

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE  
PSICOLOGÍA MÉDICA,  
PSIQUIATRÍA Y SALUD  
MENTAL.**

**FUNCIONAMIENTO SEXUAL Y CALIDAD DE VIDA EN  
PACIENTES ADULTOS CON DEPRESIÓN MAYOR MEDICADOS  
CON ANFEBUTAMONA VS MIRTAZAPINA.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

**DR. ARTURO FERNANDO BERBER RIVERA**

TUTOR TEÓRICO

TUTOR METODOLÓGICO

DR. MARCO A. LÓPEZ BUTRÓN

DR. ANDRÉS BORBÓN MARTÍNEZ

MÉXICO, DF. ENERO DEL 2006.



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.

## ÍNDICE

	Págs.
DEPRESIÓN Y ANTIDEPRESIVOS	
1. Hipótesis monoaminérgica de la depresión.....	1
2. Mirtazapina y Anfebutamona.....	2
DISFUNCIÓN SEXUAL	
1. Epidemiología de la disfunción sexual.....	3
2. Disfunción sexual en pacientes deprimidos.....	4
3. Métodos para valorar la disfunción sexual.....	6
DISFUNCIÓN SEXUAL Y ANTIDEPRESIVOS	
1. Disfunción sexual asociada con antidepresivos.....	7
2. Estudios que no hacen comparación directa entre antidepresivos.....	7
3. Estudios que hacen comparaciones directas entre antidepresivos.....	8
4. Estudios de cambio o adición de medicamentos.....	9
CALIDAD DE VIDA	
1. Calidad de Vida en Salud.....	10
2. Calidad de Vida en Psiquiatría.....	11
3. Evaluación de la Calidad de Vida.....	12
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

# INTRODUCCIÓN

## DEPRESIÓN Y ANTIDEPRESIVOS

### **1. Hipótesis monoaminérgica de la depresión**

Hasta la fecha, se considera que la depresión está causada por el déficit de alguna de las tres monoaminas biógenas: serotonina, noradrenalina y/o dopamina<sup>i,ii,iii,iv</sup>. Se cree que el déficit del neurotransmisor se encuentra en la sinapsis<sup>v</sup>. De ahí que la inhibición de la degradación o de la recaptura de estas aminas restablecería el estado afectivo de la persona que lo padece. No sólo se sabe esto, sino que también se ha podido verificar que dicha disminución en los neurotransmisores producirá una regulación a la alza de los receptores pre y postsinápticos para dichas aminas<sup>vi</sup>.

De los múltiples receptores a serotonina identificados hasta el momento, algunos tienen particular relevancia en la depresión. Los autorreceptores pre y postsinápticos 5HT1A controlan la liberación de serotonina por regulación a la baja de su expresión; sin embargo, otros receptores para serotonina (como el 5HT1D) también tienen estrecha relación con la regulación de la liberación del neurotransmisor a la membrana sináptica. Otros más, como el 5HT3 y el 5HT2A son responsables de los efectos adversos de muchos medicamentos psicotrópicos (como la aparición de ansiedad, náuseas y cefalea)<sup>vii</sup>. Sobra decir que existe una estrecha relación entre las aminas biógenas y que es necesario un equilibrio entre ellas para el adecuado funcionamiento de los sistemas neurotransmisores.

Aunque la noradrenalina no ha sido investigada con la misma extensión como la serotonina dentro de la depresión, existe clara evidencia de la asociación entre la “regulación a la baja” de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y la respuesta clínica a los antidepresivos. Se ha implicado a los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, ya que la activación de éstos produce una disminución de la cantidad de noradrenalina liberada<sup>viii</sup>. Los receptores presinápticos  $\beta_2$ -adrenérgicos también se encuentran en las neuronas serotoninérgicas y regulan la cantidad de serotonina

liberada. A la noradrenalina se le ha implicado en sintomatología depresiva tal como somnolencia, motivación y auto-percepción<sup>ix</sup>.

También se ha especulado sobre el papel que desempeña la dopamina en este trastorno. Dos teorías recientes sobre las relaciones dopamina-depresión sugieren que la vía dopaminérgica mesolímbica podría estar alterada en la depresión y existir hipoactividad de los receptores dopaminérgicos tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2)<sup>x,xi</sup>.

## **2. Mirtazapina y Anfebutamona**

Tanto la mirtazapina como la anfebutamona (o bupropión) constituyen dos de los más recientes esfuerzos de la investigación farmacológica. Desarrollados en el transcurso de la década pasada, no se les incluye en ninguno de los grandes grupos de antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAOs], antidepresivos tricíclicos [ATCs] e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRSs]), debido a que su composición estructural, farmacocinética, farmacodinámica, perfil terapéutico y de efectos adversos son muy diferentes a la de aquéllos, aunque compartan algunas características.

La mirtazapina, es un antagonista de los receptores alfa 2 (lo que incrementa la neurotransmisión mediada por noradrenalina y, en consecuencia, de serotonina), también es un potente antagonista de los receptores 5HT2 y 5HT3 (lo que le da un mejor perfil de tolerabilidad respecto a sus predecesores), y también antagoniza los receptores histamínicos H1 (que es donde residen sus principales efectos adversos reportados: somnolencia y aumento de peso)<sup>xii</sup>. Dada la estimulación noradrenérgica y la desinhibición serotoninérgica, tiene un mecanismo dual que la hace diferente de otros medicamentos. Se le sugiere como antidepresivo útil en depresión asociada a ansiedad, agitación e insomnio, así como en pacientes que no toleran los ISRSs o que, después de observarse mejoría, presentan empeoramiento de síntomas. También se ha reportado buena respuesta en depresión grave y en trastorno de pánico<sup>xiii</sup>.

La anfebutamona es una aminocetona unicíclica similar a la anfetamina en su estructura molecular. No se parece estructuralmente a ningún otro antidepresivo disponible en Estados

Unidos. Se le considera aún un inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina<sup>xiv</sup>. En cuanto a su acción antidepresiva, ha demostrado ser tan eficaz como fluoxetina, amitriptilina e imipramina, aunque con menos efectos sedantes. Se le ha utilizado combinado con otros antidepresivos (cuando estos no demostraban potencia suficiente), encontrando considerable disminución de la sintomatología<sup>xv</sup>. También se le ha utilizado como tratamiento para niños y adultos con déficit de atención e hiperactividad<sup>xvi</sup>, así como en el tratamiento de adicciones y trastornos de la alimentación<sup>xvii</sup>. Ha demostrado también efectividad en el tratamiento de la disfunción sexual secundaria al uso de ISRSs. Dentro de los efectos adversos reportados, se observan inquietud, agitación, náusea, insomnio y convulsiones

## **DISFUNCIÓN SEXUAL**

Según la 4ª edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV), las disfunciones sexuales “se caracterizan por una alteración del deseo sexual, por cambios psicofisiológicos en el ciclo de la respuesta sexual y por la provocación de malestar y problemas interpersonales /.../ comprenden los trastornos 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.”<sup>i</sup> Por su parte, la décima edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales y del Comportamiento (CIE-10) utiliza el término “disfunción sexual” para abarcar las maneras en que un individuo es incapaz de participar en una relación sexual que él o ella desea<sup>ii</sup>.

### **1. Epidemiología de la disfunción sexual**

Las disfunciones sexuales no han sido estudiada extensamente. En un intento por determinar la prevalencia para disfunciones sexuales como se definen en el DSM-III, Nathan (1986) revisó 22 estudios de conducta sexual en la población general, pero concluyó que los problemas metodológicos en los estudios implicaban que sólo se podían hacer estimaciones aproximadas. La prevalencia de deseo sexual inhibido era de 16% para hombres y 35% para mujeres; en los pacientes masculinos la disfunción eréctil se presentaba en el 10% al 20% y la eyaculación precoz en el 35%; por su parte, las dificultades orgásmicas en mujeres tenían una prevalencia de 5-15%<sup>iii</sup>.

Un estudio de 1999 realizado en Estados Unidos mostró que la disfunción sexual en la población general es más prevalente en mujeres (43%) que en hombres (31%)<sup>iv</sup>. Los síntomas de disfunción sexual durante los 12 meses previos podrían ser agrupados en tres categorías. Para mujeres, estos eran el deseo sexual hipoactivo (22% de prevalencia), problemas de excitación (14%), y dolor sexual (17%). Las categorías en hombres fueron: eyaculación precoz (21%), disfunción eréctil (5%) y deseo sexual hipoactivo (5%). En nuestro país, Ugarte y Romano realizaron un estudio que reportó disfunción sexual masculina en 55% de la población masculina mayor de 40 años<sup>v</sup>, pero faltan datos objetivos

al respecto. En general, es posible afirmar que es mayor la prevalencia de disfunción sexual en mujeres que en hombres<sup>vi,vii</sup>.

Muchos factores influyen en la incidencia reportada de disfunción sexual. Primero, el método de entrevista; por ejemplo, en un estudio prospectivo de pacientes externos deprimidos realizado en 1997, la incidencia de disfunción sexual fue de 14% cuando se basaban en el reporte espontáneo de los pacientes, pero del 58% cuando eran interrogados directamente por sus médicos<sup>viii</sup>. Segundo, las expectativas que la gente tiene de su desempeño sexual y su voluntad para discutir problemas de esta índole varía ampliamente entre diferentes culturas<sup>ix</sup>. Finalmente, existen tendencias temporales que pueden ocurrir como reflejo de una mayor preocupación sobre aspectos sexuales y de una mayor disponibilidad de tratamientos médicos, lo que incrementa el número de personas que se perciben como portadores de una disfunción sexual.

## **2. Disfunción sexual en pacientes deprimidos**

La depresión es caracterizada por pérdida de interés, reducción de la energía, baja autoestima e incapacidad para experimentar placer: la irritabilidad y el aislamiento social pueden perjudicar la capacidad de formar y mantener relaciones íntimas. Se puede esperar que esta constelación de síntomas produzca dificultades en las relaciones sexuales, por lo que la depresión ha sido ampliamente asociada con este tipo de problemas<sup>x</sup>. En 132 pacientes con trastornos depresivos, la pérdida de interés sexual (caracterizada por pérdida de la libido o disminución del deseo o potencia sexual) fue reportada por 72% de los pacientes con depresión unipolar, y 77% de los pacientes con depresión bipolar. Por el contrario, la pérdida de deseo sexual puede ser la queja inicial de algunos pacientes, en quienes -sólo después de preguntas dirigidas- se les encuentra sintomatología depresiva. En otros, el deseo sexual hipoactivo precede al inicio de un episodio depresivo<sup>xi</sup>.

Estudios comparativos revelan niveles más altos de disfunción sexual en pacientes deprimidos que en controles no deprimidos. El tipo específico de disfunciones sexuales varía en incidencia, pero el deseo sexual hipoactivo puede ser más común que los trastornos de la excitación y el orgasmo. En un estudio comparativo, los cambios en la libido fueron



significativamente más comunes en pacientes deprimidos que en controles, no así las diferencias en la prevalencia de impotencia, y problemas orgásmicos o eyaculatorios<sup>xii</sup>. El estudio de cohorte prospectivo Zurich muestra que la prevalencia de problemas sexuales en los sujetos deprimidos (incluyendo aquellos con depresión mayor, distimia y depresión breve recurrente) es aproximadamente el doble que en los sujetos control (50% vs 24%). Esta diferencia abarca problemas emocionales, disfunción sexual, y libido disminuida o incrementada. Los datos en este estudio son de un grupo de gente joven (28 a 35 años) y puede no ser aplicable a grupos de más edad<sup>xiii</sup>.

El estudio Zurich también provee datos comparativos de la prevalencia de problemas sexuales en pacientes deprimidos no tratados y en pacientes deprimidos recibiendo tratamiento, ya fueran medicamentos (50% benzodiacepinas, 50% antidepresivos) o psicoterapia. Los problemas sexuales eran más prevalentes en los 78 pacientes deprimidos que recibían tratamiento (62%) que en los 122 que no (45%), y ambos grupos tenían una prevalencia mayor de disfunción sexual que los controles (26%). De cualquier manera, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de cualquier tipo de disfunciones entre pacientes tratados con medicamento (62%) o psicoterapia sola (63%)<sup>xiv</sup>.

La disfunción sexual puede surgir de condiciones físicas (como trastornos circulatorios, que pueden causar disfunción eréctil en hombres) y de factores psicológicos (por ejemplo, relaciones interpersonales insatisfactorias o enfermedad psiquiátrica). Muchos fármacos pueden causar disfunción sexual, incluyendo antihipertensivos<sup>xv</sup>, antipsicóticos<sup>xvi</sup>, y antidepresivos<sup>xvii</sup>. De cualquier manera, puede ser difícil separar los efectos adversos inducidos por medicamentos de las consecuencias de la enfermedad, particularmente en los trastornos psiquiátricos con efectos mayores en las relaciones interpersonales. Hay relativamente poca información científica sobre la incidencia de la disfunción sexual inducida por antidepresivos; esto puede ser importante para la evolución paciente y para favorecer un mejor apego al tratamiento<sup>2</sup>. Específicamente, con relación a los ISRSs, el aumento en los niveles de serotonina que producen estos fármacos, trae como consecuencia la disminución en los niveles de dopamina, con la consecuente producción de disfunción

sexual<sup>xviii,xix</sup>, estableciendo con ello una relación directa entre su farmacodinamia y la disfunción sexual.

### **3. Métodos para valorar la disfunción sexual**

Los estudios que investigan disfunción sexual inducida por tratamiento antidepresivo deben ser especialmente cuidadosos para poder diferenciar entre las variaciones normales de la función sexual, problemas sexuales relacionados con la depresión o ansiedad, y disfunción sexual asociada con el tratamiento antidepresivo. Idealmente, estos estudios deben ser prospectivos, aleatorizados, doble ciego, placebo-control y conducidos en una población con diagnóstico definitivo. Los estudios deben hacer comparaciones directas entre diferentes fármacos, y las dosis rango deben ser equivalentes en eficacia.

La disfunción sexual debe ser valorada usando una escala administrada a todos los pacientes, en vez de basarse en el reporte espontáneo o en preguntas abiertas que pueden ser interpretadas de manera diferente por diferentes pacientes. La escala de valoración debe estar validada y ser confiable, capaz de discriminar entre variaciones normales en una conducta sexual y disfunción sexual, y sensibles al cambio. Una medición basal de la disfunción sexual es necesaria para identificar cambios debidos al medicamento, y los grupos de estudio comparativos deben ser equivalentes de acuerdo al grado de función sexual en la basal. Existen muchos cuestionarios de funcionamiento sexual, pero la mayoría no han sido probados suficientemente y permanecen sin validación<sup>xx</sup>. Algunas de las escalas más conocidas son el Cuestionario de Función Sexual<sup>xxi</sup>, el Cuestionario de Funcionamiento Sexual<sup>xxii</sup>, y la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX). Esta última ha sido validada para comparaciones múltiples, pero no ha sido usada ampliamente

- 
- <sup>i</sup> American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)**. Ed. Masson, 1999.
- <sup>ii</sup> Organización Mundial de la Salud. **CIE-10 Clasificación de Trastornos Mentales y del Comportamiento**. OMS. 1992.
- <sup>iii</sup> Nathan SG. **The epidemiology of the DSM-III psychosexual dysfunctions**. *J Sex & Mar Ther*. 1986;12:267–281.
- <sup>iv</sup> Laumann EO, *et al*. **Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors**. *JAMA*. 1999;281:537–544.
- <sup>v</sup> Ugarte y Romano F, *et al*. **Prevalencia de Disfunción Eréctil en México y Factores de Riesgo Asociados**. (*en prensa*, 2004).
- <sup>vi</sup> Ernst C, *et al*. **The Zurich Study: XXI. Sexual dysfunctions and disturbances in young adults**. *Eur Arch Psych Clin Neurosc*. 1993;243:179–188.
- <sup>vii</sup> Dunn KM, *et al*. **Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population**. *Family Practice*. 1998;15:519–524.
- <sup>viii</sup> Montejo-González AL, *et al*. **SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients**. *J Sex Mar Ther*. 1997;23:176–194.
- <sup>ix</sup> Bhugra D, *et al*. **Sexual dysfunction across cultures**. *Int Rev Psych*. 1993;5:243–252.
- <sup>x</sup> Baldwin DS. **Depression and sexual function**. *J Psychopharmacol*. 1996;10(Suppl. 1):S30–4.
- <sup>xi</sup> Schreiner-Engel P, *et al*. **Lifetime psychopathology in individuals with low sexual desire**. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174:646–51.
- <sup>xii</sup> Mathew RJ, *et al*. **Sexual dysfunctions in depression**. *Arch Sex Behav*. 1982;11:323–5.
- <sup>xiii</sup> Angst J. **Sexual problems in healthy and depressed patients**. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(Suppl 6):S1–3.
- <sup>xiv</sup> Angst J. *vid supra*.
- <sup>xv</sup> Fogari R *et al*. **Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study**. *Am J Hypertens*. 1998;11:1244–7.
- <sup>xvi</sup> Baldwin DS, Birtwistle J. **Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function**. *Prim Care Psychiatry*. 1997;3:115–23.
- <sup>xvii</sup> Goldstein BJ, *et al*. **Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics**. *J Psychopharmacol*. 1998;12(Suppl B):S35–87.
- <sup>xviii</sup> Melis A, *et al*. **Apomorphine-induced penile erection and yawning: site of action in brain**. *Brain Res*. 1987;415: 98.
- <sup>xix</sup> Rosen RC, *et al*. **Effects of SSRIs on sexual function: a critical review**. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:67-85.
- <sup>xx</sup> Davidson JRT. **Sexual dysfunction and antidepressants**. *Depression*. 1995;2:233–40.
- <sup>xxi</sup> Harrison WM, *et al*. **Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study**. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:144–9.
- <sup>xxii</sup> Burke MA, *et al*. **A pilot study of a structured interview addressing sexual function in men with schizophrenia**. *Biol Psychiatry*. 1994;35:32–5.

## **DISFUNCIÓN SEXUAL Y ANTIDEPRESIVOS**

### **1. Disfunción sexual asociada con antidepresivos**

Aunque la alta prevalencia de disfunción sexual en la población general y en pacientes deprimidos puede hacer difícil la evaluación, la disfunción sexual inducida por tratamiento puede ocurrir con ATCs, ISRSs y con IMAOs<sup>i</sup>. Este tipo de efectos, puede ser tan molesto que interfiera en el apego del paciente al tratamiento, llevando inclusive a la interrupción del tratamiento<sup>ii</sup>. Algunos antidepresivos (bupropión, mirtazapina, moclobemida, reboxetina, nefazodona) pueden estar asociados con una incidencia relativamente menor de disfunción sexual<sup>iii,iv</sup>. La mayoría de los datos de estos nuevos fármacos se encuentran en revisiones de ensayos clínicos sobre efectos adversos o en trabajos con voluntarios sanos<sup>v</sup>.

### **2. Estudios que no hacen comparación directa entre antidepresivos**

La prevalencia de disfunción sexual puede no diferir de acuerdo al diagnóstico psiquiátrico<sup>vi,vii</sup>. Un estudio no encontró diferencia significativa entre pacientes sometidos a fármacos o terapia no farmacológica, dentro de un rango de variables de funcionamiento sexual valorados con la Escala de Ajuste Social y la Escala de Valoración de Depresión de Hamilton<sup>viii</sup>. Unos cuantos datos han sido publicados sobre disfunción sexual presentada con ATCs, aunque la anorgasmia fue común en un estudio con clorimipramina en trastorno obsesivo-compulsivo<sup>ix</sup>.

Es ya conocida la disfunción sexual inducida por ISRSs; en la mayoría de los estudios se realiza valoración del funcionamiento sexual de los pacientes. Es difícil interpretar estos hallazgos, debido a que las poblaciones estudiadas incluyen pacientes con una gran variedad de grados de depresión y/o ansiedad, y ningún estudio utiliza la misma metodología en la valoración de la disfunción sexual. Dentro de algunos estudios, la fluoxetina muestra ambivalencia. Por una parte, se ha demostrado con la prevalencia más alta de disfunción sexual inducida por tratamiento, mientras que en otras publicaciones se observaron los valores más bajos: en el primer caso, utilizando interrogatorio directo acerca de eyaculación anormal y, en el segundo, basándose en el reporte espontáneo de los pacientes en relación a problemas orgásmicos<sup>x</sup>.

### **3. Estudios que hacen comparaciones directas entre antidepresivos.**

De igual manera que en el rubro anterior, la metodología varía considerablemente; muchos estudios ni siquiera presentan comparaciones verdaderas, por lo que se hacen difíciles de interpretar, considerando las diferencias existentes en el registro de efectos adversos, los posibles sesgos en los reportes, y los datos inadecuados acerca de la dosis y el número de pacientes involucrados<sup>xi,xii</sup>.

Algunos estudios comparativos entre ISRSs no han encontrado diferencias significativas entre los fármacos<sup>Error! Marcador no definido..xiii,xiv</sup>, pero un estudio de Nemeroff (1995) reporta más disfunción sexual con sertralina que con fluvoxamina<sup>xv</sup>. En una revisión realizada por Rosen, existen datos limitados para sugerir que la paroxetina pueda estar asociada con un incremento en la proporción de dificultades sexuales. Las posibles explicaciones para esta asociación incluyen una mayor selectividad para la recaptura de serotonina relacionada con la recaptura de dopamina para paroxetina, incremento del bloqueo del receptor colinérgico, y el descubrimiento reciente de que la paroxetina es un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa<sup>xvi</sup>.

Clayton y Croft reportaron un estudio con adultos (1763 hombres y 4534 mujeres) medicados con diversos antidepresivos. Encontró que el bupropión de liberación inmediata y el de liberación sostenida, así como la mirtazapina presentaban el menor riesgo para desarrollar disfunción sexual (22%, 25% y 28%, respectivamente). Mientras que el riesgo de presentarla con ISRS o venlafaxina era de 4 a 6 veces mayor; aunque en el estudio citado, no se utilizó placebo ni se ajustaron dosis equivalentes<sup>xvii</sup>.

Un estudio comparativo entre moclobemina contra doxepina, sugiere que la moclobemida se encuentra relativamente libre de efectos adversos en la función sexual<sup>xviii</sup>. En otro estudio comparativo entre reboxetina, fluoxetina y placebo con 450 pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, durante 8 semanas, donde se realizaron

mediciones en basal, a las 4 y 8 semanas se encontró que la reboxetina es similar a placebo y mejor que fluoxetina en la incidencia de disfunción sexual inducida<sup>xix</sup>.

#### **4. Estudios de cambio o adición de medicamentos**

Algunos estudios han investigado si la disfunción sexual inducida por ISRSs pudiera resolver por adición de, o cambio a un antidepresivo diferente. Por ejemplo, una revisión retrospectiva de 16 pacientes que se quejaban de disfunción sexual durante el tratamiento con ISRSs encontró que 11 calificaban su función sexual como mejor o mucho mejor cuando se agregaba bupiriona al régimen de tratamiento<sup>xx</sup>.

La mirtazapina puede ser una alternativa útil en pacientes deprimidos que desarrollaron disfunción sexual con ISRS. En un estudio de 19 pacientes con disfunción sexual asociada con ISRS que cambiaron a mirtazapina durante 6 semanas, 58% regresaron a su función sexual previa y 11% reportó mejoría en su funcionamiento sexual; y todos los pacientes conservaron la respuesta antidepresiva previa<sup>xxi</sup>. En otro estudio de 20 pacientes con disfunción sexual asociada con ISRS que cambiaron a mirtazapina, la función sexual mejoró en 9 de 12 pacientes (75%) que completaron al menos 6 semanas de tratamiento<sup>xxii</sup>. Un tercer estudio en 11 pacientes que interrumpieron ISRS debido a problemas sexuales encontró que el tratamiento con mirtazapina no resultaba en re-emergencia de la disfunción sexual<sup>xxiii</sup>. Estas observaciones son apoyadas por los hallazgos recientes en un grupo de 25 pacientes externos deprimidos, indicando que el tratamiento con mirtazapina había tenido efectos benéficos en la función sexual<sup>xxiv</sup>.

Los datos más amplios son para el bupropión. Clayton y cols. estudiaron durante 8 semanas a 11 pacientes con disfunción sexual asociada a ISRS; realizando adición de bupropión al fármaco previo y, posteriormente, dejando el bupropión como monoterapia. Del 55% de pacientes que completaron el estudio, no observaron diferencias significativas en los puntajes para depresión pero sí mejoría significativa para la disfunción sexual desde la segunda semana de tratamiento<sup>xxv</sup>. La misma autora, comparó bupropión contra placebo, como terapia de sustitución para pacientes con características similares (disfunción sexual

asociada con ISRS) en período idéntico de tiempo. Aunque la muestra fue pequeña (11 pacientes), encontraron resultados muy similares y, en esta ocasión, con superioridad sobre placebo en las puntuaciones de deseo y frecuencia de actividad sexual según el Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual (CSFQ)<sup>xxvi</sup>. Otra investigación comprobó mejoría en cuanto a la disfunción sexual en 31 de 47 pacientes (66%) previamente tratados con ISRS, pero 7 (15%) interrumpieron el bupropión por ansiedad y temblor<sup>xxvii</sup>. En otro estudio, el cambio a bupropión mejoró la función sexual en 24 de 28 hombres que habían experimentado disfunción sexual durante el tratamiento con ATCs o IMAOs<sup>xxviii</sup>. Efectos similares se han reportado en 31 pacientes (hombres y mujeres) que desarrollaron anorgasmia u orgasmo retardado mientras tomaban fluoxetina: después de cambiar a bupropión por 8 semanas, la disfunción orgásmica resolvió completa o parcialmente en 29 pacientes (94%), y la libido había mejorado en 25 (81%)<sup>xxix</sup>. De cualquier manera, no todos los datos con bupropión son consistentes: una revisión retrospectiva en 27 pacientes encontró que la disfunción sexual ocurría en 11 pacientes (44%) cuando habían recibido la combinación de bupropión-ISRS, una diferencia no significativa respecto de cuando habían tomado cualquier agente solo<sup>xxx</sup>. Todos estos estudios fueron de diseño abierto, ninguno tuvo diseño placebo-control o doble ciego, o valoración en la basal, todos tenían menos de 40 pacientes, y sólo uno usó una escala validada para medir la disfunción sexual<sup>xxxi</sup>. Los resultados, por lo tanto, necesitan ser replicados en estudios clínicos controlados.

- 
- <sup>i</sup> Lane RM. **A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction: incidence, possible aetiology and implications for management.** *J Psychopharmacol.* 1997;11:72–82.
- <sup>ii</sup> Gelenberg, A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
- <sup>iii</sup> Baldwin DS, *et al.* **Effects of antidepressant drugs on sexual function.** *Int J Psychiatr Clin Pract.* 1997;1:47–58.
- <sup>iv</sup> Mir S, *et al.* **Sexual adverse events with new antidepressants.** *Psychiatr Bull.* 1998;22:438–41.
- <sup>v</sup> Gelenberg A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
- <sup>vi</sup> Ashton AK, *et al.* **Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large scale retrospective study of 596 outpatients.** *J Sex Marital Ther.* 1997;23:165–76.
- <sup>vii</sup> Balon R, *et al.* **Sexual dysfunction during antidepressant treatment.** *J Clin Psychiatry.* 1993;54: 209–12.
- <sup>viii</sup> Karp JF, *et al.* **Imipramine and sexual dysfunction during the long term treatment of recurrent depression.** *Neuropsychopharmacology.* 1994;11:21–7.
- <sup>ix</sup> Monteiro WO, *et al.* **Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial.** *Br J Psychiatry.* 1987;151:107–12.
- <sup>x</sup> Zajecka J, *et al.* **The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 1991;52:66–8.
- <sup>xi</sup> Preskorn SH. **Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine.** *J Clin Psychiatry.* 1995;56(Suppl 6):S12–21.
- <sup>xii</sup> Grimsley SR, *et al.* **Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors.** *Clin Pharm.* 1992;11:930–57.
- <sup>xiii</sup> Modell JG, *et al.* **Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline.** *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:476–87.
- <sup>xiv</sup> Kiev A, *et al.* **A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients.** *J Clin Psychiatry.* 1997;58:146–52.
- <sup>xv</sup> Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J *et al.* **Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients.** *Depression.* 1995;3:163–9.
- <sup>xvi</sup> Rosen R, *et al.* **Effects of SSRI on Sexual Function: A Critical Review.** *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(1):67-85.
- <sup>xvii</sup> Clayton AH, *et al.* **Prevalence of Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressants.** *J Clin Psychiatry.* 2002;63:357-366.
- <sup>xviii</sup> Philipp M, *et al.* **A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;7:123–32.
- <sup>xix</sup> Clayton AH, *et al.* **Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder.** *International Clinical Psychopharmacology.* 2003;18(3):151-156.
- <sup>xx</sup> Norden MJ. **Buspiron treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors.** *Depression* 1994;2:109–12.
- <sup>xxi</sup> Gelenberg A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
- <sup>xxii</sup> Gelenberg AJ, *et al.* **Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction.** *Biol Psychiatry.* 1998;43:104S



- 
- <sup>xxiii</sup> Koutouvidis N, *et al.* **The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14:253–5
- <sup>xxiv</sup> Boyarsky BK, *et al.* **Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine.** *Depression Anxiety.* 1999;9:175–9.
- <sup>xxv</sup> Clayton AH, *et al.* **Substitution of an SSRI With Bupropion Sustained Release Following SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2001;62:185-190.
- <sup>xxvi</sup> Clayton AH, *et al.* **A Placebo-Controlled Trial of Bupropion SR as an Antidote for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2004;65:62-67.
- <sup>xxvii</sup> Ashton AK, *et al.* **Bupropion as an antidote for serotonin reuptake-induced sexual dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 1998;59:112–5.
- <sup>xxviii</sup> Gardner EA, *et al.* **Bupropion: an antidepressant without sexual pathophysiological action.** *J Clin Psychopharmacol.* 1985;15:24–9.
- <sup>xxix</sup> Walker PW, *et al.* **Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion.** *J Clin Psychiatry.* 1993;54:459–65.
- <sup>xxx</sup> Bodkin JA, *et al.* **Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy.** *J Clin Psychiatry.* 1997;58:137-45.
- <sup>xxxi</sup> Gelenberg, A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.

## **CALIDAD DE VIDA**

### **1. Calidad de vida en Salud**

La calidad de vida ha sido tema de investigación médica por más de 40 años y muchas autoridades ahora le consideran como una medida clave en los ensayos clínicos. De cualquier manera, el concepto permanece en controversia. Un problema mayor para todos los investigadores en el campo es la falta de una definición global del término calidad de vida. En el concepto de salud y calidad de vida de la OMS, ésta última es definida como "una percepción individual de la posición en la vida en el contexto de la cultura y el sistema de valores en los cuales vive y en relación a sus objetivos, expectativas y estándares y preocupaciones. Es un concepto de amplio rango afectado de forma compleja por la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales y las relaciones con el ambiente de la persona."<sup>i</sup> Mientras que esta definición permite combinar elementos y valores no sistemáticamente, algunas propuestas más recientes se enfocan en modelos de evolución que deben ser comprobables empíricamente y relevantes clínicamente<sup>ii</sup>.

En un acercamiento desde el marco de la salud, Aaronson definió calidad de vida como “un constructo multidimensional compuesto al menos por /.../ el estado funcional, síntomas relacionados a la enfermedad y al tratamiento, funcionamiento psicológico y funcionamiento social.”<sup>iii</sup> De cualquier manera, no es claro si la introducción de la calidad de vida en relación con la salud ha incrementado la capacidad para determinar qué incluir y qué dejar fuera, pues no parece ser que se pueda dividir calidad de vida en sus componentes relacionados con salud de los no relacionados con ella.

La vaguedad científica del concepto de calidad de vida se refleja en la variedad de modalidades de medición, incluyendo entrevistas abiertas/estructuradas/cara a cara, entrevistas telefónicas, reporte indirecto y autorreporte, y la disponibilidad de gran cantidad de cuestionarios genéricos y específicos para enfermedad.

## **2. Calidad de vida en Psiquiatría**

A principios de los ochentas, la Psiquiatría se colocó frente a aspectos de calidad de vida en investigación sobre pacientes con enfermedades mentales crónicas que vivieran en la comunidad<sup>iv,v</sup>. Sin embargo, el interés en la materia decayó y reapareció hasta una década después. Los reportes sobre bienestar subjetivo tienden simplemente a reflejar estados psicológicos alterados, como lo demostraron Katschnig<sup>vi</sup> y Atkinson<sup>vii</sup> para pacientes deprimidos. Además, los reportes sobre el funcionamiento en roles sociales y sobre condiciones de vida materiales y sociales puede encontrarse distorsionado por diversas razones, descritas por los autores como “falacias psicopatológicas”. Existen al menos tres de estas falacias que pueden distorsionar tanto la percepción de la calidad de vida del paciente psiquiátrico y la comunicación de esta percepción a los demás; la “falacia afectiva”, la “falacia cognitiva” y la “falacia de distorsión de la realidad”. La más importante de estas tres es la afectiva; que influirá de manera importante en el juicio que el paciente pueda elaborar sobre su bienestar y sus condiciones de vida. Todo ello despierta en la investigación la necesidad de considerar evaluaciones del paciente, pero también de personas externas que puedan proporcionar información complementaria a la obtenida directamente<sup>viii</sup>.

### **3. Evaluación de la Calidad de Vida**

Un aspecto teórico que surge en el campo de la salud mental es el hecho de que la mayoría de los instrumentos que valoran la calidad de vida utilizados en pacientes médicos consideran la funcionalidad y la satisfacción con diferentes dominios de la vida, tales como el trabajo, el placer, y el funcionamiento sexual; muchos también consideran factores emocionales, como la depresión y la ansiedad. Y, ante ello, surge la necesidad de instrumentos que valoren a la persona dentro de determinadas circunstancias (incluyendo su propia enfermedad) y contemplen los síntomas de su padecimiento y la evolución del mismo, asumiendo que la posibilidad de respuesta terapéutica puede modificar la “objetividad” y la “subjetividad” de la evaluación que el paciente haga de sus condiciones. Dos ejemplos de lo anterior son la Escala de Calidad de Vida (QLS), utilizada recientemente en los estudios clínicos con antipsicóticos atípicos; otro ejemplo es la Escala de Calidad de Vida en Depresión (QLDS), desarrollada por Hunt y McKenna, que incluye varios síntomas depresivos<sup>ix</sup>.

- 
- <sup>i</sup> Bowling, A. **Measuring Health: A Review of Quality of Life Measurement Scales.** Buckingham: *Open University Press*, 1997.
- <sup>ii</sup> Koller M, Lorenz W. **Quality of life: a deconstruction for clinicians.** *J R Soc Med.* 2002;1995:481.
- <sup>iii</sup> Aaronson, N. K. **Quality of life: what is it? How should it be measured?** *Oncology (Huntingt).* 1988;2:69.
- <sup>iv</sup> Malm U, *et al.* **Evaluation of the quality of life of the schizophrenic outpatient: a checklist.** *Schiz Bull.* 1981;7:477-487.
- <sup>v</sup> Lehman AF, *et al.* **Chronic mental patients: the quality of life issue.** *Am J Psychiatry.* 1982;139:1271-1276.
- <sup>vi</sup> Katschnig H, *et al.* **Depression-specific quality of life scales are flawed.** *American Psychiatric Association Annual Meeting*, May 4-9 1996, New York. New Research Abstracts: 160.
- <sup>vii</sup> Atkinson M, *et al.* **Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology.** *Am J Psychiatry.* 1997;105:99-105.
- <sup>viii</sup> **Katschnig H.** **How useful is the concept of quality of life in psychiatry?** *Current Opinion in Psychiatry.* 1997;5:337-345.
- <sup>ix</sup> Hunt SM, McKenna SP. **The QLDS: a scale for measurement of quality of life in depression.** *Health Policy.* 1992;22:307-319.

# **METODOLOGÍA**

## **1. Diseño**

El presente es un estudio comparativo, abierto, experimental, prospectivo y longitudinal.

## **2. Objetivos**

### Objetivo General

Determinar la asociación entre función sexual y calidad de vida en pacientes deprimidos medicados con anfebutamona y mirtazapina.

### Objetivo Secundario

Determinar si existe diferencia en el funcionamiento sexual y calidad de vida entre pacientes deprimidos tratados con anfebutamona y mirtazapina.

## **3. Hipótesis**

Existe una asociación positiva entre las puntuaciones de las escalas de calidad de vida y funcionamiento sexual. Dichas asociaciones serán mayores para mirtazapina que para anfebutamona.

#### **4. Variables**

- 4.1. Independiente: Mirtazapina y Anfebutamona.
- 4.2. Dependientes: Calidad de Vida, Funcionamiento sexual.

#### **5. Pacientes**

##### 5.1. Criterios de selección

###### 5.1.1. Criterios de inclusión.

- a. Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 54 años de edad, que acudieran a los servicios Preconsulta o Urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.
- b. Que tuvieran diagnóstico clínico de depresión, según criterios del DSM-IV-TR.
- c. Que no hubieran utilizado medicamentos antidepresivos 15 días antes del inicio del estudio.
- d. Que tuvieran un puntaje mayor a 17 en la Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems.

###### 5.1.2. Criterios de exclusión

- a. Pacientes en quienes estuviera contraindicado el uso de anfebutamona o mirtazapina.
- b. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a mirtazapina o anfebutamona.
- c. Pacientes con antecedente de disfunción sexual.
- d. Pacientes que, durante el interrogatorio dirigido, refirieran antecedentes médicos que pudieran producir disfunción sexual o estar medicados con fármacos relacionados con disfunción sexual (ver Tabla 1).
- e. Pacientes que se negaran a participar en el estudio y/o a firmar el consentimiento informado.

###### 5.1.3. Criterios de eliminación.

- a. Incumplimiento al tratamiento asignado.
- b. Salida voluntaria del estudio.
- c. Que existiera alguna indicación para discontinuación del fármaco.
- d. Falta de respuesta a los fármacos.

e. Retiro del consentimiento informado.



**Tabla 1:**  
**Antecedentes médicos que pueden producir disfunción sexual y**  
**fármacos relacionados con disfunción sexual**

<p>* Enfermedades Vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aterosclerosis</li> <li>- Enfermedad vascular periférica</li> <li>- Infarto al miocardio</li> <li>- Hipertensión arterial</li> <li>- Resultante de radioterapia</li> <li>- Relacionada con tratamiento para cáncer prostático</li> <li>- Trauma vascular y nervioso</li> <li>- Medicamentos relacionados con el tratamiento de enfermedad vascular</li> </ul>	<p>* Condiciones endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertiroidismo</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Hipogonadismo</li> </ul> <hr/> <p>* Condiciones peneanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Peyronie</li> <li>- Epispadias</li> <li>- Priapismo</li> </ul> <hr/> <p>* Estados nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desnutrición</li> <li>- Deficiencia de Zinc</li> </ul>	<p>* Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidepresivos</li> <li>- Antipsicóticos</li> <li>- Antihipertensivos</li> <li>- Antiulcerosos</li> <li>- Inhibidores de la 5-alfa reductasa</li> <li>- Hipocolesterolemiantes</li> </ul>
<p>* Enfermedades Sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Escleroderma</li> <li>- Falla renal</li> <li>- Cirrosis hepática</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hipertensión arterial</li> </ul>	<p>* Enfermedades hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de células falciformes</li> <li>- Leucemia</li> </ul>	
<p>* Enfermedad neurogénica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia</li> <li>- Enfermedad vascular cerebral</li> <li>- Esclerosis múltiple</li> <li>- Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>- Enfermedad de Alzheimer</li> <li>- Traumatismo craneoencefálico</li> </ul>	<p>* Procedimientos quirúrgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención cerebral o medular</li> <li>- Disección de nódulos linfáticos retroperitoneales o pélvicos</li> <li>- Bypass aortoiliaco o aortofemoral</li> </ul>	
<p>* Enfermedades respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>- Apnea del sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostatectomía parcial o total</li> <li>- Proctocolectomía</li> <li>- Cistectomía</li> </ul>	

## 6. Instrumentos Utilizados (se incluye una copia de los mismos en el Anexo)

- a. Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems (HDRS)<sup>i,ii</sup>. Se trata de un instrumento heteroaplicado que evalúa la gravedad del cuadro depresivo. El marco de referencia temporal es el momento de la entrevista excepto para algunos ítems (el de sueño explora los 2 días previos). La puntuación global se obtiene sumando las de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son: 0-7: no depresión; 8-12: depresión menor; 13-17: menos que depresión menor; 18-29: depresión mayor; 30-52: más que depresión mayor.
- b. Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX)<sup>i>Error! Marcador no definido.</sup>. Es un instrumento autoaplicado, que consta de 5 ítems (deseo-impulso, excitación, lubricación vaginal/erección, capacidad para alcanzar el orgasmo, satisfacción-placer en el orgasmo). Permite evaluar la intensidad de la disfunción sexual. El marco de referencia temporal es la semana previa. La puntuación puede oscilar entre 6 y 30; no existen puntos de corte, sólo se considera que a mayor puntuación, mayor disfunción sexual.
- c. Escala de Impresión Clínica Global (CGI)<sup>iii</sup>. Aunque existe una versión autoaplicada, la utilizada aquí es la heteroaplicada, que consta de dos ítems. El primero (CGI-SI), valora la gravedad, con un puntaje de 1 a 7 (de menor a mayor gravedad); el segundo ítem (CGI-GI), valora la mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas con un puntaje igual al otro ítem. Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.
- d. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)<sup>i>Error! Marcador no definido.,iv</sup>. Constituye una escala heteroaplicada de un solo ítem, que evalúa el funcionamiento general de los enfermos psiquiátricos a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. Proporciona una puntuación única sobre la actividad del paciente; esta puntuación oscila entre 100 (actividad satisfactoria) y 1 (expectativas manifiestas de muerte). Esta puntuación

también es conocida como GAF (por las siglas en inglés, correspondientes a Global Assessment Function). El marco de referencia temporal es el momento actual.

e. Escala de Calidad de Vida para la Depresión (QLDS)<sup>v,vi</sup>. Es un instrumento autoaplicado que evalúa la calidad de vida en los pacientes con depresión. Consta de 34 ítems que proporcionan una puntuación global que oscila entre 0 y 34. El marco de referencia temporal es el momento actual. No existen puntos de corte. A mayor puntuación, peor calidad de vida.

f. Escala de Efectos Secundarios (UKU)<sup>vii</sup>. Es una escala heteroaplicada que valora los efectos secundarios producidos por psicofármacos. Consta de 56 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes (efectos psíquicos, efectos neurológicos, efectos autonómicos y otros efectos) y evalúan el grado en que están presentes diferentes signos y síntomas, así como su relación causal con la medicación. Adicionalmente, evalúa la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de medicación. No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mayor gravedad.

## **7. Procedimiento**

### FASE I: Detección de la muestra

Para la detección de los pacientes, se identificaron (entre julio y septiembre del 2004) aquellos que presentaran diagnóstico clínico de Depresión Mayor en los servicios de Preconsulta y Urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, S.S.A. Una vez identificados, se les realizó una entrevista breve para explicarles la intención y el procedimiento del estudio, a fin de que decidieran su participación en él.

## FASE II: Selección de la muestra y obtención de basal para Instrumentos

Una vez decidida la participación, se les aplicó la Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems. Aquellos pacientes que obtuvieran una puntuación de 18 ó mayor, fueron incluidos en el estudio e, inmediatamente, se les aplicó la batería de instrumentos antes mencionados.

## FASE III: Asignación a grupo de tratamiento

Se realizó asignación por cuotas a cada uno de los grupos de tratamiento farmacológico. A los pacientes asignados a mirtazapina, se les indicó una dosis inicial de 15 miligramos al día (una tableta por la noche, antes de dormir). A los pacientes asignados a anfebutamona, se les indicó una dosis inicial de 150 miligramos al día (una tableta por la mañana).

## FASE IV: Evaluaciones subsecuentes

Se realizaron evaluaciones a los 7, 14, 28 y 56 días después de haber iniciado el medicamento. Las dosis se modificaron de acuerdo al criterio del investigador (considerando la evolución clínica y efectos adversos de los fármacos).

## FASE V: Análisis Estadístico

Los datos arrojados por el estudio, se analizaron mediante medidas de tendencia central (media y desviación estándar) y prueba de  $t$  pareada para la comparación de las mediciones que arrojaran las variables numéricas continuas. Para el análisis multivariado, se utilizó ANOVA. Para las variables discretas, se construyeron tablas de frecuencia observada y se analizaron mediante chi cuadrada, contra las frecuencias esperadas. Para el análisis de asociación entre pruebas y grupos se realizó una correlación parcial de coeficientes de Pearson. Para cada una de las pruebas estadísticas utilizadas se calculó la probabilidad ( $p$ ). El valor de  $\alpha$  fue fijado en 0.05. Para la realización del análisis, se hizo uso de la versión 10.0.1 del programa SPSS para Windows.

# **RESULTADOS**

## **1. Muestra**

Se obtuvo una población de 15 pacientes para cada uno de los grupos. Se asignaron alternadamente a cada grupo. Los pacientes fueron reclutados de los servicios de Preconsulta o Urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.

Durante el estudio se presentaron 7 deserciones (3 en el grupo de anfebutamona y 4 en el grupo de mirtazapina), por lo que la muestra final estuvo conformada por 23 sujetos. Cinco sujetos abandonaron el estudio sin notificar que lo harían y no fue posible localizarles para conocer el motivo de su abandono. Uno de los pacientes tratados con anfebutamona, suspendió el estudio por efectos adversos del fármaco a los 14 días de iniciado, mientras que a uno de los medicados con mirtazapina fue necesario cambiarle la medicación por falta de respuesta terapéutica; el reporte de las deserciones se presenta en la Tabla 2. De los 23 pacientes que conformaron la muestra final, 14 eran mujeres y 9 hombres, de 19 a 50 años con un promedio de edad de  $33.34 \pm 8.88$ ; 17 pacientes se declararon con pareja sexual al momento de iniciar el estudio; con una escolaridad media de  $9.61 \pm 2.77$  años, y un tiempo de evolución de  $19.91 \pm 10.54$  semanas. La distribución por grupos, se describe en la Tabla 3.

**Tabla 2:**

**Pacientes que abandonaron el estudio**

<b><i>Razón</i></b>	<b>Anfebutamona (n = 3)</b>	<b>Mirtazapina (n = 4)</b>
<b>Salida voluntaria</b>	2	3
<b>Debido a efectos adversos</b>	1	0
<b>Falta de respuesta terapéutica</b>	0	1

**Tabla 3:**  
**Descripción de la muestra según el medicamento recibido**  
**(análisis realizado con  $\chi^2$ )**

	Anfebutamona	Mirtazapina	Estadístico	p
<b>n</b>	12	11		
<b>Género</b>				
<b>Femenino</b>	6	8	$\chi^2 = 1.24$	0.26
<b>Masculino</b>	6	3		
<b>Edad (años)</b>	36.92 $\pm$ 8.76	29.45 $\pm$ 7.54	$t = 7.1$	0.03
<b>Pareja sexual actual</b>	9	8	$\chi^2 = 0.01$	0.90
<b>Escolaridad (años)</b>	10.18 $\pm$ 2.75	9.08 $\pm$ 2.81	$t = 1.04$	0.3
<b>Tiempo evolución depresión (semanas)</b>	18.67 $\pm$ 9.32	21.27 $\pm$ 12.04	$t = 0.02$	0.9

Como se puede observar en la tabla anterior, los grupos tuvieron una distribución similar y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los mismos ( $p > 0.05$ ), salvo en la edad ( $p = 0.03$ ).

Con la finalidad de que ambos grupos estuvieran en condición de ser evaluados comparativamente, se aplicó  $t$  de Student a los puntajes basales obtenidos en la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) y en la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4:**  
**Comparación de las medias obtenidas en HDRS y ASEX por grupo de medicamentos**  
**(análisis realizado con prueba  $t$  de Student para muestras independientes)**

Instrumento/Medicamento	Anfebutamona	Mirtazapina	t	p
HDRS	25.5 $\pm$ 5.51	31.45 $\pm$ 8.86	-1.95	0.06
ASEX	20.25 $\pm$ 3.13	21.09 $\pm$ 3.30	-0.62	0.53

## **2. Resultados con anfebutamona**

Se realizó prueba de *t* de student para determinar si había diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes obtenidos de cada uno de los instrumentos utilizados. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Puntajes obtenidos en los instrumentos utilizados en el grupo de pacientes que recibieron anfebutamona.**

**(análisis realizado con *t* de Student para muestras independientes)**

Instrumento	Basal	DE	Final	DE	Cambio	DE	t	p
<b>ASEX</b>	20.25	3.14	12.67	3.17	-7.58	2.43	10.81	<0.001
<b>HDRS</b>	25.50	5.52	14.33	4.66	-11.17	2.29	16.89	<0.001
<b>QLDS</b>	22.00	4.18	14.33	3.14	-7.67	2.27	11.70	<0.001
<b>CGI-SI</b>	4.58	0.67	3.67	0.49	-0.92	0.51	6.16	<0.001
<b>CGI-GI</b>	4	0	1.92	0.29	-2.08	0.29	25.00	<0.001
<b>GAF</b>	63.33	5.37	74.17	6.11	10.83	2.89	-13.00	<0.001

En los pacientes que recibieron anfebutamona y que concluyeron el estudio se observó mejoría en todos los parámetros evaluados. Respecto al funcionamiento sexual, valorado con la ASEX, presentaron una media en el puntaje basal de 20.25±3.1 y una final de 12.67±3.17; con lo que la diferencia observada fue de 7.58±2.43 ( $t=10.81$ ;  $p<0.001$ ). Respecto a la depresión, evaluada mediante la HDRS, se observó disminución entre la medición basal y la final (25.50±5.52 vs 14.33 ±4.66; cambio -11.17±2.29;  $t=16.89$ ;  $p<0.001$ ). La calidad de vida de los pacientes tratados con este medicamento mejoró, según lo observado en los resultados de la QLDS, la cual presentó una media basal de 22.00±4.18 y una final de 14.33±3.14 (diferencia de -7.67±2.27;  $t=11.70$ ;  $p<0.001$ ). En los dos ítems de la CGI también se observó disminución de la media de puntaje. El primero, CGI-SI (que valora la gravedad) tuvo una disminución de 0.92±0.51 puntos respecto a la basal (4.58±0.67 vs 3.67±0.49;  $t=6.16$ ;  $p<0.001$ ); mientras que el ítem que valora mejoría pasó de 4 a 1.92±0.29 (diferencia de 2.08±0.29;  $t=25$ ;  $p<0.001$ ). Finalmente, el funcionamiento global (evaluado con la EEAG) demostró beneficiarse de la intervención terapéutica entre la valoración basal y la final, incrementándose en 10.83±2.89 puntos (63.33±5.37 vs 74.17±6.11;  $t=13.00$ ;  $p<0.001$ ).

### **3. Resultados con mirtazapina**

En todas las evaluaciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes basales y los finales de las escalas aplicadas; nuevamente se aplicó la prueba *t* de student para evaluar estadísticamente dichas diferencias. Los resultados se muestran en conjunto en la Tabla 6.

**Tabla 6. Puntajes obtenidos en los instrumentos utilizados en el grupo de pacientes que recibieron mirtazapina.**

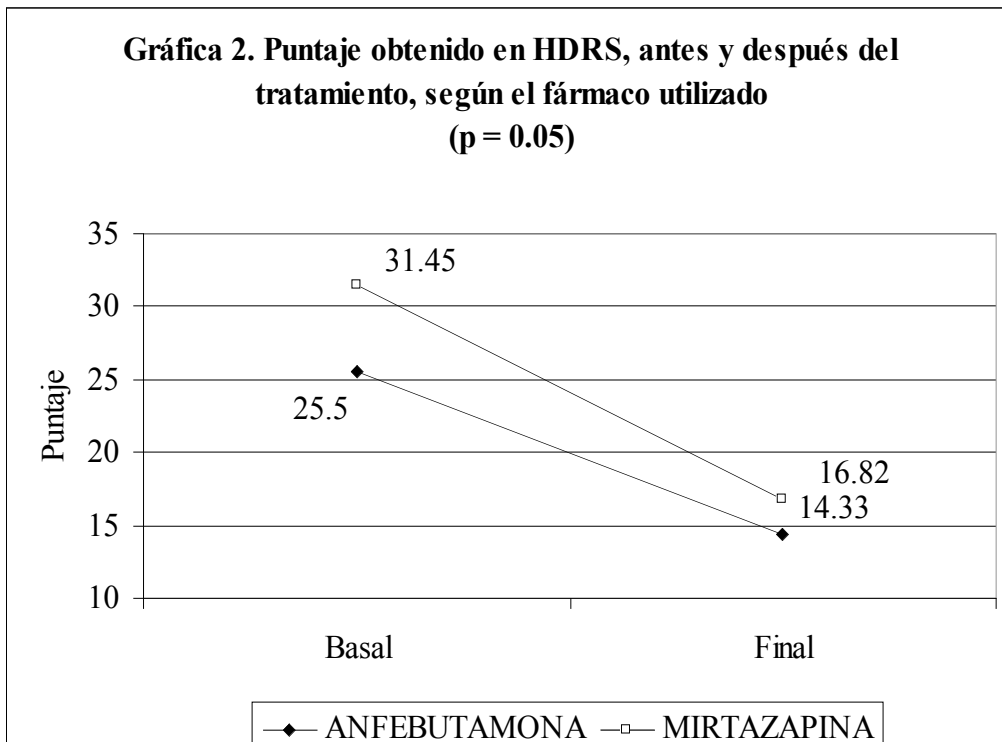
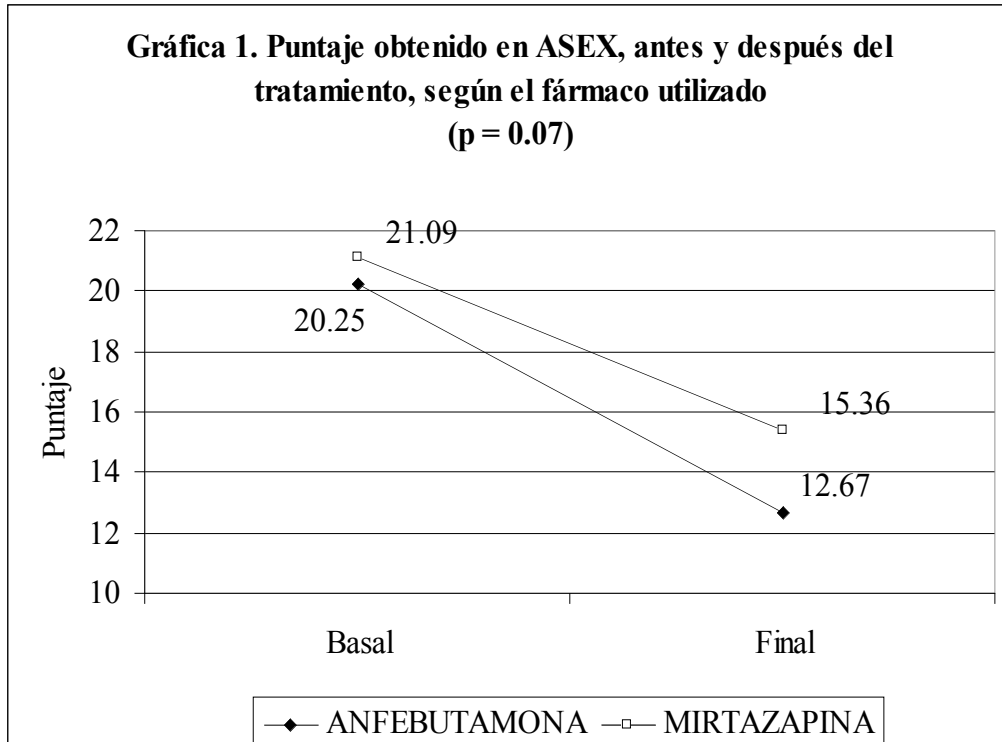
**(análisis realizado con *t* de Student para muestras independientes)**

Instrumento	Basal	DE	Final	DE	Cambio	DE	t	p
<b>ASEX</b>	21.09	3.30	15.36	3.11	-5.73	2.28	8.31	<0.001
<b>HDRS</b>	31.45	8.87	16.82	6.19	-14.64	5.14	9.43	<0.001
<b>QLDS</b>	21.91	4.37	11.64	3.47	-10.27	1.95	17.43	<0.001
<b>CGI-SI</b>	4.55	0.69	3.27	0.47	-1.27	0.47	9.03	<0.001
<b>CGI-GI</b>	4	0	1.73	0.47	-2.27	0.47	16.13	<0.001
<b>GAF</b>	64.09	6.64	79.55	6.11	15.45	3.50	-14.63	<0.001

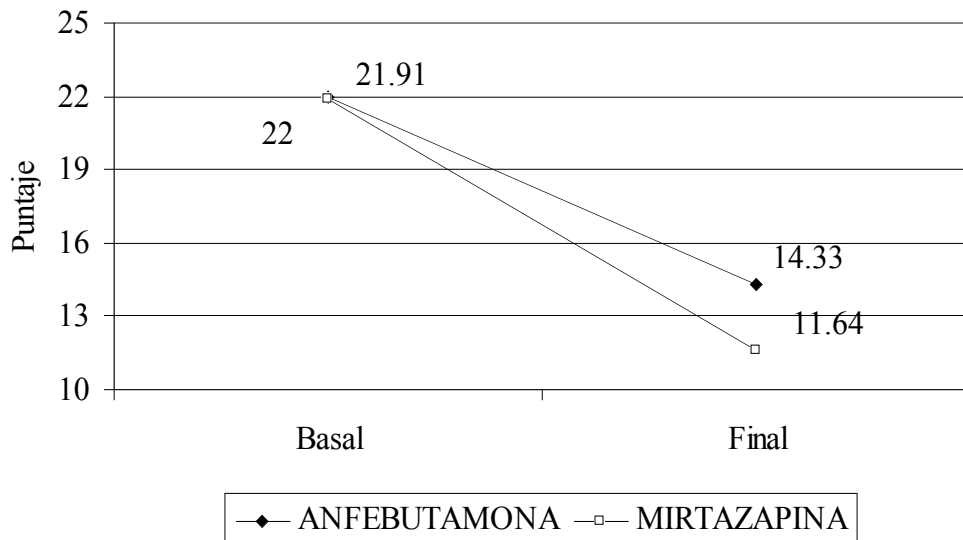
Los resultados del funcionamiento sexual del grupo que recibió mirtazapina, mejoraron conforme se desarrolló la intervención, de modo que, tomando la valores obtenidos en la ASEX, se observó una diferencia de  $5.73 \pm 2.28$  puntos respecto a la puntuación basal ( $21.09 \pm 3.30$  vs  $15.36 \pm 3.11$ ;  $t=8.31$ ,  $p<0.001$ ). La intensidad de la depresión sufrió también una reducción en este grupo de pacientes, ya que los puntajes observados en la HDRS pasaron de  $31.45 \pm 8.87$  a  $16.82 \pm 6.19$  (diferencia de  $14.64 \pm 5.14$ ;  $t=9.43$ ;  $p<0.001$ ). En la calidad de vida también hubo una significativa reducción en el puntaje, interpretable como incremento en dicho parámetro respecto a la basal ( $21.91 \pm 4.37$  vs  $11.64 \pm 3.47$ ; cambio de  $-10.27 \pm 1.95$ ;  $t=17.43$ ;  $p<0.001$ ). Respecto al CGI, en ambos ítems hubo reducción en el puntaje: el indicativo de gravedad (CGI-SI) disminuyó en  $1.27 \pm 0.47$  puntos ( $4.55 \pm 0.69$  vs  $3.27 \pm 0.47$ ;  $t=9.03$ ;  $p<0.001$ ); el indicativo de mejoría (CGI-GI) también disminuyó  $2.27 \pm 0.47$  puntos ( $4 \pm 0.00$  vs  $1.73 \pm 0.47$ ;  $t=16.13$ ;  $p<0.001$ ). Por último, el GAF tuvo un cambio significativo de  $15.45 \pm 3.50$  puntos, pasando de un puntaje basal de  $64.09 \pm 6.64$  a un puntaje final de  $79.55 \pm 6.11$  puntos ( $t=-14.63$ ;  $p<0.001$ ).



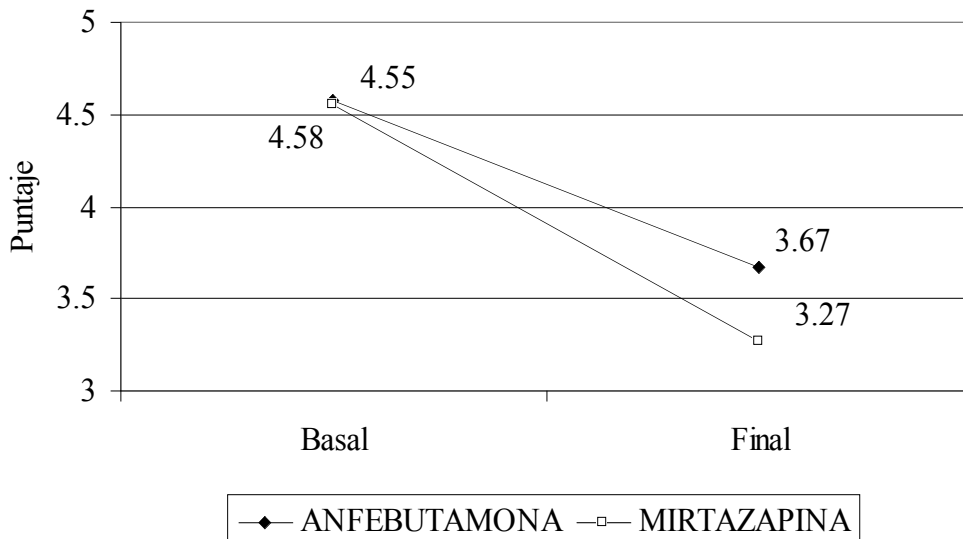
En las Gráficas 1 a 6, se puede observar la representación de los cambios en puntaje de los dos grupos de pacientes, según cada instrumento utilizado.



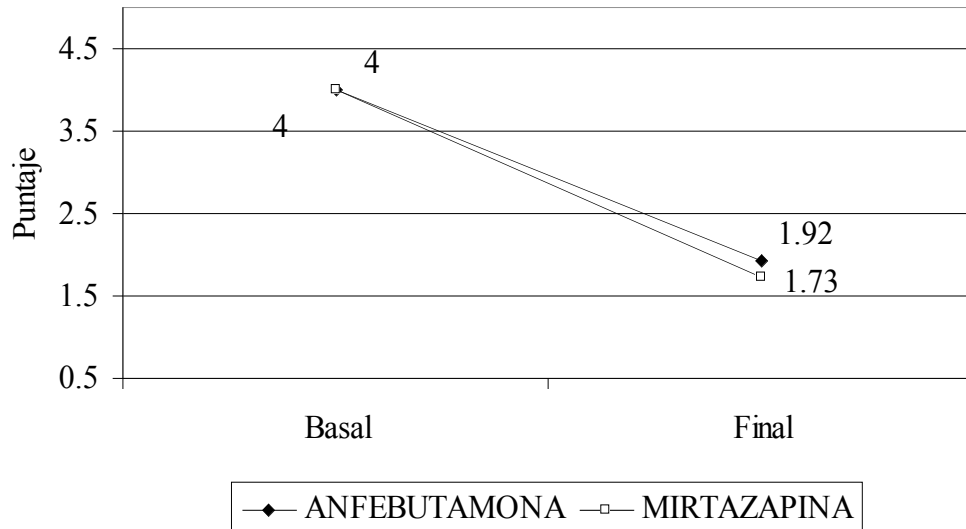
**Gráfica 3. Puntaje obtenido en QLDS, antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado**  
( $p = 0.007$ )



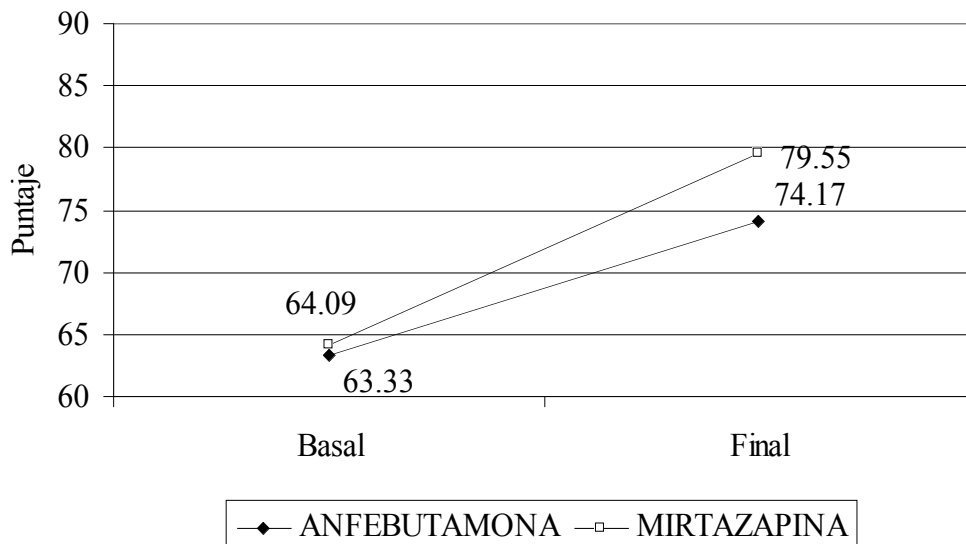
**Gráfica 4. Puntaje obtenido en CGI-SI, antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado**  
( $p = 0.09$ )



**Gráfica 5. Puntaje obtenido en CGI-GI, antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado (p = 0.26)**



**Gráfica 6. Puntaje obtenido en GAF, antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado (p = 0.002)**



#### 4. Comparación entre medicamentos

Utilizando *t* de Student, se compararon las diferencias de puntaje (entre basal y final) observadas en todos los instrumentos utilizados (excepto UKU), diferenciando por fármaco. La Tabla 7 presenta los resultados obtenidos de dicha comparación.

**Tabla 7. Comparación de cambios observados en pacientes deprimidos tratados con anfebutamona vs mirtazapina, en relación a la intervención farmacológica.**  
**(análisis realizado con *t* de Student)**

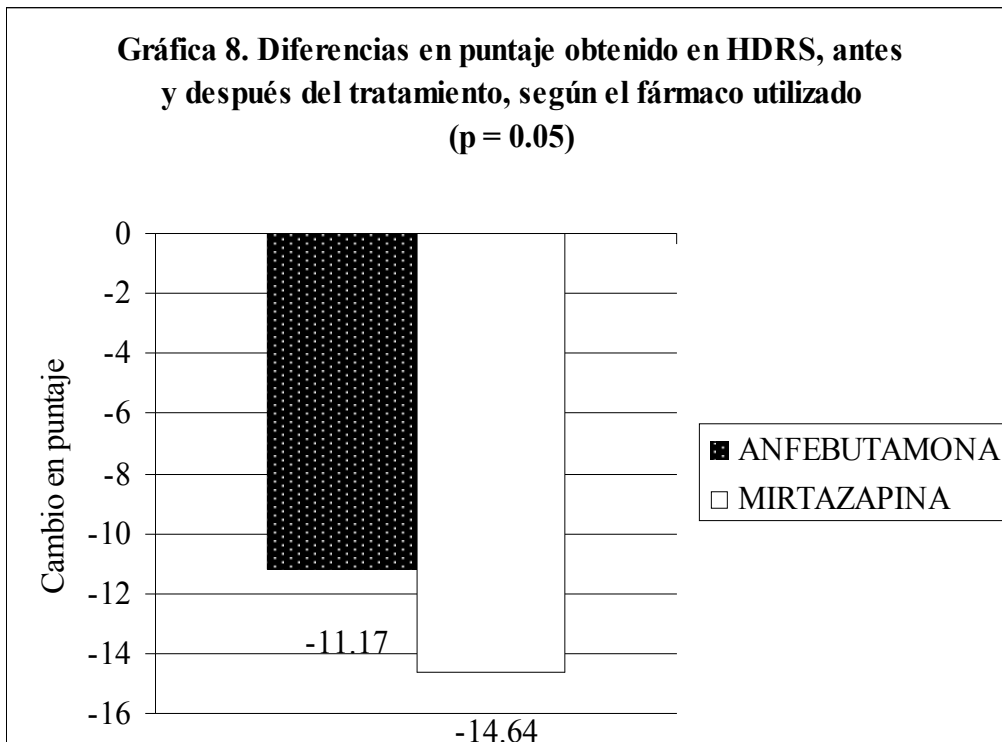
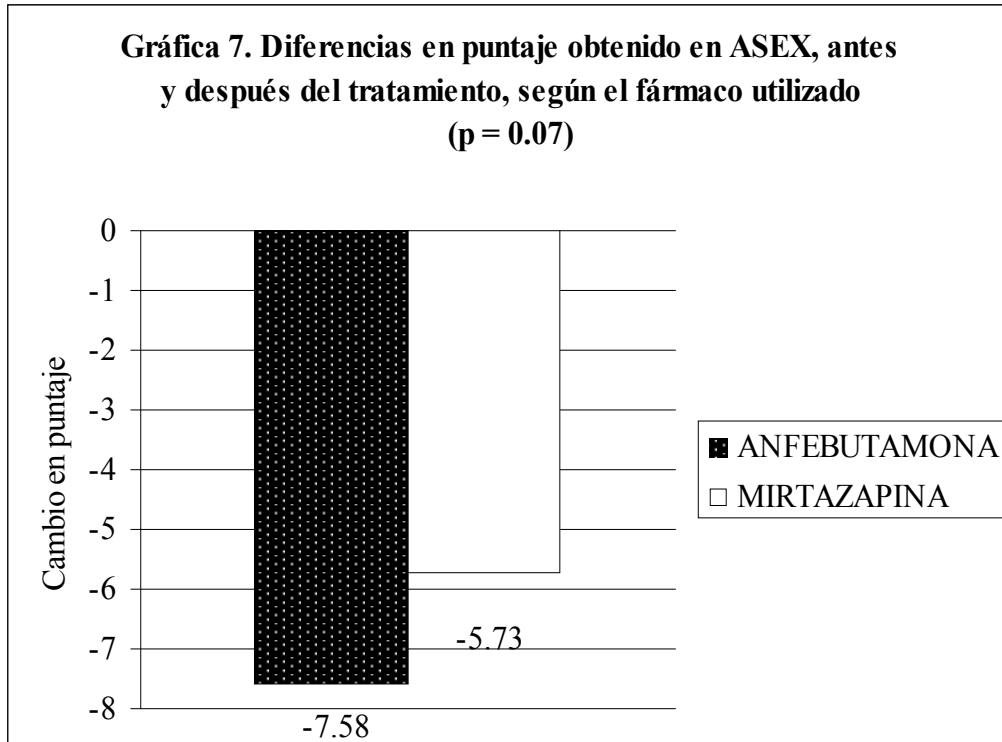
	HDRS			ASEX			CGI-SI		
	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>
<b>Anfebutamona</b>	25.5	14.3	11.2	20.3	12.7	7.6	4.6	3.7	0.9
<b>Mirtazapina</b>	31.5	16.8	14.6	21.1	15.4	5.7	4.5	3.3	1.3
<b><i>t</i> =</b>	1.88	1.075	1.98858	0.06243	2.053	1.8837	0.134	1.96	1.7351
<b><i>p</i> =</b>	0.07	0.294	0.05933	0.5388	0.052	0.0729	0.895	0.06	0.0967

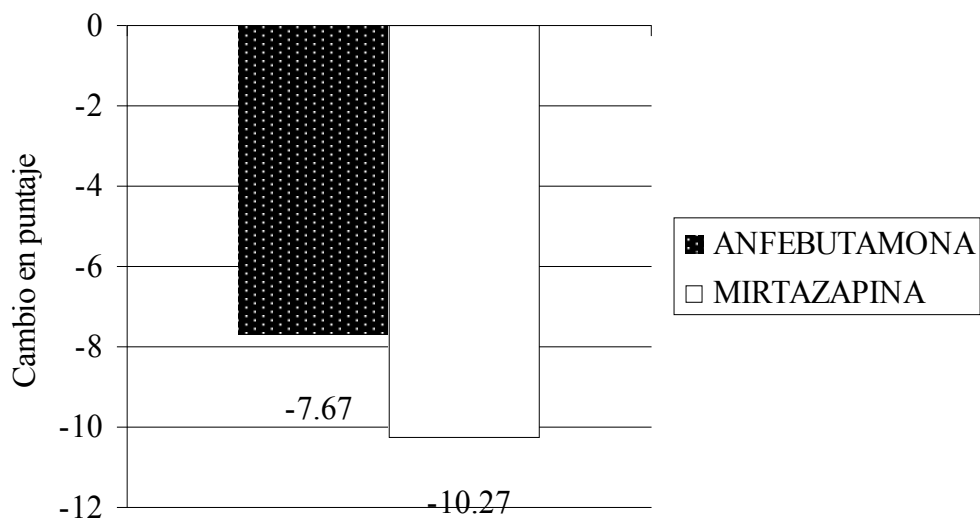
	CGI-GI			EEAG			QLDS		
	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Cambio</i>
<b>Anfebutamona</b>	4.0	1.9	2.1	63.3	74.2	-10.8	22.0	14.3	7.7
<b>Mirtazapina</b>	4.0	1.7	2.3	64.1	79.5	-15.5	21.9	11.6	10.3
<b><i>t</i> =</b>		1.147	1.147	0.299	2.256	3.379173	0.0509	1.94	2.94247
<b><i>p</i> =</b>		0.264	0.2637	0.768	0.034	0.002702	0.9599	0.07	0.00753

Para todas las comparaciones, se observaron diferencias estadísticamente significativas. En relación al funcionamiento sexual, la diferencia observada para anfebutamona fue mayor que la de mirtazapina ( $-7.58 \pm 2.43$  vs  $-5.73 \pm 2.28$ ;  $F=295.52$ ;  $p<0.001$ ). Este fue el único parámetro en el cual anfebutamona demostró superioridad sobre mirtazapina, ya que en el resto de las valoraciones, el grupo tratado con éste último medicamento obtuvo diferencias mayores que el primero; a saber, HDRS ( $-11.17 \pm 2.29$  vs  $-14.64 \pm 5.14$ ;  $F=792.73$ ;  $p<0.001$ ), QLDS ( $-7.67 \pm 2.27$  vs  $-10.27 \pm 1.95$ ;  $F=521.09$ ;  $p<0.001$ ), CGI-SI ( $-0.92 \pm 0.51$  vs  $-1.27 \pm 0.47$ ;  $F=1302.71$ ;  $p<0.001$ ),

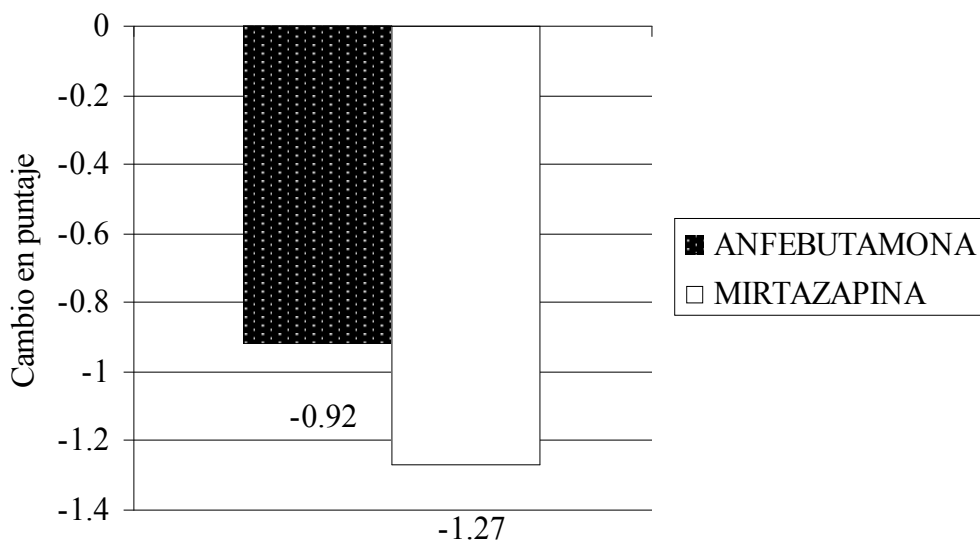
CGI-GI ( $-2.08 \pm 0.29$  vs  $-2.27 \pm 0.47$ ), y GAF ( $10.83 \pm 2.89$  vs  $15.45 \pm 3.50$ ;  $F=3622.59$ ;  $p < 0.001$ ).  
Las Gráficas 7 a 12 representan lo anterior.



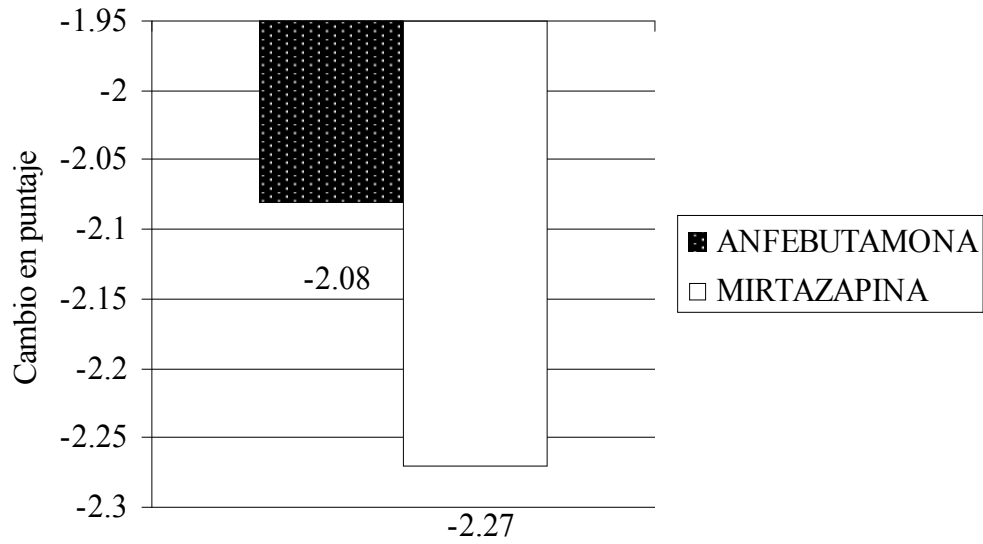
**Gráfica 9. Diferencias en puntaje obtenido en QLDS, antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado**  
( $p = 0.007$ )



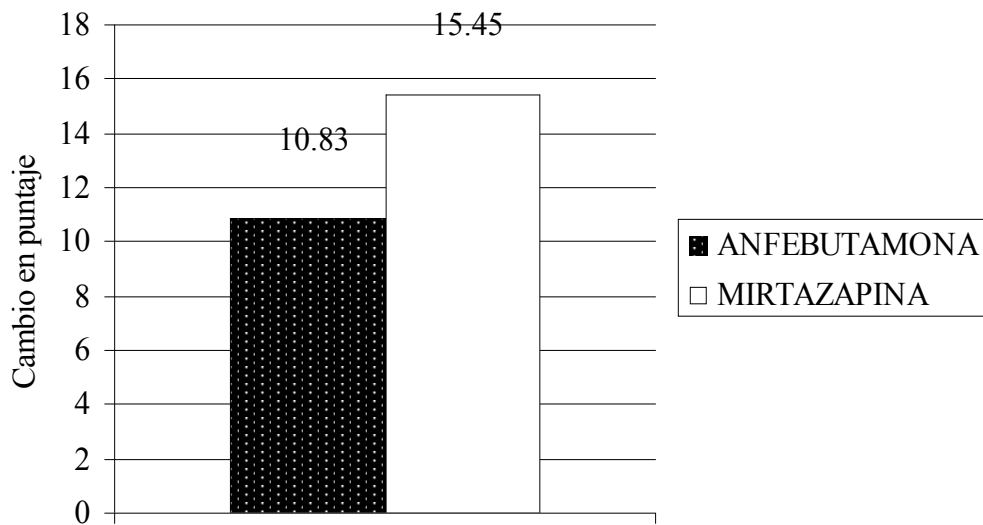
**Gráfica 10. Diferencias en puntaje obtenido en CGI-SI antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado**  
( $p = 0.09$ )



**Gráfica 11. Diferencias en puntaje obtenido en CGI-GI antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado (p = 0.26)**



**Gráfica 12. Diferencias en puntaje obtenido en GAF antes y después del tratamiento, según el fármaco utilizado (p = 0.002)**



## **5. Asociación entre variables (Tabla 8).**

Con el fin de determinar la asociación entre todas las variables estudiadas (excepto efectos adversos), se realizó una correlación parcial de coeficientes de Pearson, controlando el género de la muestra y comparando entre los dos grupos de sujetos estudiados. Los resultados de dicha prueba se muestran en la Tabla 6. Con el fin de verificar la hipótesis de la presente investigación, se realizó la asociación entre el funcionamiento sexual (ASEX) y la calidad de vida (QLDS); los datos obtenidos arrojan que la asociación no es significativa en ninguno de los dos grupos tras haber concluido el período de valoración ( $r=0.4798$ ,  $p=0.135$  para anfebutamona;  $r=0.2433$ ,  $p=0.498$  para mirtazapina). Sin embargo, esto no descarta otras asociaciones con significancia estadística. Por ejemplo, se observó que el coeficiente de asociación entre la intensidad de la depresión (HDRS) y el funcionamiento sexual (ASEX) es positivo para el grupo de anfebutamona ( $r=0.713$ ;  $p=0.014$ ), pero ésta no se mantiene para el grupo de mirtazapina ( $r=0.057$ ;  $p=0.875$ ). Una asociación más consistente se observa entre la intensidad de la depresión (HDRS) y la calidad de vida (QLDS), sugiriendo que a mayor depresión, peor será la calidad de vida del sujeto ( $r=0.771$ ;  $p=0.005$  en anfebutamona vs  $r=0.881$ ;  $p=0.001$  en mirtazapina). La asociación entre intensidad de la depresión (HDRS) y funcionamiento global (GAF) es negativa y considerablemente significativa en términos estadísticos ( $r=-0.6995$ ,  $p=0.017$  vs  $-0.8608$ ,  $p=0.001$ ); lo que indica que a mayor depresión, mayor será la disminución en actividad global del paciente. De igual forma, al asociar la gravedad/mejoría del padecimiento (CGI-SI/GI) con la intensidad de la depresión (HDRS), se observa una asociación positiva entre el primer componente ( $r=0.7972$ ;  $p=0.003$  vs  $r=0.5702$ ;  $p=0.085$ ), mientras que en el segundo ítem se observa una asociación negativa, pero no significativa ( $r=-0.3500$ ;  $p=0.003$  vs  $r=-0.6744$ ;  $p=0.085$ ).

Otra asociación positiva y significativa encontrada en ambos grupos reportada por el análisis se observa entre la gravedad del padecimiento y el puntaje en la QLD (S) ( $r=0.924$ ;  $p<0.001$  vs  $r=0.825$ ;  $p=0.003$ ). Entre las asociaciones negativas y significativas que se observaron adicionalmente, destacan la existente entre la gravedad del estado del paciente (CGI-SI) y el funcionamiento global del mismo (GAF), sugiriendo que a mayor gravedad, peor será el funcionamiento ( $r=-0.890$ ,  $p<0.001$  vs  $r=-0.8462$ ,  $p=0.002$ ); así como también existe asociación



negativa entre la calidad de vida (QLDS) y la funcionalidad del paciente (GAF) ( $r=-0.969$ ,  $p<0.001$  vs  $r=-0.973$ ,  $p<0.001$ ). El resto de las asociaciones (CGI-SI vs ASEX, CGI-GI vs ASEX, EEAG vs ASEX, QLDS vs ASEX, CGI-GI vs CGI-SI, EEAG vs CGI-GI, QKDS vs CGI-GI), no arrojaron asociaciones estadísticamente significativas, independientemente del resultado.

**Tabla 8: Asociación entre las variables estudiadas, según el medicamento utilizado**

**(análisis realizado mediante correlación parcial de coeficientes de Pearson)**

Variable (Instrumento que la valora)	Funcionamiento sexual (ASEX)		Gravedad del padecimiento (CGI-SI)		Mejoría global (CGI-GI)		Actividad Global (GAF)		Calidad de Vida (QLDS)	
	<i>A</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>M</i>	<i>A</i>	<i>M</i>
<i>Medicamento</i>										
<i>Gravedad de la depresión (HDRS)</i>										
<i>r</i>	0.7130	0.0574	0.7972	0.5702	-0.3500	-0.6744	-0.6995	-0.8608	0.7707	0.8110
<i>p</i>	0.014	0.875	0.003	0.085	0.291	0.032	0.017	0.001	0.005	0.001
<i>ASEX</i>										
<i>r</i>			0.6247	0.0984	0.0349	0.4184	-0.4463	-0.2560	0.4798	0.2433
<i>p</i>			0.040	0.787	0.919	0.229	0.169	0.475	0.135	0.498
<i>CGIG</i>										
<i>r</i>					-0.2236	-0.0769	-0.8890	-0.8462	0.9237	0.8255
<i>p</i>					0.509	0.833	<0.001	0.002	<0.001	0.003
<i>CGIM</i>										
<i>r</i>							0.1704	0.2923	-0.1078	-0.3693
<i>p</i>							0.616	0.412	0.752	0.294
<i>GAF</i>										
<i>r</i>									-0.9691	-0.9732
<i>p</i>									<0.001	<0.001

A = Anfebutamona; M = Mirtazapina

## **6. Efectos adversos**

Para realizar la comparación de los efectos adversos reportados por los pacientes, se tomaron los porcentajes acumulados de manifestaciones reportadas por los pacientes en cada una de las

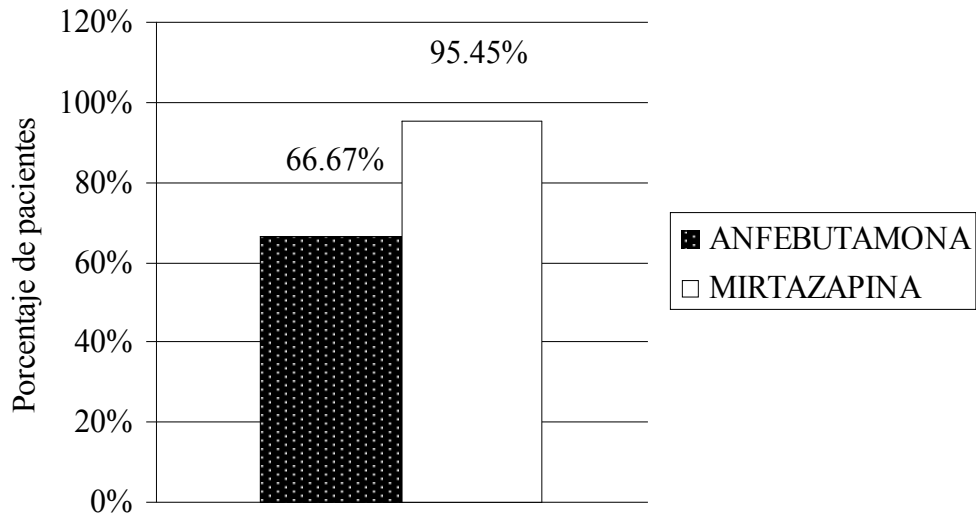
subescalas de la Escala de Efectos Secundarios (UKU) y diferenciando por medicamento. Se realizó prueba de chi cuadrada, encontrando diferencias significativas en cuanto a los reportes de efectos psíquicos y neurológicos. Los efectos autonómicos y datos clínicos comprendidos dentro de *otros efectos*, no arrojaron diferencias estadísticamente significativas. En la Tabla 9 se muestran los resultados comparativos y estos se presentan en las Gráficas 13 a 16.

**Tabla 9:**  
**Efectos Adversos reportados por grupo de medicamento indicado**  
**(análisis realizado mediante prueba de  $\chi^2$ )**

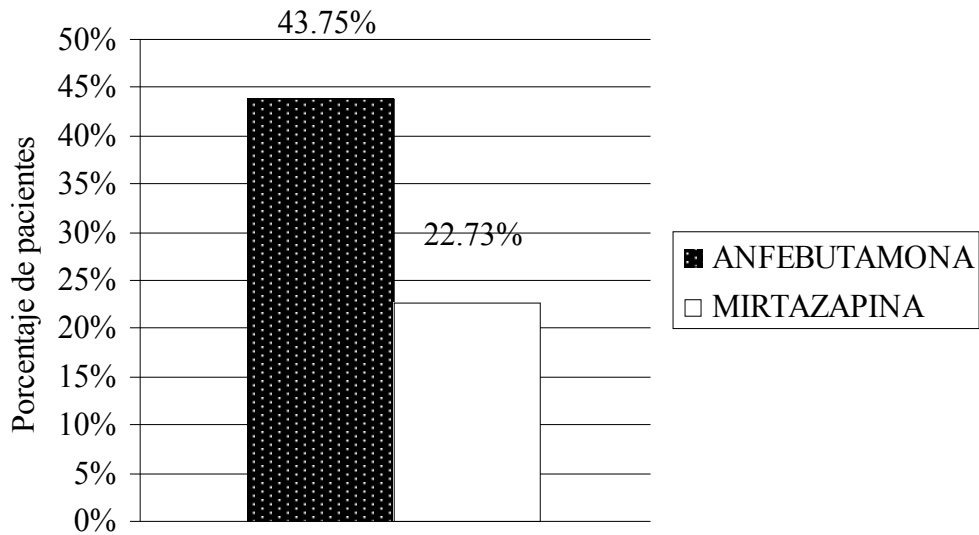
Subescala (tipo de efectos)	Porcentaje de sujetos		$\chi^2$	p
	Anfebutamona	Mirtazapina		
Psíquicos	66.67	95.45	12.089	0.001
Neurológicos	43.75	22.73	4.541	0.033
Autonómicos	91.67	84.39	1.252	0.263
Otros	31.25	31.82	0.003	0.953

Para anfebutamona, los ítems más reportados fueron somnolencia y aumento de la duración del sueño (en cuanto a efectos psíquicos); temblor (en neurológicos); estreñimiento, palpitaciones y sudoración (en autonómicos); y cefalea y pérdida de peso (en otros). Mientras que para mirtazapina las quejas más frecuentes -por subescala- fueron somnolencia/sedación y dificultad para concentración (en psíquicos); temblor (en neurológicos); estreñimiento y disminución de salivación (en autonómicos); y aumento de peso (en otros).

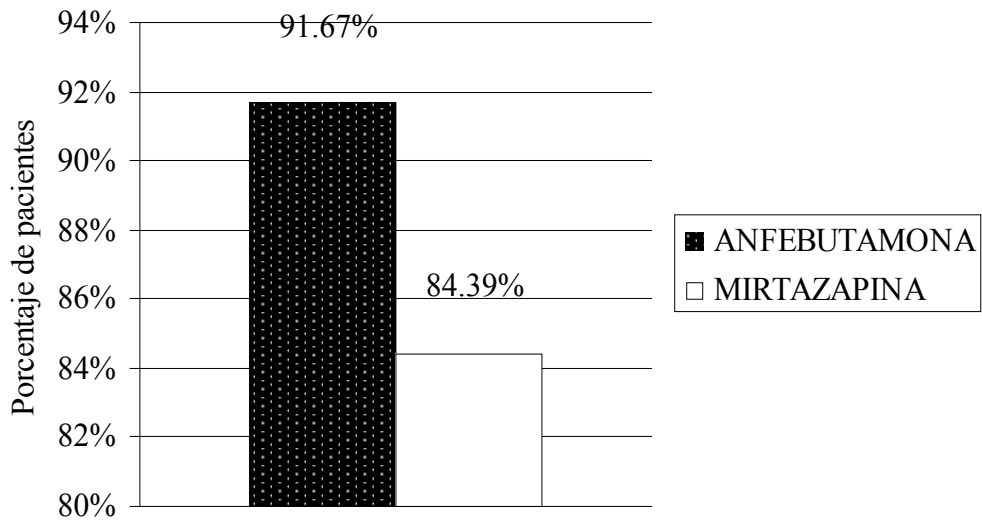
**Gráfica 13. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos psíquicos, valorados con UKU, según el fármaco utilizado (p = 0.001)**



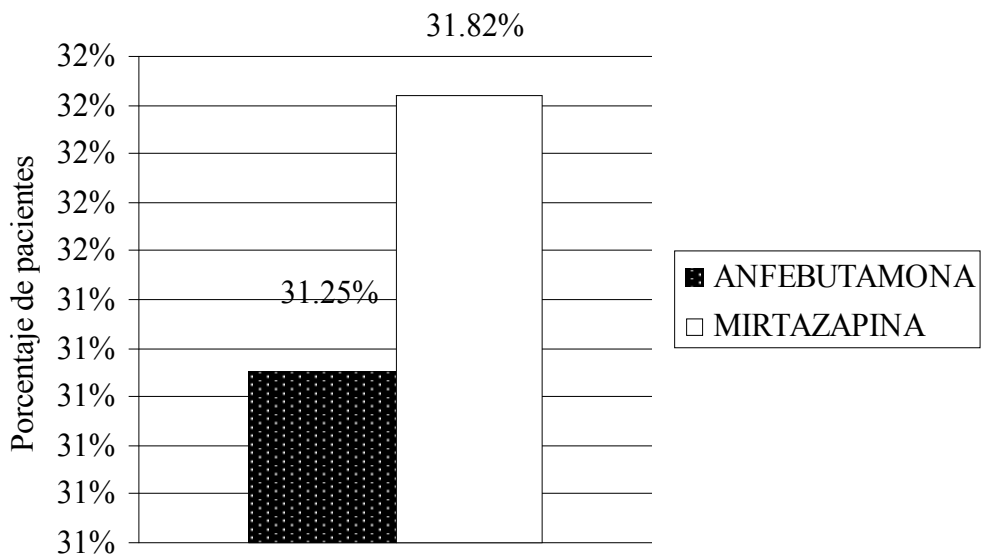
**Gráfica 14. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos neurológicos, valorados con UKU, según el fármaco utilizado (p = 0.033)**



**Gráfica 15. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos autonómicos, valorados con UKU, según el fármaco utilizado (p = 0.263)**



**Gráfica 16. Porcentaje de pacientes que presentaron otros efectos, valorados con UKU, según el fármaco utilizado (p = 0.953)**



## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Este fue un estudio abierto realizado durante ocho semanas, en el cual se compararon dos grupos de sujetos con depresión mayor medicados con dos medicamentos antidepresivos: anfebutamona y mirtazapina.

Como primer aspecto cabe señalar que en la presente investigación, a diferencia de lo encontrado en reportes previos, la muestra valorada –aunque pequeña- era equiparable en cuanto a las características demográficas de los pacientes, salvo en la edad, para la cual sí se observaron diferencias estadísticamente significativas. También se consideraron los niveles basales de depresión y disfunción sexual, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos aspectos, de modo que los resultados fueron exclusivamente debidos al uso de cada uno de los fármacos utilizados.

Considerando los reportes respecto a la mejoría del funcionamiento sexual en pacientes tratados con mirtazapina<sup>¡Error! Marcador no definido.</sup> o anfebutamona<sup>¡Error! Marcador no definido.</sup>, <sup>¡Error! Marcador no definido.</sup>, y la influencia de dicha variable en la calidad de vida de los pacientes deprimidos, el presente estudio buscó determinar si ambas variables estaban relacionadas entre sí. De forma secundaria, se pretendía demostrar que los pacientes tratados con mirtazapina obtenían mejores puntajes en las escalas que valoran dichos aspectos. Con respecto a la mejoría, los resultados de los análisis realizados muestran que, anfebutamona es superior a la mirtazapina en cuanto a la mejoría del funcionamiento sexual (valorado con la ASEX) de los pacientes que la toman (con una disminución de 7.58 puntos en la escala vs 5.73), pero esta comparación no resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0.07$ ); en cuanto a mejorar la calidad de vida (valorada con la QLDS), mirtazapina demostró ser más eficaz, al reducir en cantidad mayor el puntaje de la escala que valora dicho aspecto (7.67 vs 10.27), y esta diferencia –en cambio- sí resultó ser estadísticamente significativa. Respecto al primer objetivo, las pruebas demostraron que no hubo una asociación positiva (estadísticamente significativa) entre las dos variables. Con ello, se

descarta la hipótesis del estudio y es factible considerar también que la mejoría del funcionamiento sexual y de la calidad de vida, son atribuibles a aspectos independientes.

En la metodología del estudio se consideró conveniente aplicar otros instrumentos que complementaran la valoración de los pacientes, como la intensidad de la sintomatología depresiva (HDRS), gravedad/mejoría del padecimiento (CGI-SI/GI), y funcionalidad global (GAF). En todas ellas, se observó mejoría con la administración de cualquiera de los dos fármacos, con cambio en los puntajes que resultaron ser estadísticamente significativos. Sin embargo, en un análisis comparativo de las diferencias entre la medición basal y final de ambos grupos, arrojaron sólo superioridad estadísticamente significativa para mirtazapina en cuanto a la funcionalidad global. Aunque en las otras dos escalas los puntajes favorecieron a este medicamento, el análisis estadístico mostró que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

De igual manera, se realizó análisis de la asociación parcial del resto de las variables, además del ya comentado entre disfunción sexual y calidad de vida. De este análisis se obtuvieron asociaciones significativamente positivas en los binomios depresión-disfunción sexual y depresión-gravedad del padecimiento. Se encontraron asociaciones negativas significativas en los binomios depresión-funcionalidad, depresión-calidad de vida, gravedad del padecimiento-calidad de vida, gravedad del padecimiento-funcionalidad y funcionalidad-calidad de vida. El resto de las asociaciones no arrojaron datos estadísticamente significativos.

Ambos medicamentos fueron bien tolerados, sin embargo se presentaron reportes elevados por temblor (72%), estreñimiento (62%) y cefalea (25%) en los tratados con anfebutamona. Los tratados con mirtazapina, principalmente reportaron somnolencia (62.5%), estreñimiento (32%) e incremento de peso (25%). El análisis permite observar que las diferencias entre la sintomatología psíquica y neurológica reportada para cada uno de los grupos sí son estadísticamente significativas, pero las diferencias entre los reportes de efectos autonómicos y del grupo comprendido como *otros trastornos*, no lo son.

En el 2002, Clayton y colaboradores publicaron los resultados de un estudio comparativo entre antidepresivos para valorar la disfunción sexual secundaria a los mismos<sup>Error!Marcador no definido.</sup>,

dentro de los fármacos valorados, se encontraban anfebutamona y mirtazapina. En dicho estudio, se reportó que el medicamento con menor riesgo para producir disfunción sexual era anfebutamona, mientras que mirtazapina mostró mayor riesgo. En este tenor, la presente investigación no pudo replicar este resultado, por la falta de resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, no hay otras publicaciones documentadas en las cuales se haga valoración de la calidad de vida y, aún menos, la asociación de ambas variables al utilizar los fármacos estudiados en esta. Lo encontrado en este estudio permite determinar que mirtazapina sí mejora este aspecto (calidad de vida) pero que no existe una asociación estadísticamente significativa entre esta variable y la disfunción sexual.

Diversas investigaciones previas dan cuenta de la potencia antidepresiva de los dos medicamentos valorados<sup>1,2</sup>, aunque no se encontró consistencia en todos los datos revisados, la presente investigación muestra que tanto anfebutamona como mirtazapina son dos tratamientos que resultan efectivos en el manejo de la depresión. Durante el tratamiento de 56 días con anfebutamona se observó una reducción de 11.17 puntos en la Escala de Hamilton para la Depresión; mientras que el grupo tratado con mirtazapina presentó una reducción de 14.64 puntos en la misma escala. Observando estos datos, se puede confirmar lo encontrado en la revisión de publicaciones. Pero la comparación entre ambos medicamentos, nuevamente arroja que no es factible determinar la superioridad de uno contra otro en cuanto a su efectividad para tratar la depresión de los pacientes que las toman. Lo mismo aplica para los resultados reportados para la gravedad/mejoría global. Los aspectos que no habían sido comparados previamente son los de funcionalidad global y calidad de vida; en ambos, como se ha señalado previamente en esta discusión, mirtazapina resultó superior a anfebutamona.

La relación entre depresión y disfunción sexual y otras variables (como calidad de vida y funcionalidad global) ha sido llevada también al campo de la investigación. Kennedy<sup>3</sup> (en 1999) y Hartmann<sup>4</sup> (en el 2002) ya habían encontrado asociación positiva entre ellas. Los resultados observados en la población estudiada replican lo encontrado previamente respecto a esta asociación. Sin embargo, no se encontraron reportes previos de estas asociaciones al utilizar medicamentos antidepresivos (específicamente los dos aquí considerados).

De todos los estudios revisados para llevar a cabo la investigación del presente estudio, sólo se encontró uno que reflejaba la situación de la población mexicana<sup>Error!Marcador no definido.</sup> y se relaciona con disfunción eréctil. No hay publicaciones metodológicamente precisas que reflejen el nivel de disfunción sexual en población mexicana; y, aunque la muestra no es significativa ni descriptiva en cuanto al tipo de disfunción sexual, sí muestra datos específicos respecto a la presencia de disfunción sexual en población deprimida de nuestro país. Por lo antes citado, es difícil hacer un comparativo con respecto a la incidencia en pacientes deprimidos, pero sí parece replicar los datos respecto a otras poblaciones, en las cuales hay una elevada comorbilidad entre trastornos depresivos y disfunción sexual.

Como se observa, no existen antecedentes que permitan realizar una comparación con los resultados aquí documentados. Es decir, los reportes encontrados en la literatura, realizan descripciones parciales respecto a las variables aquí evaluadas. Y, en este sentido, el presente estudio se puede considerar pionero en cuanto a la comparación de ambos medicamentos y la integración de variables específicas como calidad de vida y funcionamiento sexual.

Una explicación plausible a lo antes mencionado es la tendencia actual al uso de otros medicamentos antidepresivos antes de considerar anfebutamona o mirtazapina. Los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y los antidepresivos tricíclicos siguen ocupando un lugar preponderante en las prescripciones de los médicos, tanto mexicanos como de otras nacionalidades. La investigación deriva de las tendencias comerciales y, por lo tanto, la investigación de otras opciones terapéuticas también se encuentra limitada.

Una de las principales limitaciones del presente estudio es la posibilidad de investigación en nuestro país, dados los problemas económicos de los usuarios y de las instituciones de salud así como las limitaciones socioculturales, que se traducen en reticencia a participar en ensayos clínicos. Ya se ha mencionado la dificultad en la prescripción de estos medicamentos (ante la preferencia de uso de otros fármacos) y esto conlleva dificultades para el tratamiento a largo plazo de pacientes pertenecientes a instituciones de salud del país, puesto que fácilmente serán vistos por médicos que acostumbran otros esquemas farmacológicos.



Cuando los ISRSs fueron introducidos en el mercado, la incidencia de efectos adversos sexuales fue subestimada, en parte debido a la falta de una consulta sistemática por parte de los investigadores. Muchos clínicos aún fallan en considerar los antecedentes sexuales del paciente y en comprender que los efectos secundarios a nivel sexual pueden afectar el apego al tratamiento y la evolución del padecimiento. De igual forma, el abordaje de temas relacionados con sexualidad sigue siendo una barrera en la interacción con los pacientes. Mientras el sistema educativo y cultural imponga la sexualidad como un tema prohibido, será difícil que el paciente (y en muchos casos también el médico) le contemplen como una dimensión más del ser humano.

La presente investigación permite considerar a estos dos medicamentos como opciones reales de uso en el tratamiento antidepresivo. Aún más, valorando la fuerte asociación entre disfunción sexual y depresión, así como su impacto en la calidad de vida, debiera considerarse más seriamente la posibilidad de indicarles. El perfil de seguridad limita en ciertas ocasiones el uso de los medicamentos (por la posibilidad de inducir crisis convulsivas en el caso de anfebutamona, y la somnolencia en el caso de mirtazapina), sin embargo al valorar cuidadosamente al paciente potencial y descartar los riesgos, los perfiles de efectos adversos pueden equipararse con otros medicamentos más utilizados.

Como se ha mencionado, el estudio tuvo un diseño abierto. La interpretación de los datos debe ser tomada con cautela, debido a la ausencia de cegamiento y de grupo control. Al evaluar la evolución de la depresión y del funcionamiento sexual, no se analizaron otras características demográficas tales como la edad y contar o no con pareja sexual, que pueden influir directamente sobre los resultados aquí encontrados. Ahora bien, como se considera en la introducción, la calidad de vida y la sexualidad son constructos complejos que dependen de muchas variables que aún no es posible controlar o cuantificar (como la historia personal del individuo y elementos psicológicos), por lo que también es necesario abordar los presentes resultados con mesura, ubicándolos como una pequeña parte del todo personal.

Otra limitación más específica del presente estudio se observó en el hecho de que los pacientes recibieron parte del medicamento en forma gratuita por parte del investigador. Esto pudiera

implicar que manipularan la información al sentirse comprometidos a continuar en el estudio y así poder obtener el beneficio del medicamento.

Finalmente, no se puede dejar de lado la posibilidad de haber incidido positivamente en la evolución del padecimiento y de la disfunción sexual al proporcionar a los pacientes un espacio de escucha en relación a su estado afectivo y su vida sexual. Lo cual puede tener *per se* implicaciones terapéuticas al disminuir la ansiedad de los pacientes, amén de la breve psicoeducación a la que fueron sujetos durante las valoraciones.

Una vez sentado lo anterior, es factible proponer una mayor cantidad de estudios relacionados con medicamentos que busquen ayudar al paciente no sólo con la sintomatología evidente, sino dentro de áreas que difícilmente se exploran, como lo es la sexualidad. Más aún, a pesar de la gran investigación y reportes existentes respecto a la posibilidad de que los antidepresivos más utilizados produzcan efectos como disfunción sexual, que tendrá repercusiones en la calidad de vida del paciente, es necesario enfocar más atención en otras posibilidades terapéuticas tanto o más efectivas que las existentes. Es necesario valorar, manejar y rehabilitar al paciente de modo integral, de modo que ante una problemática tan evidente, valdría la pena reforzar estudios con muestras más grandes que permitieran generalizar más la presente investigación. A la par de ello, es importante educar no sólo a la población general para que se considere a la sexualidad como parte importante de la salud, sino también al personal de salud para que el binomio médico-paciente sea el principal beneficiado.

---

<sup>1</sup> Puzantian T. **Mirtazapine, an antidepressant.** *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:44–49.

<sup>2</sup> Majeroni B, Hess A. **The Pharmacologic Treatment of Depression.** *Journal of the American Board of Family Practice.* 1998;11(2):127-139.

<sup>3</sup> Kennedy SH, *et al.* **Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression.** *J Affect Disord.* 1999;56:201-8.

<sup>4</sup> Hartmann U, *et al.* **Female sexual desire disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment [review].** *World J Urol.* 2002;20:79-88.

## CONCLUSIONES

1. La intervención farmacológica con anfebutamona o mirtazapina durante un período de 56 días en adultos con depresión mayor disminuye la disfunción sexual, la intensidad y la gravedad de la depresión, y mejora la calidad de vida de los pacientes adultos con depresión mayor que los reciben.
2. Los pacientes tratados durante 56 días con mirtazapina mejoran más en su calidad de vida y en su funcionalidad global que los tratados con anfebutamona durante el mismo período de tiempo.
3. Aunque se observe mejoría en ambas variables, no existe asociación estadísticamente significativa entre la disfunción sexual y la calidad de vida de los pacientes adultos deprimidos que reciben anfebutamona o mirtazapina.
4. Es posible afirmar que existe asociación positiva y estadísticamente significativa entre intensidad de la depresión y gravedad de la misma, entre intensidad de la depresión y peor calidad de vida, y entre gravedad de la depresión y calidad de vida. Así como también existe asociación negativa y estadísticamente significativa entre intensidad de la depresión y funcionamiento global, entre gravedad de la depresión y funcionamiento global, y entre calidad de vida y funcionamiento global.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <sup>1</sup> Schildkraut JJ. **The catecholamine hypothesis - a review of the supporting evidence.** *American Journal of Psychiatry.* 1965;122:509-522.
2. <sup>1</sup> Ashcroft GW, et al. **5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological disease.** *Lancet.* 1966;1049-1050.
3. <sup>1</sup> Coppen A. **The biochemistry of affective disorders.** *British Journal of Psychiatry.* 1967;113:1237-1264.
4. <sup>1</sup> Deakin JFW, et al. **5-HT and mechanisms of defense.** *Journal of Psychopharmacology.* 1991;5:305-315.
5. <sup>1</sup> Tran P, et al. **Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder.** *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2003;23(1):78-86.
6. <sup>1</sup> Slattery DA, et al. **Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms.** *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2004;18(1):1-21.
7. <sup>1</sup> McAllister-Williams RH, et al. **Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin.** *Psychological Medicine.* 1998;28(3):573-584.
8. <sup>1</sup> Racagni G, Brunello N. **Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1999; 14:S3-7.
9. <sup>1</sup> Leonard BE. **Noradrenaline in basic models of depression.** *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997;7[suppl 1]:S11-6.
10. <sup>1</sup> Tremblay LK, et al. **Functional Neuroanatomical Substrates of Altered Reward Processing in Major Depressive Disorder Revealed by a Dopaminergic Probe.** *Archives of General Psychiatry.* 62(11):1228-1236, November 2005.
11. <sup>1</sup> Shah PJ, et al. **Clinical and Psychometric Correlates of Dopamine D2 Binding in Depression.** *Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health.* 1999(7):338-339, Annual 1999.
12. <sup>1</sup> De Boer T. **The pharmacologic profile of mirtazapine.** *J Clin Psychiatry.* 1996;57:19-25.
13. <sup>1</sup> Fava M, et al. **Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial.** *J Clin Psychiatry.* 2001;62:413-420.
14. <sup>1</sup> Ascher JA, et al. **Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity.** *J Clin Psychiatry.* 1995;56:395-401.
15. <sup>1</sup> Ashton AK, et al. **Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 1998;59:112-5.
16. <sup>1</sup> Charach A, et al. **Stimulant Treatment Over Five Years: Adherence, Effectiveness, and Adverse Effects.** *J Am Ac Child & Adolesc Psych.* 2004;43(5):559-567.
17. <sup>1</sup> Upadhyaya H, et al. **Bupropion SR in Adolescents With Comorbid ADHD and Nicotine Dependence: A Pilot Study.** *J Am Ac Child & Adolesc Psych.* 2004;43(2):199-205.
18. <sup>1</sup> Preskorn SH. **Should bupropion dosage be adjusted based on therapeutic drug monitoring?** *Psychopharmacol Bull.* 1991;27:637-43.
19. <sup>1</sup> American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).** Ed. Masson, 1999.
20. <sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. **CIE-10 Clasificación de Trastornos Mentales y del Comportamiento.** OMS. 1992.

21. <sup>1</sup> Nathan SG. **The epidemiology of the DSM–III psychosexual dysfunctions.** *J Sex & Mar Ther.* 1986;12:267–281.
22. <sup>1</sup> Laumann EO, *et al.* **Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.** *JAMA.* 1999;281:537–544.
23. <sup>1</sup> Ugarte y Romano F, *et al.* **Prevalencia de Disfunción Eréctil en México y Factores de Riesgo Asociados.** (*en prensa*, 2004).
24. <sup>1</sup> Ernst C, *et al.* **The Zurich Study: XXI. Sexual dysfunctions and disturbances in young adults.** *Eur Arch Psych Clin Neurosc.* 1993;243:179–188.
25. <sup>1</sup> Dunn KM, *et al.* **Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population.** *Family Practice.* 1998;15:519–524.
26. <sup>1</sup> Montejo-González AL, *et al.* **SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients.** *J Sex Mar Ther.* 1997;23:176–194.
27. <sup>1</sup> Bhugra D, *et al.* **Sexual dysfunction across cultures.** *Int Rev Psych.* 1993;5:243–252.
28. <sup>1</sup> Baldwin DS. **Depression and sexual function.** *J Psychopharmacol.* 1996;10(Suppl. 1):S30–4.
29. <sup>1</sup> Schreiner-Engel P, *et al.* **Lifetime psychopathology in individuals with low sexual desire.** *J Nerv Ment Dis.* 1986;174:646–51.
30. <sup>1</sup> Mathew RJ, *et al.* **Sexual dysfunctions in depression.** *Arch Sex Behav.* 1982;11:323–5.
31. <sup>1</sup> Angst J. **Sexual problems in healthy and depressed patients.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(Suppl 6):S1–3.
32. <sup>1</sup> Angst J. *vid supra.*
33. <sup>1</sup> Fogari R *et al.* **Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study.** *Am J Hypertens.* 1998;11:1244–7.
34. <sup>1</sup> Baldwin DS, Birtwistle J. **Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function.** *Prim Care Psychiatry.* 1997;3:115–23.
35. <sup>1</sup> Goldstein BJ, *et al.* **Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics.** *J Psychopharmacol.* 1998;12(Suppl B):S35–87.
36. <sup>1</sup> Melis A, *et al.* **Apomorphine-induced penile erection and yawning: site of action in brain.** *Brain Res.* 1987;415: 98.
37. <sup>1</sup> Rosen RC, *et al.* **Effects of SSRIs on sexual function: a critical review.** *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:67–85.
38. <sup>1</sup> Davidson JRT. **Sexual dysfunction and antidepressants.** *Depression.* 1995;2:233–40.
39. <sup>1</sup> Harrison WM, *et al.* **Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study.** *J Clin Psychopharmacol.* 1986;6:144–9.
40. <sup>1</sup> Burke MA, *et al.* **A pilot study of a structured interview addressing sexual function in men with schizophrenia.** *Biol Psychiatry.* 1994;35:32–5.
41. <sup>1</sup> McGahuey CA, *et al.* **The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity.** *J Sex Mar Ther.* 2000;26:25–40.
42. <sup>1</sup> Lane RM. **A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction: incidence, possible aetiology and implications for management.** *J Psychopharmacol.* 1997;11:72–82.
43. <sup>1</sup> Gelenberg, A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356–360.

44. <sup>1</sup> Baldwin DS, *et al.* **Effects of antidepressant drugs on sexual function.** *Int J Psychiatr Clin Pract.* 1997;1:47–58.
45. <sup>1</sup> Mir S, *et al.* **Sexual adverse events with new antidepressants.** *Psychiatr Bull.* 1998;22:438–41.
46. <sup>1</sup> Gelenberg A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
47. <sup>1</sup> Ashton AK, *et al.* **Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large scale retrospective study of 596 outpatients.** *J Sex Marital Ther.* 1997;23:165–76.
48. <sup>1</sup> Balon R, *et al.* **Sexual dysfunction during antidepressant treatment.** *J Clin Psychiatry.* 1993;54: 209–12.
49. <sup>1</sup> Karp JF, *et al.* **Imipramine and sexual dysfunction during the long term treatment of recurrent depression.** *Neuropsychopharmacology.* 1994;11:21–7.
50. <sup>1</sup> Monteiro WO, *et al.* **Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial.** *Br J Psychiatry.* 1987;151:107–12.
51. <sup>1</sup> Zajecka J, *et al.* **The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 1991;52:66–8.
52. <sup>1</sup> Preskorn SH. **Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine.** *J Clin Psychiatry.* 1995;56(Suppl 6):S12–21.
53. <sup>1</sup> Grimsley SR, *et al.* **Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors.** *Clin Pharm.* 1992;11:930–57.
54. <sup>1</sup> Modell JG, *et al.* **Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline.** *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:476–87.
55. <sup>1</sup> Kiev A, *et al.* **A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients.** *J Clin Psychiatry.* 1997;58:146–52.
56. <sup>1</sup> Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J *et al.* **Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients.** *Depression.* 1995;3:163–9.
57. <sup>1</sup> Rosen R, *et al.* **Effects of SSRI on Sexual Function: A Critical Review.** *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(1):67-85.
58. <sup>1</sup> Clayton AH, *et al.* **Prevalence of Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressants.** *J Clin Psychiatry.* 2002;63:357-366.
59. <sup>1</sup> Philipp M, *et al.* **A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;7:123–32.
60. <sup>1</sup> Clayton AH, *et al.* **Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder.** *International Clinical Psychopharmacology.* 2003;18(3):151-156.
61. <sup>1</sup> Norden MJ. **Bupropion treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors.** *Depression* 1994;2:109–12.
62. <sup>1</sup> Gelenberg A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
63. <sup>1</sup> Gelenberg AJ, *et al.* **Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction.** *Biol Psychiatry.* 1998;43:104S
64. <sup>1</sup> Koutouvidis N, *et al.* **The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction.** *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14:253–5

65. <sup>1</sup> Boyarsky BK, *et al.* **Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine.** *Depression Anxiety.* 1999;9:175–9.
66. <sup>1</sup> Clayton AH, *et al.* **Substitution of an SSRI With Bupropion Sustained Release Following SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2001;62:185-190.
67. <sup>1</sup> Clayton AH, *et al.* **A Placebo-Controlled Trial of Bupropion SR as an Antidote for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2004;65:62-67.
68. <sup>1</sup> Ashton AK, *et al.* **Bupropion as an antidote for serotonin reuptake-induced sexual dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 1998;59:112–5.
69. <sup>1</sup> Gardner EA, *et al.* **Bupropion: an antidepressant without sexual pathophysiological action.** *J Clin Psychopharmacol.* 1985;15:24–9.
70. <sup>1</sup> Walker PW, *et al.* **Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion.** *J Clin Psychiatry.* 1993;54:459–65.
71. <sup>1</sup> Bodkin JA, *et al.* **Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy.** *J Clin Psychiatry.* 1997;58:137-45.
72. <sup>1</sup> Gelenberg, A, *et al.* **Mirtazapine Substitution in SSRI-Induced Sexual Dysfunction.** *J Clin Psychiatry.* 2000;61:356-360.
73. <sup>1</sup> Bowling, A. **Measuring Health: A Review of Quality of Life Measurement Scales.** Buckingham: *Open University Press*, 1997.
74. <sup>1</sup> Koller M, Lorenz W. **Quality of life: a deconstruction for clinicians.** *J R Soc Med.* 2002;1995:481.
75. <sup>1</sup> Aaronson, N. K. **Quality of life: what is it? How should it be measured?** *Oncology (Huntingt).* 1988;2:69.
76. <sup>1</sup> Malm U, *et al.* **Evaluation of the quality of life of the schizophrenic outpatient: a checklist.** *Schiz Bull.* 1981;7:477-487.
77. <sup>1</sup> Lehman AF, *et al.* **Chronic mental patients: the quality of life issue.** *Am J Psychiatry.* 1982;139:1271-1276.
78. <sup>1</sup> Katschnig H, *et al.* **Depression-specific quality of life scales are flawed.** *American Psychiatric Association Annual Meeting*, May 4-9 1996, New York. New Research Abstracts: 160.
79. <sup>1</sup> Atkinson M, *et al.* **Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology.** *Am J Psychiatry.* 1997;105:99-105.
80. <sup>1</sup> Katschnig H. **How useful is the concept of quality of life in psychiatry?** *Current Opinion in Psychiatry.* 1997;5:337-345.
81. <sup>1</sup> Hunt SM, McKenna SP. **The QLDS: a scale for measurement of quality of life in depression.** *Health Policy.* 1992;22:307-319.
82. <sup>1</sup> Hamilton M. **A rating scale for depression.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;12:56-62.
83. <sup>1</sup> Ramos-Brieva J A, Cordero Villafáfila A. **Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión.** *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1986;14:324-34.
84. <sup>1</sup> Guy W. **Clinical Global Impression (CGI). Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual.** *Ruekville: National Institute Mental Health*, 1976.
85. <sup>1</sup> Endicott J, *et al.* **The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance.** *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766-771.
86. <sup>1</sup> Hunt SM, McKenna SP: **The QLDS, a scale for the measurement of quality of life in depression.** *Health Policy.* 1992;22:307-19.
87. <sup>1</sup> Cervera-Enguix S, *et al.* **The development and validation of a Spanish version of the quality of life in depression scale (QLDS).** *Eur Psychiatry.* 1999;14:392-8.



88. <sup>1</sup> Lingjaerde O, *et al.* **The UKU side effect rating scale.** *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(Suppl. 334): 1-100.
89. <sup>1</sup> Puzantian T. **Mirtazapine, an antidepressant.** *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:44-49.
90. <sup>1</sup> Majeroni B, Hess A. **The Pharmacologic Treatment of Depression.** *Journal of the American Board of Family Practice.* 1998;11(2):127-139.
91. <sup>1</sup> Kennedy SH, *et al.* **Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression.** *J Affect Disord.* 1999;56:201-8.
92. <sup>1</sup> Hartmann U, *et al.* **Female sexual desire disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment [review].** *World J Urol.* 2002;20:79-88.

# **ANEXOS**

## **Instrumentos utilizados**

## 5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

Ítems	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros</li> <li>• Frecuencia urinaria</li> <li>• Sudoración</li> </ul>
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la libido</li> <li>• Trastornos menstruales</li> </ul>
15. Hipocondría	<p>0. No la hay 1. Preocupado de si mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. Insight (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo</p>

### 8.3.4. Escala de Experiencia Sexual de Arizona (Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)

Para cada ítem, por favor indique su nivel *global* durante la *última semana*, incluyendo el día de hoy.

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

## 10.1. Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

### Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

### Mejoría global (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

## 12.2. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)

[Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).]

- |     |  |
|-----|--|
| 100 | Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida,   |
| 91  | es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.  |
| 90  | Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).  |
| 80  | Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).  |
| 70  | Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.  |
| 60  | Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).   |
| 50  | Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).   |
| 40  | Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela). |
| 30  | La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).  |
| 20  | Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maniaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).  |
| 10  | Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.   |
| 0   | Información inadecuada.  |

### 13.7. Escala de Calidad de Vida para la Depresión (Quality of Life Depression Scale, QLDS)

1

Por favor, piense en cómo se siente en este momento. A continuación lea las siguientes cuestiones. Cada cuestión tiene dos respuestas posibles. Marque la respuesta con la que más se identifique.

*Si no está seguro, señale la respuesta que más se parezca a cómo se siente usted en este momento.*

Por favor, asegúrese de contestar todas las cuestiones.

1. Sólo quiero que pase el tiempo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2. Tengo esperanza en el futuro	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3. Me cuesta mantener una conversación	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4. Me gusta estar al corriente de las cosas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5. Siento que mi vida se está perdiendo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6. Siento como si no controlara mi vida	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
7. Me cuesta salir de casa	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
8. En general, disfruto con lo que hago	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
9. Le he perdido el gusto a la vida	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
10. Siento que no apporto nada a los demás	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
11. No puedo abrirme a la gente que quiero	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
12. Atiendo mis necesidades (aseo, alimentación, descanso, etc.)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
13. Soy capaz de pensar en el futuro	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
14. Sólo quiero pasar desapercibido/a	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
15. Hay cosas que me ilusionan	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
16. Ya no me divierte nada	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
17. No me ocupo de mis amigos	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
18. No me cuesta hacer mis tareas diarias	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
19. Me aislo de la gente	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
20. Me cuesta decidir hasta en lo más sencillo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
21. Me siento una carga para los demás	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
22. La mayor parte del tiempo estoy como ausente, con la mirada perdida	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>



23. Me cuesta el trato con los demás	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
24. Me encierro en mi mismo/a	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
25. Descuido mi aspecto	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
26. Puedo ver el lado divertido de las cosas	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
27. No me entero de lo que me dice la gente	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
28. Creo que decepciono a todo el mundo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
29. Me agobia cada nuevo día	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
30. Disfruto de la comida	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
31. Trato de evitar a la gente	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
32. Soy reacio/a a contestar al teléfono y abrir la puerta	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
33. Mi vida no tiene sentido	Verdadero <input type="checkbox"/> Falso <input type="checkbox"/>
34. Soy capaz de afrontar los problemas cotidianos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<b>Gracias por cumplimentar este cuestionario. Por favor, compruebe las hojas para asegurarse de haber contestado a todas las cuestiones.</b>	
Puntuación global _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

# 11.5. Escala de Efectos Secundarios (Udvalg für Klinische Untersogelser, UKU)

Síntoma	NE	Gravedad				Relación causal		
		0	1	2	3	Improbable	Posible	Probable
<b>Efectos psíquicos</b>								
Dificultad de concentración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenia/lasitud/fatigabilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somnolencia/sedación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones mnésicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tensión/inquietud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la duración sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución de la duración sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de los sueños	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indiferencia emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Efectos neurológicos</b>								
Distonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rigidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipocinesia/acinesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipercinesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Temblor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acatasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsiones epilépticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parestesias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Efectos autonómicos</b>								
Trastornos de acomodación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la salivación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución de la salivación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Náusea/vómito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estreñimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones de la micción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poliuria/polidipsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vértigo ortostático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitaciones/taquicardia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la sudoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Otros efectos</b>								
Exantema morbiliforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema petequial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema urticarial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema psoriásico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema inclasificable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prurito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de la pigmentación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pérdida de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amenorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Galactorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ginecomastia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aumento del deseo sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disminución del deseo sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción eréctil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción eyaculatoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción orgásmica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción de la lubricación vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea tensional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea migrañosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea (otras formas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dependencia física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dependencia psíquica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NE, no evaluable.

Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente		Evaluador	
		Paciente	Médico
0	Sin efectos secundarios		
1	Sin interferencia significativa		
2	Interferencia moderada		
3	Interferencia marcada		
Consecuencia			
0	Ninguna acción		
1	No reducción dosis/tratamiento efectos secundarios		
2	Reducción de la dosis		
3	Retirada medicación o cambio		