONCLUSIONES

- 1) La calificación en el cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos (PRSexQD) fue mayor (peor funcionamiento) en los sujetos esquizofrénicos que tomaban Haloperidol en comparación a aquellos que tomaban Olanzapina. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa.
- 2) El tiempo de toma y la dosis de haloperidol fueron significativamente mayores que en lo referente a Olanzapina.
- 3) La Muestra fue comparable, no existiendo diferencias con significancia estadística en cuanto a sexo, estado civil, edad, servicio de origen, grado de psicopatología y tipo de esquizofrenia que presentaban.
- 4) No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grado de psicopatología y la disfunción sexual ni entre el mismo y la dosis de antipsicótico. Tampoco hubo asociación entre la disfunción sexual y la dosis del antipsicótico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Díaz Martínez J., Rubio Auriol E.** Manejo clínico de la problemática sexual. Programa de actualización continua en Psiquiatría. Asociación Psiquiátrica Mexicana, 1997.
2. **William H. Masters, Virginia E. Johnson.** La sexualidad humana. Ed. Grijalbo, volumen 3, 1995.
3. **Montejo Angel L.** Incidente of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 3).
4. **Montejo Angel L.** Propiedades psicométricas del Cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28(3):141-150
5. **Aizenberg Dov. J** Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *Clin Psychiatry* 62:7, July 2001.
6. **Smith S.M.** Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *British Journal of Psychiatry* (2000), 181; 49-55.
7. **Kaplan Harold I.** Sinopsis de psiquiatría. Ed. Médica panamericana, 8 edición, 2000.
8. **Stahl Stephen M.** The psychopharmacology of sex, part I. Neurotransmitters and the 3 phases of the human sexual response. *J Clin Psychiatry* 62:2, February 2001.
9. **Clayton Anita H.** Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 3).
10. **Stahl Stephen M.** Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Second edition, 2002.

11. **Hummer Martina.** Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:4, April 1999.
12. **Gitlin Michael J.** Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and approaches. *J Clin Psychiatry* 55:9, September 1994.
13. **Compton Michael T.** Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol bulletin: Summer 2001-Vol. 35; 3: 89-108.*
14. **Mitchell James E.** Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 139:5, May 1982.
15. **Ghadirian A. Missagh.** Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1982, vol. 170, No. 8; 463-467.
16. **Compton Michael T.** Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol bulletin: Winter 2002-Vol. 36;1:143-164.*
17. **Benassini Félix O.** Antipsicóticos: pasado, presente y futuro. Programa de actualización continua en Psiquiatría. Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2002.
18. **Kristensen Ellids.** Sexual side effects induced by psychotropic drugs. *Danish Medical Bulletin, Vol 49 No. 4/November 2002.*
19. **Cutler A.J.** Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 28 (2003); 69-82.
20. **Gordon, Maxie MD.** Olanzapine-associated priapism. *J Clin Psychopharmacol, Volume 19 (2). April 1999. 192*
21. Antología de la sexualidad humana.
22. **Macdonald S.** Nithsdale schizophrenia surveys 24; sexual dysfunction. Case control study. *British Journal of Psychiatry (182); 50-56. Jan 2003.*
23. **Woods SW.** Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:663-667.

24. **Asociación Americana de Psiquiatría.** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (DSM-IV TR).

25. **Macchi Ricardo L.** Introducción a la estadística en ciencias de la salud. Ed. Panamericana. 2001.