

ACTUALIZACION POR TEMAS

Efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual

Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera*
Miguel Valdez Adamchik**

Summary

Sexual disorders secondary to depression and those due to its pharmacological treatment are more frequent than was previously suspected. They include: a decrease in sexual libido, and orgasmic, erectile and ejaculation dysfunctions among others. Different kinds of antidepressants have been related with these side effects: monoamine-oxidase inhibitors, tricyclic, tetracyclic and new generation drugs. To date, very few controlled studies have been carried out about antidepressants' sexual side effects and we have also little information about the abnormal sexual function during depression. Therefore, we need more clinical attention and psychiatric research in this area. Also, the study of sexual dysfunctions caused by drugs is important because it will help us to better understand the complex physiology and pathophysiology of sexuality. In this article the authors review our current knowledge about sexual dysfunctions during depression and its pharmacological treatment.

Resumen

Los trastornos sexuales secundarios a la depresión y a su tratamiento farmacológico, son más frecuentes de lo que se sospecha. Entre estos trastornos se incluyen: la disminución de la libido sexual, los trastornos del orgasmo, de la erección y de la eyaculación entre otros. Distintos tipos de antidepresivos han sido implicados en estos efectos secundarios: inhibidores de la monoamino-oxidasa, tricíclicos, tetracíclicos y fármacos de nueva generación. A la fecha se han realizado muy pocos estudios controlados sobre los efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual, y contamos también con poca información sobre la función sexual alterada durante la depresión. Por tanto, se requiere de una mayor atención del clínico y de la investigación psiquiátrica en esta área. El estudio de los trastornos en la función sexual de origen medicamentoso es importante, ya que nos ayudará a comprender mejor la compleja fisiología y fisiopatología de la sexualidad. En este artículo se revisa el estado actual de nuestros conocimientos sobre los trastornos sexuales que se presentan durante la depresión y su tratamiento farmacológico.

Introducción

Los cambios en la función sexual durante el curso de la enfermedad depresiva son bien conocidos (117). Los medicamentos antidepresivos pueden agravar los trastornos sexuales que se observan en los pacientes con depresión mayor, aunque también pueden mejorarlos (103). Entre los efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual se incluyen: la disminución de la libido sexual, los trastornos del orgasmo, de la erección y de la eyaculación entre otros. Distintos tipos de antidepresivos han sido implicados en estos efectos secundarios: inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), tricíclicos, tetracíclicos y fármacos de nueva generación. El conocimiento de estos trastornos se basa en la observación de casos únicos o de pequeños grupos; y pocos estudios controlados sobre los efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual (56) han sido publicados a la fecha. El estudio de estos efectos es importante, ya que interfieren en el tratamiento; además, estos cambios pueden ayudar a comprender mejor la fisiología y patofisiología de la función sexual. En este artículo realizamos una revisión de la literatura sobre los cambios en la función sexual durante la depresión, los efectos de distintos antidepresivos en dicha función y su probable fisiopatología. La finalidad de esta revisión es interesar al clínico en el diagnóstico de los trastornos sexuales que se presentan durante la depresión y su tratamiento farmacológico.

Trastornos sexuales en la depresión

En la depresión se han reportado tanto aumento como disminución del deseo sexual (94, 96,134). La disminución del interés en la actividad sexual parece presentarse en 50 a 90 % de los individuos deprimidos (16,17,29,30,54,73,96,112,128). Beck (1967) reportó que 67 % de sujetos deprimidos presentaron pérdida del interés sexual, comparados con 27 % de sujetos control no depresivos. Beaumont (1973) observó que el estado afectivo depresivo afectaba negativamente la conducta sexual en 13 de 19 pacientes

* Clínica de Investigación de Ansiedad y Depresión. Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Clínica de Patología Sexual. Hospital Universitario José E. González U.A.N.L.

Solicitud de sobreiros Dr. José Alfonso Ontiveros. Apdo. Postal 3-4101 C.P. 64461 Monterrey, N.L.

masculinos (68 %) y en 20 de 35 pacientes del sexo femenino (57 %). Mathew y Weinman (1982) reportaron en 51 pacientes depresivos, pérdida de la libido sexual en 31 % de ellos, aumento de la libido en 22 %, y amenorrea en 36 %. La pérdida de la libido sexual se relaciona más importantemente con los síntomas depresivos de pérdida del apetito, del interés en otra persona y afecto depresivo (148). Otros síntomas sexuales que han sido reportados en los pacientes deprimidos previamente asintomáticos son: reducción en la frecuencia de coitos, erecciones incompletas, dispareunia y dificultades orgásmicas (96, 117, 128). Parece ser que las erecciones en el hombre y la vasocongestión en la mujer, son las respuestas más vulnerables durante el curso de la enfermedad depresiva (73).

A pesar del reconocimiento de estos síntomas sexuales durante la depresión, ellos son poco comprendidos (117). Por ejemplo, la disminución de la libido sexual puede ser consecuencia de la poca motivación que se presenta en la depresión, lo que incluye la pérdida de interés y anhedonia. De hecho, los criterios diagnósticos para depresión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera edición (DSM-III), incluían a la disminución de la libido sexual como un equivalente de la anhedonia (1); sin embargo, la edición revisada de este manual (DSM-III-R) no incluye los cambios en la función sexual para el diagnóstico del episodio depresivo mayor (2). En contraste, otros autores consideran que los síntomas sexuales son parte integral de los trastornos afectivos (147). Las alteraciones en la libido sexual podrían estar ocasionadas por una alteración fisiológica básica que se presenta durante los episodios depresivos (132). Así, algunos estudios sugieren que la tumescencia peneana nocturna se encuentra alterada en la depresión mayor (132, 154, 161, 162). Thase y colaboradores (1988) encontraron que el tiempo de tumescencia peneana nocturna se encontraba disminuido en 34 pacientes con depresión mayor no hospitalizados (40 %) y a un nivel similar al observado en 14 pacientes no depresivos con diagnóstico de impotencia orgánica. Estos datos y los encontrados por otros autores (154) sugieren que la capacidad eréctil se encuentra disminuida en un porcentaje significativo de pacientes depresivos, siendo esto potencialmente reversible.

Los fármacos antidepresivos y los trastornos sexuales

Los efectos secundarios reportados con antidepresivos incluyen: disminución de la libido sexual, trastornos orgásmicos, trastornos de la erección y de la eyaculación entre otros. Estas observaciones clínicas basadas en casos únicos o de pequeños grupos (56, 57, 58), han implicado a una amplia gama de antidepresivos: IMAO, tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros; sin embargo, muy pocos estudios controlados sobre los trastornos sexuales asociados al empleo de antidepresivos, han sido publicados a la fecha (34, 57).

Algunos autores consideran que la incidencia real de efectos sexuales relacionados al uso de antidepresi-

vos, se subestima (51, 96, 103). Se sabe que aproximadamente 30 % de los pacientes deprimidos no tratados sufren pérdida de la libido sexual, retardo en la eyaculación, anorgasmia e impotencia, y un 20 % de aumento de la libido sexual (96, 103, 145). Dada esta alta incidencia de trastornos sexuales, la falla de su control antes del tratamiento ha sido una de las mayores dificultades para calcular la incidencia real de los efectos secundarios de los antidepresivos en la función sexual (56, 57). Además, pocos estudios han empleado escalas apropiadas para evaluar estas alteraciones. Harrison y cols. (46, 47) publicaron el mejor estudio controlado realizado hasta la fecha sobre los efectos de los antidepresivos en la función sexual; lo realizaron en pacientes deprimidos con el método doble ciego a la imipramina y fenelcina contra placebo. Se encontró que tanto el tratamiento con imipramina como con fenelcina se asociaban a una alta incidencia de efectos adversos en la función sexual; ésta disminuyó 8 % en hombres y 16 % en mujeres tratados con placebo, 80 % en hombres y 57 % en mujeres que recibieron fenelcina, asimismo en 50 % de hombres y 27 % de mujeres tratados con imipramina. El orgasmo y la eyaculación presentaron más alteraciones que la erección. Tanto la dosis de imipramina como sus niveles séricos (imipramina y desipramina), fueron más altos en aquellos pacientes que desarrollaron trastornos en la función sexual. Los hombres reportaron más trastornos con ambos tratamientos activos, pero estos también fueron frecuentes entre las mujeres sin diferencia estadísticamente significativa entre sexos. Esto último contrasta con los reportes no controlados en los que parecen predominar los trastornos sexuales en el hombre (103, 145).

Para comprender los mecanismos implicados en los trastornos sexuales secundarios al uso de antidepresivos, es necesario que revisemos brevemente las estructuras anatómicas involucradas y las fases de la función sexual.

La función sexual y su neurofisiología

Las fases de la función sexual son: 1) fase de estimulación (erección en el hombre, vasocongestión genital en la mujer) y 2) fase orgásmica.

La erección peneana incluye un mecanismo neurovascular que permite el flujo arterial preferencial a los espacios vasculares del cuerpo cavernoso (67, 71) innervado por fibras colinérgicas y adrenérgicas (149). Al parecer impulsos vasoconstrictores alfa-adrenérgicos impiden la tumescencia del pene (146). Brindley (25) ha demostrado que los bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos producen erecciones reflejas cuando son administrados localmente como la inyección de papaverina, un relajante del músculo liso (168, 179). En el pene existen también fibras nerviosas vasodilatadoras parasimpáticas (nervios erectores); los cuales provienen de las raíces anteriores de los segmentos medulares sacros S-2 a S-4. Sin embargo, la estimulación de S2 a S4 por medio de electrodos implantados crónicamente, induce la contracción vesical, en tanto que la estimulación de S2 y S3 da lugar a erecciones penenanas (Brindley, 1988).

También existen fibras simpáticas provenientes de los segmentos medulares T-12 a L-1 que viajan por el nervio hipogástrico (129,173). Los nervios parasimpáticos actúan en la erección peneana en la mayoría de las especies, incluyendo al hombre, aunque no existe consenso en cuanto al neurotransmisor postgangliónar involucrado (142). El papel del sistema simpático es aún poco claro ya que parece involucrar tanto fibras vasodilatadoras como vasoconstrictoras. Los estudios en pacientes con lesiones medulares sugieren la existencia de dos vías eréctiles: una denominada refleja, que incluye los nervios pélvicos parasimpáticos y otra psicógena, que incluye las largas fibras simpáticas (22,31). Estudios recientes han mostrado el papel de un polipéptido intestinal vasoactivo PIV en la mediación de la erección (115,119). Al parecer la liberación del PIV está asociada a la relajación de los tejidos musculares lisos, a la disminución de la resistencia periférica y al aumento del flujo arterial (133).

La eyaculación normal involucra dos procesos, la emisión y la eyaculación propiamente dicha. La contracción rítmica del epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales y próstata expulsan el líquido seminal a la uretra prostática. Al ser estimulado el bulbo uretral se cierra el cuello vesical, lo que evita la eyaculación retrógrada. Las contracciones rítmicas del bulbo uretral y de la musculatura estriada perineal expulsan el semen hacia afuera, en el acto eyaculatorio propiamente dicho (75). En el epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales existen fibras adrenérgicas y colinérgicas (75). El nervio hipogástrico cuya estimulación da lugar a emisión seminal en animales (24), posee fibras preganglionares que hacen sinapsis con neuronas adrenérgicas cerca de los órganos inervados (36). La estimulación alfa-adrenérgica simpática también ha sido implicada en la emisión seminal y cierre del cuello vesical en animales de experimentación (15).

La respuesta sexual femenina es menos conocida que la masculina, pero parece ser que tanto la lubricación como la engurgitación de los genitales femeninos dependen en cierta medida del control del parasimpático. La estimulación de las raíces S2 y S3 incrementan significativamente el flujo sanguíneo vaginal, en tanto que esto no sucede con la estimulación de la cuarta raíz sacra (87). Se ha asumido que el aumento de volumen del clitoris, labios y vagina es secundario a un aumento de la actividad parasimpática proveniente de los segmentos S2 a S4 (52). Es posible que el péptido intestinal vasoactivo sea el neurotransmisor involucrado en la vasodilatación vaginal y en la formación del trasudado vaginal lubricante durante la excitación sexual (88). El orgasmo femenino, por otro lado, parece estar controlado primariamente por fibras alfa-adrenérgicas.

Mecanismos de acción de los antidepresivos en la función sexual

Nurnberg (114) sugirió que los antidepresivos y otros psicofármacos pueden causar trastornos en la función sexual por sus efectos en tres niveles: 1) periférico, por ejemplo por acción directa o indirecta en

receptores muscarínicos y adrenérgicos en el sistema nervioso autónomo; 2) hormonal, por perturbación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y en órganos blanco relacionados; y 3) central, a través de alteraciones directas o indirectas de la función de neurotransmisores en el sistema nervioso central.

1) **Mecanismos periféricos:** Entre los mecanismos periféricos implicados en los trastornos sexuales, por medicamentos se ha sugerido que sus efectos anticolinérgicos pueden reducir la respuesta vascular para la tumescencia peneana mediada por el sistema parasimpático (53,73,103). Sin embargo, los datos con los que se cuenta no apoyan la hipótesis de que la acetilcolina sea el neurotransmisor periférico más involucrado en la erección del pene (115,142,171). Otros mecanismos periféricos alternativos en los trastornos eréctiles por antidepresivos, parecen estar relacionados con la potenciación de la actividad adrenérgica/noradrenérgica y la vasoconstricción asociada con el incremento del recambio de la noradrenalina. Esto podría ser resultado de la acción antagonista de muchos antidepresivos sobre los receptores presinápticos noradrenérgicos alfa-2. Parece ser que se requiere de un balance adrenérgico/colinérgico para una adecuada función eréctil. La actividad colinérgica tiene como probable función el modular los efectos a nivel sexual ocasionados por los cambios en otros sistemas de neurotransmisores (142).

2) **Cambios hormonales:** Los cambios en la actividad endocrina en los pacientes deprimidos son bien conocidos (65) y una probable acción de los antidepresivos, en especial sobre la prolactina, ha sido sugerida por algunos autores (164). Sin embargo, no existe suficiente evidencia para considerar que los niveles de prolactina tiendan a elevarse con los antidepresivos (101). De hecho, los IMAO pueden suprimir la secreción de prolactina (37). En animales de experimentación la disminución de la concentración cerebral de serotonina disminuye la actividad sexual por aumento de los efectos de la testosterona (64). Sin embargo, en humanos, Steiger y cols. (1993) demostraron que la secreción nocturna de testosterona se encuentra disminuida en los pacientes depresivos. Los procesos que controlan la tumescencia peneana nocturna parecen ser andrógeno-dependientes (136). Así, en los sujetos sanos, se ha demostrado la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de testosterona y la tumescencia peneana nocturna (45,85) y la administración de testosterona a sujetos normales y con hipogonadismo incrementa o restablece la rigidez eréctil en los episodios nocturnos (27,35).

3) **Mecanismos centrales:** Los mecanismos centrales que intervienen en la función sexual no son bien conocidos. Se sabe que algunas áreas cerebrales están involucradas en la función sexual que parece estar mediada por la acción de distintos neurotransmisores. En relación a la actividad dopaminérgica en la conducta sexual, se ha observado en roedores, que el umbral para desencadenar el reflejo de la erección y eyaculación disminuye con el

empleo de fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica central (48). Estos fármacos actúan en los receptores dopaminérgicos del cerebro y médula espinal (58). Existe también evidencia que indica que la actividad dopaminérgica central está asociada a la respuesta eréctil en humanos (142). En contraste, la actividad central de las vías serotoninérgicas parece ejercer acción inhibitoria en la conducta sexual masculina y femenina (49, 178). Además, se ha sugerido que los fármacos pueden provocar cambios en la función sexual, por su acción sobre los receptores serotoninérgicos espinales (158). El aumento de actividad serotoninérgica parece asociarse con la inhibición del orgasmo por su acción central (138) y las vías periféricas serotoninérgicas podrían también inhibir las contracciones orgásmicas por relajación de la musculatura de las estructuras sexuales involucradas (131,178). En resumen, el aumento farmacológico de la actividad dopaminérgica parece facilitar la función sexual, en tanto que el aumento de la actividad serotoninérgica la inhibe.

Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos

Un efecto positivo que suele observarse con los antidepresivos tricíclicos como con otros antidepresivos, es la restauración del interés y la libido sexual disminuidos que se presentan durante las etapas depresivas (117). Beaumont observó (16) que 10 de 19 hombres y 21 de 35 mujeres deprimidos, reportaron un aumento en la frecuencia de coitos durante la terapia con norimipramina. Renshaw (128) reportó también en 19 pacientes que presentaban trastornos sexuales secundarios a una "neurosis depresiva", una mejoría en las autoevaluaciones y evaluaciones efectuadas por los médicos sobre la función sexual, al mismo tiempo que mejoraban globalmente de su depresión con la doxepina.

Los efectos anticolinérgicos de los tricíclicos han sido implicados en la impotencia que se observa frecuentemente con el uso de estos medicamentos (53). Cabe señalar que las fibras parasimpáticas sacras, que se piensa están relacionadas con la impotencia inducida por medicamentos, son las mismas fibras nerviosas afectadas durante la retención urinaria de origen anticolinérgico ocasionada por antidepresivos tricíclicos (10,66). Además, los bloqueadores ganglionares y otros agentes anticolinérgicos pueden ocasionar impotencia (82). Sin embargo, la evidencia actual ha puesto en cuestionamiento el que este mecanismo colinérgico sea el único responsable de los trastornos eréctiles por antidepresivos (142, 144). Por ejemplo, se ha observado que la mianserina y amitriptilina disminuyen la duración y magnitud de la tumescencia peneana nocturna (81). Sin embargo el tetracíclico mianserina posee pocos efectos anticolinérgicos y sobre la recaptura de serotonina comparada con la amitriptilina, pero ambos medicamentos aumentan la actividad adrenérgica. Además, la atropina y otros anticolinérgicos no parecen causar trastornos eréctiles con mucha frecuencia (100). En contraste, el colinomimético prostigmina revierte los trastornos sexuales asociados a tricíclicos (83), y el betanecol, un colino-

mimético periférico no específico, ha sido empleado para tratar los trastornos eréctiles causados por tricíclicos (53). Estos efectos positivos parecen tener que ver con la restauración del equilibrio adrenérgico/colinérgico necesario para una adecuada función eréctil (142).

En la literatura, la impotencia se ha reportado con el empleo de amitriptilina (34,60,68,81,90,128,156) imipramina (9,34,43,51,145), nortriptilina (145), desipramina (103,145), protriptilina (33,43,103,106,145,166), clorimipramina (32,60), amoxapina (60) y maprotilina (92). La impotencia parece presentarse en 2 a 5 % de sujetos que reciben imipramina (4,51) y hasta en 20 % de hombres sometidos a la clomipramina (33,174). Los trastornos en la eyaculación se han reportado también con tricíclicos, y pudieran estar relacionados con la actividad adrenérgica de estos medicamentos (117,139,142). La actividad alfa-adrenérgica de los tricíclicos varía con la dosis y el fármaco en cuestión. Se ha reportado retardo o inhibición de la eyaculación con amitriptilina (34,113,145,167), imipramina (34,50,103,139), clomipramina (16,34,41,122), nortriptilina, desipramina (34), doxepina y amoxapina (84,137). Se ha reportado también dolor durante la eyaculación con imipramina (2), clomipramina (2, 105) protriptilina y desipramina (145). Ya que los tricíclicos potencializan los efectos de la norepinefrina en el sistema simpático periférico, y al parecer, las aminas secundarias ejercen un efecto mucho mayor que los compuestos terciarios (117), todo parece indicar que los trastornos en la eyaculación pueden ser el resultado de la acción de los tricíclicos sobre los sistemas parasimpático y simpático (159,165). Existe también evidencia que sugiere que se requiere de un adecuado balance adrenérgico-colinérgico para la función eyaculatoria. Así, el betanecol ha revertido los trastornos eyaculatorios ocasionados por la protriptilina (176) e imipramina (139). Algunos autores sugieren que el bloqueo parcial periférico simpático de los receptores alfa-adrenérgicos por antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, interfiere con la coordinación de las contracciones musculares que transportan el semen, induciendo un espasmo doloroso durante la eyaculación (2). Eaton (41) ha empleado los efectos adrenérgicos de los tricíclicos para tratar la eyaculación prematura. El empleo de la clomipramina en varias dosis y encontró un retardo de la eyaculación prematura a dosis bajas o moderadas (30-40 mgs/día), pero una total inhibición a dosis altas. En la mujer, Beaumont (16) reportó que con el uso de antidepresivos tricíclicos, existe inhabilidad para alcanzar al orgasmo. El retardo en el orgasmo femenino ha sido reportado con imipramina (34,150,151,153), clomipramina (16,62,105,109,123), nortriptilina (150,151) y amoxapina (53,143). Monteiro y cols. (105) reportaron que en pacientes tratados con clomipramina por padecer trastorno obsesivo compulsivo, un 92 % de ellos presentaron dificultad para alcanzar el orgasmo y un 70 % anorgasmia con igual proporción entre hombres y mujeres. La anorgasmia en cambio, no parece presentarse con desipramina (150). El mecanismo por el cual los antidepresivos producen anorgasmia es incierto y varias hipótesis al respecto han sido sostenidas (141). Algunos autores han sugerido que éste es un efecto imputable a la actividad anticolinérgica,

de los tricíclicos, pero varios estudios contradicen esta teoría. Los tratamientos con atropina, metilatropina y betanecol, raras veces producen este efecto en la mujer (171). Sovner (150) ha postulado que la actividad serotoninérgica de los antidepresivos pudiera estar relacionada con la inhibición del orgasmo. Además, la administración de ciproheptadina, un antihistamínico con actividad antiserotoninérgica y anticolinérgica revierte la anorgasmia inducida por la imipramina (138,153) y nortriptilina (151). La amoxapina una dibenzazepina y metabolito del fármaco antipsicótico loxapina, ha ocasionado también inhibición del orgasmo femenino (53,143). Se ha reportado que el cambio a desipramina, un antidepresivo tricíclico con poca actividad en la recaptura de serotonina, resolvió la anorgasmia inducida por imipramina (150) y clomipramina (123). Estas observaciones apoyan las teorías que postulan que la inhibición del orgasmo por fármacos está relacionada directamente con su actividad serotoninérgica.

En relación a cambios en la libido sexual, se ha observado su disminución con nortriptilina, desipramina, clomipramina (34), maprotilina, imipramina (34,43,71,145), protriptilina (43) doxepina y amitriptilina (13,34,110,156). Pero también un aumento de libido con imipramina y amoxapina (34,71,145).

Inhibidores de la monoamino-oxidasa

Los IMAO mejoran los trastornos sexuales secundarios a la depresión (7). Además, muchos de los efectos de los IMAO en los sistemas nerviosos central y periférico, se parecen a los de los tricíclicos. Simpson (145) reportó una incidencia de 10-30% de trastornos sexuales con IMAO. Wyatt (175) reportó que 5 de 7 pacientes tratados por narcolepsia presentaron este tipo de trastornos. Por su parte, Rabkin (125) reporta un 22 % de anorgasmia e impotencia en pacientes deprimidos tratados con IMAO, siendo éste el efecto secundario más frecuente de estos medicamentos. Harrison y cols. (56), en un estudio controlado, reportaron disminución de la función sexual en 80 % de hombres y 57 % de mujeres tratados con fenelcina, una incidencia mucho mayor al 8 % en hombres y 16 % en mujeres que recibieron placebo y no diferente estadísticamente al grupo de pacientes que recibió imipramina con la presencia de este efecto en 50 % de hombres y 27 % de mujeres. La impotencia eréctil y los trastornos de la erección se han reportado con fenelcina (6,125), tranilcipromina (53,125) e isocarboxácida (53). Existe también un reporte de priapismo con fenelcina (177). Los trastornos eyaculatorios han sido reportados con fenelcina (62,126). Al igual que con tricíclicos, el retardo de la eyaculación ocasionado por IMAO puede ser resultado del bloqueo simpático periférico (54,117). Con fenelcina se ha reportado disminución de la libido sexual (46) y su aumento con isocarboxácida (130) y tranilcipromina (145). Wyatt y cols. (152) fueron los primeros en reportar la presencia de anorgasmia con el uso de fenelcina; desde entonces, otros investigadores han reportado casos similares (14,108,114,118) pero también la remisión espontánea de este efecto (114). Se ha reportado que la pargilina, fenelcina e iproniácida inhiben conductas

sexuales en ratas de ambos sexos que coincide con el tiempo de acumulación máxima cerebral de la serotonina (48). La administración de p-clorofenilalanina que depleta la serotonina por inhibición de la enzima triptofano hidroxilasa inhibe dicha acumulación de serotonina cerebral y la inhibición de la conducta sexual en ratas (159). La administración de L-deprenil, un IMAO selectivo para la monoamino-oxidasa tipo B, no parece afectar la función sexual (78,93,123). En el hombre la administración de ciproheptadina parece revertir la anorgasmia por tricíclicos e IMAO (38,150).

La pargilina es el único antidepresivo con el cual se ha reportado azoospermia y orgasmos sin evidencia de eyaculación (80). Un hallazgo sorprendente con uso de IMAO es un aumento en la cuenta y movilidad espermáticas. Este fenómeno fue reportado con la fenelcina por vez primera por Blair y cols. (20).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los antidepresivos con efecto selectivo en el bloqueo del mecanismo de recaptura de la serotonina, tales como: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y otros, han sido también asociados a alteraciones en la función sexual (23). Con fluoxetina, Herman y cols. (61) encontraron que 8.3 % de 60 pacientes presentaron anorgasmia y/o retardo del orgasmo. Stark y Hardison (152), al revisar los resultados de algunos estudios doble ciego con fluoxetina, encontraron en 185 pacientes un 5 % de efectos secundarios en la función sexual. Los mecanismos serotoninérgicos en el sistema nervioso central que parecen tener un efecto inhibitor del orgasmo y libido sexual en animales (48,160), podrían explicar en el humano un efecto similar con el empleo de antidepresivos con acción serotoninérgica. Dado el papel de la serotonina en la función orgásmica, no es sorprendente que la fluoxetina y otros fármacos con efecto selectivo en el bloqueo de la recaptura de serotonina, ocasionen trastornos orgásmicos y disminución de la libido sexual (69,76,178). Al igual que con tricíclicos, la inhibición del orgasmo reportada con fluoxetina, parece mejorar con la administración de ciproheptadina, un antihistamínico con propiedades antiserotoninérgicas (44,99). La serotonina posee también acción inhibitoria de la eyaculación, posiblemente por una acción directa en el cerebro y médula espinal (129,131,158) y periférica, ya que actúa en los músculos lisos que intervienen en las contracciones orgásmicas (178).

Model (104) reportó que la administración de fluoxetina pareció ocasionar en una paciente: bostezo involuntario, engurgitación del clitoris y orgasmos espontáneos múltiples. El bostezo y los orgasmos múltiples también han sido reportados con clomipramina, un antidepresivo tricíclico con efecto potente bloqueador del mecanismo neuronas de recaptura de la serotonina (97). Morris (107) reporta el caso de un paciente tratado con fluoxetina que presentó episodios de excitación sexual descritos como orgásmicos. Por otro lado, el tratamiento con fluoxetina fue asociado con anestesia del pene en un paciente (111).

Para Herman y cols. (61) los efectos secundarios que se han presentado durante el tratamiento con

ciertos antidepresivos, podrían predecir la presencia de efectos secundarios similares con el empleo de otros antidepresivos con mecanismo de acción similar, por lo que podría suponerse que otros ISRS den lugar a efectos secundarios en la función sexual similares a los observados con fluoxetina.

Otros antidepresivos

La trazodona una triazolopiridina con efectos inhibitorios en la recaptura de serotonina se ha asociado más que ningún otro antidepresivo, con la presencia de priapismo (28,55,86,127,135,163,172). Con este antidepresivo se ha reportado también impotencia e inhibición de la eyaculación (72), pero también aumento de la libido sexual (157). El priapismo es la erección prolongada y dolorosa del pene que incluye el cuerpo cavernoso, con flacidez del cuerpo esponjoso y del glande. La literatura urológica reporta que 41 % de pacientes que presentan priapismo, han tomado algún psicotropo generalmente antipsicóticos o trazodona (91). El priapismo puede ser producido por inhibición del sistema simpático que controla la disminución de la tumescencia peneana y por un mecanismo ligado al bloqueo alfa-adrenérgico (79). La trazodona posee cierta actividad bloqueadora del receptor alfa-1 adrenérgico y poca actividad anticolinérgica. Aunque este efecto bloqueador alfa-1 adrenérgico no es muy marcado, se ha sugerido como el mecanismo responsable del priapismo causado por este medicamento (6). En un estudio de revisión sobre el tema, publicado en 1990, se encontraron reportes de casos sobre priapismo en 207 pacientes, 52 de los cuales requirieron intervención quirúrgica (163). La incidencia de priapismo asociado a trazodona se calcula de 1 en 1 000 a 1 en 10,000 (163,172). Por otro lado, el cambio a bupropion, un antidepresivo atípico con pocos efectos anticolinérgicos, antiadrenérgicos, antihistamínicos y serotoninérgicos, no provocó trastornos sexuales en 24 de 28 pacientes con antecedentes de alteración de la libido y erección parcial por el empleo de otros antidepresivos (tríciclicos, IMAO, maprotilina o trazodona) (38). Además, entre los pacientes sin historia de trastornos sexuales, no hubo trastornos sexuales al recibir bupropion. Garden y Johnston (47) sugieren que los pocos efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos del bupropion explicarían la aparente ausencia de efectos secundarios en la función sexual, con el empleo de este medicamento. Walker y cols. publicaron recientemente un estudio en donde el cambio a bupropion mejoró los trastornos del funcionamiento sexual por fluoxetina en 29 de 39 pacientes hombres y mujeres. Específicamente, los síntomas que mejoraron fueron la disminución de la libido sexual, anorgasmia y retardo del orgasmo.

Discusión y conclusiones

La función sexual parece estar determinada por complejas interacciones multisistémicas que involucran la inervación del parasimpático, simpático, la actividad hormonal, monoaminas, neuropéptidos (57,82,

89,120,141,142), el estado cognoscitivo-afectivo y el funcionamiento psicológico del individuo (59,73). El clínico debe recordar que la función sexual puede verse afectada por factores diversos no siempre de origen farmacológico. La falta de comunicación en la pareja sobre sus relaciones sexuales. (42), una pobre armonía familiar (11), la ansiedad sexual (42) y la ansiedad de ejecución sexual, afectan negativamente el funcionamiento sexual (73,74). Los componentes cognoscitivos y fisiológicos son parte integral del proceso de estimulación sexual y median los patrones de la respuesta normal y anormal. Los trastornos sexuales parecen ser el resultado de un proceso interactivo en donde los componentes cognoscitivos y fisiológicos constituyen un sistema de retroalimentación negativo de respuesta sexual anormal (116). Los trastornos en la función sexual cubren por tanto, un amplio rango de problemas, y se requiere por tanto, de diversas aproximaciones terapéuticas (98).

Los trastornos en la función sexual, con frecuencia se presentan durante el curso de la enfermedad depresiva. Muchos psicotropos, incluyendo al litio, los antidepresivos, los antipsicóticos, los antiepilépticos y las benzodiazepinas, afectan la conducta sexual humana (9,19,21,138,155). Con los antidepresivos se han reportado disminución de la libido sexual, trastornos del orgasmo, de la eyaculación y de la erección, entre otros. Pese a su frecuencia, se han realizado muy pocos estudios controlados sobre estos efectos secundarios, y contamos también con poca información sobre la función sexual alterada durante la depresión. Harrison y cols. (56) consideran que no existen estudios suficientes o de seguimiento, una vez que los antidepresivos han sido puestos a la venta y que provean de adecuada información sobre la incidencia de trastornos sexuales por antidepresivos. En su estudio, estos autores demostraron que estos efectos adversos ocurren tan frecuentemente en el hombre como en la mujer (57).

Diversos estudios señalan que los trastornos sexuales durante la depresión son más frecuentes de lo que se sospecha y merecen por tanto una mayor atención del clínico y de la investigación psiquiátrica. Es de importancia que el médico investigue apropiadamente cualquier cambio en la función sexual en el paciente deprimido antes de iniciar cualquier medicamento antidepresivo. Cabe recordar que el paciente no hablará con facilidad y de manera espontánea de su sexualidad y de los trastornos que presenta en la función sexual, por lo que es necesario que el interrogatorio sea dirigido. Esto es más relevante en la mujer en la que diversos factores sociales le impiden una adecuada expresión verbal sobre su capacidad sexual. Una detallada historia sexual en los pacientes que presentan trastornos en la función sexual (1) puede complementarse con escalas y cuestionarios a llenar por los pacientes (40,138).

Los trastornos sexuales que presentan los pacientes pueden ser por depresión, o secundarios al tratamiento con antidepresivos, a otros fármacos, o resultado de otros procesos patológicos subyacentes. Los efectos de los antidepresivos sobre la función sexual parecen ser reversibles cuando se disminuye

la dosis o se descontinúa el fármaco (26,39,70). Los trastornos sexuales por antidepresivos pueden ser una causa de interrupción del tratamiento (121), y estos efectos secundarios pueden ser lo suficientemente severos como para pensar en cambiar el tratamiento. Esta actitud previene en muchos pacientes las terminaciones prematuras de tratamiento con sus consecuentes recaídas depresivas tempranas, y fortalece la alianza terapéutica entre el médico y el paciente. Es también importante considerar que algunos pacientes pueden sentirse confundidos sobre el origen de sus síntomas sexuales y se tranquilizan mucho cuando saben que son secundarios al tratamiento farmacológico.

El estudio de la fisiología y de los mecanismos que pueden estar implicados en los trastornos en la función sexual de origen medicamentoso es importante.

Algunos antidepresivos pueden causar distintos tipos de trastornos sexuales por diferentes mecanismos y su estudio nos permitirá comprender mejor la compleja fisiología y fisiopatología de la sexualidad. Por otro lado, debemos recordar que si bien los antidepresivos pueden causar trastornos en la función sexual, también contribuyen a mejorar el interés y actividad sexual alterados durante la enfermedad depresiva.

Agradecimientos

El autor desea expresar su agradecimiento a la señorita Manuela Celina Sánchez por su asistencia en la elaboración de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. ACKERMAN M D, D'AHILIO J P, ANTONI M H, RHAMY R K, WEINSTEIN D, POLITANO V A: Patient-reported erectile dysfunction: A cross-validation study. *Arch Sex Behavior*, 22:6, 1993.
2. AIZENBERG D, ZEMISHLANY Z, HERMESH H, KARP L, WEIZMAN A: Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *J Clin Psychiatry*, 52(11):461-463, 1981.
3. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (Ed 3), 205-224, Washington D.C., 1980.
4. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3a. Ed Revisado), 213-233, Washington D.C., 1987.
5. ASSALIN P: Comment déterminer les antécédents sexuels. *Le Clinicien*, 75-81, 1988.
6. AYD F Jr: The current status of major antidepressants. *Psychiatric Research, Reports of the American Psychiatric Association*. 213-233, Washington D.C., 1960.
7. BAILEY H R: Studies in depression. II Treatment of the depressed frigid woman. *Med J Aust*, 834-837, 1973.
8. BALDESSARINI R J: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6a. edición Macmillan, Nueva York, 391-447, 1980.
9. BALON R, YERAGANI V K, POHL R, RAMESH C: Sexual dysfunction during antidepressants treatment. *J Clin Psychiatry*, 54(6):209-212, 1993.
10. BANCROFT J: Psychophysiology of sexual dysfunction. En: Van Praag H M, Lader M H, Rasmussen O S, Sachar E. (eds). *Handbook of Biological Psychiatry: Part II. Brain Mechanisms and Abnormal Behavior-psychophysiology*. Marcel Dekker Inc, Nueva York, 1980.
11. BANCROFT J: *Human Sexuality and its Problems*. Churchill-Livingston, Nueva York, 1983.
12. BARNES T R, BAMBER R W, WATSON J P: Psychotropic drugs and sexual behaviour. *Brit J Hosp Med*, 21: 594-600, 1979.
13. BARON D P, UNGER H R, WILLIAMS H E, KNIGHT R G: A double blind study of the antidepressants dibenzepin (Noveril) and amitriptyline. *NZ Med J*, 83:273-274, 1976.
14. BARTON J L: Anorgasmic inhibition by phenelzine. *Am J Psychiat*, 136:1616-1617, 1979.
15. BAUMGARTEN H G, OWMAN C, SJOBERG N O: Neural mechanisms in male fertility. En: Sciarr J J, Markand, Speidel JJ (eds). *Control of Male Fertility*. Harper and Row Publishers Inc, 1975:26-40, Nueva York, 1975.
16. BEAUMONT G: Sexual Side-effects of clomipramine (Anafranil). *J Int Med Res*, 1:469-472, 1973.
17. BECK A T: *Depression, Causes and Treatment*. University of Pennsylvania Press, 35, Philadelphia, 1967.
18. BELL C: Autonomic nervous control of reproduction: circulatory and other factors. *Pharmacological Review*, 24: 657-736, 1972.
19. BERGEN D, DAUGHERTY S, ECKENFELS E: Reduction of sexual activities in females taking antiepileptic drugs. *Psychopathology*, 25:1-4, 1992.
20. BLAIR J H, SIMPSON G M, KLINE N S: Monoamine oxidase inhibitors and sperm production. *J Am Med Ass*, 181:192, 1962.
21. BLAY S L, PACHECO M, CALIL H M: Lithium-induced male sexual impairment: Two case reports. *J Clin Psychiatry*, 43(12):497-498, 1982.
22. BORS E, COMARR A E: Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol Surv*, 10:191-222, 1960.
23. BOYER W F, FEIGHNER J P: *Side-effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. John Wiley & Sons, 1:133-152, Londres, 1991.
24. BRINDLEY G S: Electroejaculation: Its technique, neurological implications and uses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44:9-18, 1981.
25. BRINDLEY G S: Cavernosal alpha-blockade: A new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J of Psychiatry*, 143:332-337, 1983.
26. BUFFUM J: Pharmacosexology update: Prescription drugs and sexual dysfunctions using three different formats. *J Sex Marital Ther*, 9:67-78, 1986.
27. CARANI C, SCUTER A, MARRAMA P, BANCROFT J: The effects of testosterone administration and visual erotic stimuli on nocturnal penile tumescence in normal men. *Horm Behav*, 24:435-441, 1990.
28. CARSON C C, MINO R D: Priapism associated with trazodone therapy. *J Urol*, 139:369-370, 1988.
29. CASSIDY W L, FLANAGAN N B, SPELLMAN M, COHEN M E: Clinical observation in manic depressive disease: A quantitative study of 100 manic-depressive patients and 50 medically sick controls. *JAMA*, 164: 1535-1536, 1957.
30. CASPER R C, REDMOND D E, KATZ M M, SCHAFFER C B, DAVIS J M, KOSLOW S H: Somatic symptoms in primary affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 42: 1098-1104, 1985.
31. CHAPPELLE P A, DURAN J, LACERT P: Penile erection following complete spinal cord injury in man. *Br J Urol*, 52:216-219, 1980.

32. CLARK R W, SCHMIDT M S, BOUDOULES H, SCHULLER D E: Sleep apnea: treatment with protriptyline. *Neurology*, 29:1287-1292, 1979.
33. CLARKE F C: The treatment of depression in general practice. *South African Med J*, 43:724-725, 1969.
34. COUPER-SMARTT, RODHAM R: A technique for surveying side-effects of tricyclic drugs with reference to reported sexual effects. *J Int Med Res*, 1:473-476, 1973.
35. CUNNINGHAM G R, HIRSHKOWITZ M, KORENMAN S G, KARACAN I: Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:792-797, 1990.
36. DAIL W G, EVAN A P: Experimental evidence indicating that the penis of the rat is innervated by short adrenergic neurons. *Am J Anat*, 141:203-209, 1974.
37. DAVIES D M: *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford University Press, Oxford, 1977.
38. DECASTRO R M: Reversal of MAOI-induced anorgasmia with cyproheptadine. *Am J Psychiatry*, 142:783, 1985.
39. DELEO D, MAGNI G: Sexual side effects of antidepressant drugs. *Psychosomatics*, 24:1076-1082, 1983.
40. DEROGATIS L R, MELISARATOS N: The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther*, 5:244-281, 1979.
41. EATON H: Cloimipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res*, 1:432-434, 1973.
42. EVERAERD W, DEKKER J: Treatment of secondary orgasmic dysfunction: A comparison of systematic desensitization and sex therapy. *Behav Res Ther*, 20:269-274, 1982.
43. EVERETT H T: The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry*, 132(11):1202-1204, 1985.
44. FEDER R: Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *J Clin Psychiatry*, 52(4):163-164, 1991.
45. FENWICK P B C, MERCER S, GRANT R: Nocturnal penile tumescence and serum testosterone levels. *Arch Sex Behav*, 15:13-21, 1986.
46. FRIEDMAN S, KANTOR I, SOBEL S, MILLER R: A follow-up study on the chemotherapy of neurodermatitis with a monoamine oxidase inhibitor. *J Nerv Ment Dis*, 166:349-357, 1978.
47. GARDNER E A, JOHNSTON A: Bupropion-an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol*, 5(1):24-29, 1985.
48. GESSA G L, TAGLIAMONTE A: Possible role of brain serotonin and dopamine in controlling male sexual behavior. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 11:217-224, 1974.
49. GESSA G L, TAGLIAMONTE A: Role of brain serotonin and dopamine in male sexual behavior. En: Sarden M, Gessa G L (eds): *Sexual Behavior, Pharmacology and Biochemistry*. Raven Press, Nueva York, 117-128, 1975.
50. GLASS R M: Ejaculatory impairment from both phenelzine and imipramine, with tinnitus from phenelzine. *J Clin Psychopharmacol*, 1(3):152-154, 1974.
51. GREENBERG H F: Erectile impotence during the course of tofranil therapy. *Am J Psychiatry*, 121:1021, 1965.
52. GRIFFITH E R, TREISHCMAN R B: Sexual functioning in woman with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 56:18-21, 1975.
53. GROSS M D: Reversal by bethanechol of sexual dysfunction caused by anticholinergic antidepressants. *Am J Psychiatry*, 139(9):1193-1194, 1982.
54. HAMILTON M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 12:56-62, 1960.
55. HANNO P M, LOPEZ R, WEIN A J: Trazodone-induced priapism. *Br J Urol*, 61:94, 1988.
56. HARRISON W M, STEWART J, EHRHARDT A A, RABKIN J, MCGRATH P, LIEBOWITZ M, QUITKIN G: A controlled study of the effects of antidepressants on sexual function. *Psychopharmacol Bull*, 21(1):85-88, 1985.
57. HARRISON W M, RABKIN J G, EHRHARDT A A, STEWAERT J W, MCGRATH P J, ROSS D, QUITKIN F: Effects of antidepressant medication on sexual function: A controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 6:114-149, 1986.
58. HASEN S: Spinal control of sexual behavior: Effects of intrathecal administration of lisuride. *Neurosci Lett*, 33:329-332, 1982.
59. HEIMAN J R, ROWLAND D L: Affective and physiological sexual response patterns: The effects of instructions on sexually functional and dysfunctional men. *J Psychosomatic Res*, 27(2):105-116, 1993.
60. HEKIMIAN L J, FRIEDHOFF A J, DEEVER E: A comparison of the onset of action and therapeutic efficacy of amoxapine and amitriptyline. *J Clin Psychiatry*, 39:633-637, 1978.
61. HERMAN J B, BROTMAN A W, POLLACK M H, FALK W E, BIEDERMAN J, ROSENBAUM J F: Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 51(1):25-27, 1990.
62. HOLLANDER E, MCCARLEY A: Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry*, 53(6):207-209, 1992.
63. HOLLENDER M H, BAN T A: Ejaculatio retardata due to phenelzine. *Psychiatr J Univ Ottawa*, 4:233-234, 1980.
64. HOLLISTER L E: Drugs and sexual behavior in man. *Life Sci*, 17:661-668, 1975.
65. HOLTSBOER F: Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 238:302-303, 1989.
66. HOROWITZ J D, GOBLE A J: Drugs and impaired male sexual function. *Drugs*, 18:206-217, 1979.
67. HOTCHKISS R S: Physiology of the male genital system as related to reproduction. En: Campbell y Harrison (eds). *Urology*. Saunders, 1:161-196, Filadelfia, 1970.
68. HUCKER H B, STAUFFER B S, CLAYTON F G, NAKRA B R S, GAIND R: Plasma levels of a new pelletized form of amitriptyline for maintenance therapy. *J Clin Pharmacol*, 15:168-172, 1975.
69. JACOBSEN F M: Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry*, 53(4):119-121, 1992.
70. JANI N N, WISE T N: Antidepressants and inhibited female orgasm: A literature review. *J Sex Marital Ther*, 14:279-284, 1988.
71. JENKINS D G, EBBUTT A F, EVANS C D: Tofranil in the treatment of low back pain. *J Int Med Res*, 4:28-40, 1976.
72. JONES S D: Ejaculatory inhibition with trazodone. *J Clin Psychopharmacol*, 4(5):279-281, 1984.
73. KAPLAN H S: *The New Sex Therapy Active Treatment Sexual Dysfunction*. Brunner/Mazel, Nueva York, 1974.
74. KAPLAN H S: *The Evaluation of Sexual Disorders. Psychological and Medical Aspects*, Brunner/Mazel, Nueva York, 1983.
75. KEDIA K, MARRLAND C: Effect of sympathectomy and drugs on ejaculation. *Control of Male Fertility*, 240-248, 1975.
76. KLINE M D: Fluoxetine and anorgasmia (carta). *Am J Psychiatry*, 146(6):804-805, 1989.
77. KLINGE E, SJOSTRAND N O: Comparative study of some isolated mammalian smooth muscle effects on penile erection. *Acta Physiol Scand*, 100:354-367, 1977.
78. KNOLL J: The pharmacology of selective MAO inhibitors. *Monoamine oxidase*, 45-61, 1981.
79. KOGEORGOS J, DE ALWAYS C: Priapism and psychotropic medication. *Br J Psychiatry*, 149:241-243, 1986.
80. KOHN R M: Nocturnal orthostatic syncope in pargyline therapy (2 cases; loss of ejaculatory power). *J Am Med Ass*, 187:229-330, 1964.
81. KOWALSKI A, STANLEY R O, DENNERSTEIN L, BURROWS G, MAGUIRE K P: The sexual side-effects of antidepressant medication: A double-blind comparison of two antidepressants in a non-psychiatric population. *Br J Psychiatry*, 147:413-418, 1985.
82. KRANE R J, SIROKY M B: Neurophysiology of erection. *Urol Clin North Am*, 8:91-102, 1981.
83. KRAUPL T F: Loss of libido in depression. *Br Med J*, 1:105, 1972.

84. KULIK F S, WILBUR R: Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. *Am J Psychiatry*, 139:234-235, 1982.
85. LANGE J D, BROWN W A, WINCZE J P, ZWICK W: Serum testosterone concentration and penile tumescence changes in men. *Horm Behav*, 14:267-270, 1980.
86. LANSKY M R, SELZER J: Priapism associated with trazodone therapy: case report. *J Clin Psychiatry*, 45:232-233, 1984.
87. LEVIN R J, MACDONAGH R P: Increased vaginal blood flow induced by implant electrical stimulation of sacral anterior roots in the conscious woman: A case study. *Arch Sex Behav*, 22(5):471-475, 1993.
88. LEVIN R J: VIP, vagina, clitoral and periurethral glands. An update of human female genital arousal. *Clin Exp Endocrinol*, 98:61-69, 1991.
89. LIPSCHULTZ L I, MCCONNELL J A, BENSON G S: Current concepts of the mechanism of ejaculation: normal and abnormal states. *J Reprod Med*, 26:499-507, 1981.
90. LIPSEGE M S, RESS W L, PIKE D J: A double-blind comparison of dothiepin and amitriptyline for the treatment of depression with anxiety. *Psychopharmacologia*, 19:153-162, 1971.
91. MACALUSO J N, SULLIVAN J W: Priapism and largacil medication. *J Med Sci*, 26:233-236, 1985.
92. MAKHIJA V N: Maprotiline and impotence: a case report. *Del Med Jrl*, 56(3):183-185, 1984.
93. MANN J, GERSHON S: L-deprenyl, a selective monoamine oxidase type B inhibitor in endogenous depression. *Life Sci*, 26:877-882, 1980.
94. MATHEW R J, LARGEN J L, CLAGHORN J L: Biological symptoms of depression. *Psychosom Med*, 41:439-443, 1979.
95. MATHEW R J, WEINMAN M, CLAGHORN J L: Tricyclic side effects without tricyclic in depression. *Psychopharmacol Bull*, 16:58-60, 1980.
96. MATHEW R J, WEINMAN M L: Sexual dysfunctions in depression. *Arch Sex Behavior*, 11(4):323-329, 1982.
97. McLEAN J D, FORSYTHE R G, KAPKIN I A: Unusual side effects of clomipramine associated with yawning. *Can J Psychiatry*, 28:569-570, 1983.
98. McCABE M P, DELANCY S M: An evaluation of therapeutic programs for the treatment of secondary inorgasmia in women. *Arch Sex Behav*, 21:1, 1992.
99. McCORMICK S, OLIN J, BROTMAN A W: Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. *J Clin Psychiatry*, 51(9):383-384, 1990.
100. MELMAN A, HENRY D P, FELTON D L: Alteration of the penile corpora in patients with erectile impotence. *Invest Urol*, 17:474-478, 1980.
101. MELTZER H Y: Effect of psychotropic drugs on neuroendocrine function. *Psychiatr Clin North Am*, 3:277-298, 1980.
102. MILLS L C: Drug-induced impotence. *Am Fam Physn*, 12:104-106, 1975.
103. MITCHELL J E, POPKIN M K: Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men. A Review. *J Clin Psychopharmacol*, 3(2):76-79, 1983.
104. MODELL I G: Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with fluoxetine administration (carta). *J Clin Psychopharmacol*, 9(1):63-65, 1989.
105. MONTEIRO W O, NOSHIRVANI H F, MARKS I M, LELLIOTT P: Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder, a controlled trial. *Br J Psychiatry*, 151:107-112, 1987.
106. MOREL-MAROGGER A: Essais cliniques d'un antidépresseur: la protriptyline. *Vie Med*, 50:3414-3416, 1969.
107. MORRIS P L: Fluoxetine and orgasmic sexual experiences. *Int J Psychiatry in Medicine*, 21(4):379-382, 1991.
108. MOSS H B: More cases of anorgasmia after MAOI treatment (carta). *Am J Psychiatry*, 140(2):266-267, 1983.
109. MUNRO A: *Gynecology. Psychosomatic medicine*. Edinburgh Churchill, Livingston, 1973.
110. MURPHY J E, BRIDGMAN K M: A comparative clinical trial of mianserin (Norval) and amitriptyline in the treatment of depression in general practice. *J Int Med Res*, 6:199-210, 1978.
111. NEILL J R: Penile anesthesia associated with fluoxetine use (carta). *Am J Psychiatry*, 148(11):1603, 1991.
112. NELSON J C, CHARNEY D S: The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry*, 138:1-12, 1981.
113. NININGER J E: Inhibition of ejaculation by amitriptyline. *Am J Psychiatry*, 135(6):750-751, 1978.
114. NUNBERG H G, LEVINE P E: Spontaneous remission of MAOI induced anorgasmia. *Am J Psychiatry*, 144(6):805-807, 1987.
115. OTTESEN B, WAGNER G, VIRAG R, FAHREKRUG: Penile erection: possible role for vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter. *Brit Med J*, 288:9-12, 1984.
116. PALACE E M, GORZALKA B B: Differential patterns of arousal in sexually functional and dysfunctional women: Physiological and subjective components of sexual response. *Arch Sex Behav*, 21:2, 1992.
117. PETRIE W M: Sexual effects of antidepressants and psychomotor stimulant drugs. *Mod Probl Pharmacopsych*, 15:77-90, 1980.
118. POHL R: Anorgasmia caused by MAOIs (carta). *Am J Psychiatry*, 140(4):510-511, 1983.
119. POLAK J M, BLOOM S R: Localisation and measurement of VIP in the genito urinary system of man and animals. *Peptides*, 5:225-230, 1984.
120. POLAK J M, MINA S, GU J, GLOOM S R: Vipergeric nerves in the penis. *Lancet*, 2:217-219, 1981.
121. POLLACK M H, ROSENBAUM J F: Management of antidepressant-induced side effects: A practical guide for the clinician. *J Clin Psychiatry*, 48(1):3-8, 1987.
122. PRICE J, GRUNHAUS L J: Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: A case report. *J Clin Psychiatry*, 51(1):32-33, 1990.
123. QUIRK K C, EINARSON T R: Sexual dysfunction and clomipramine. *Can J Psychiatry*, 27:228-231, 1982.
124. QUITKIN F M, LIEBOWITS M R, STEWART J W: L-deprenyl in atypical depressives. *Arch Gen Psychiatry*, 41:777-781, 1984.
125. RABKIN J, QUITKIN F, HARRISON W, TRICAMO E, MCGRATH P: Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part I. A Comparative Study. *J Clin Psychopharmacol*, 4(5):270-278, 1984.
126. RAPP M S: Two cases of ejaculatory impairment related to phenazine. *Am J Psychiatry*, 136:1200-1201, 1979.
127. RASKIN D E: Trazodone and priapism (carta). *Am J Psychiatry*, 142:142-143, 1985.
128. RENSHAN D C: Sexual dysfunctions. En: Kliev (Ed). *Somatic manifestation of depressive disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam, 86-106, 1974.
129. RIVARD D J: Anatomy, physiology, and neurophysiology of male sexual function. En: Beennett AH (Ed). *Management of Male Impotence*, Williams & Williams, Baltimore, 11-25, 1982.
130. ROBIE T R: A new and safer monoamine oxidase inhibitor. *J Neuropsychiatry*, 2:31-48, 1961.
131. RODRIGUEZ M, CASTRO R, HERNANDEZ G, MASS M: Different roles of catecholaminergic and serotonergic neurons of the medial forebrain bundle in male rat sexual behavior. *Physiol Behav*, 33:5-11, 1984.
132. ROOSE S P, GLASSMAN A H, WALSH B T, CULLEN K: Reversible loss of nocturnal penile tumescence during depression: A preliminary report. *Neuropsychobiology*, 8:284-288, 1982.
133. ROSEN R C, BECK J G: Genital blood flow measurement in the male: Psychophysiological techniques. En: Rosen R C, Beck J G (eds): *Patterns of sexual arousal. Psychophysiological Processes and Clinical Applications*, Guilford, 53-79, Nueva York, 1988.
134. RUSKIN D B, GOLDNER R D: Treatment of depressions in private practice with imipramine. *Diseases of the Nervous System*, 391-399, 1959.
135. SCHER M, KRIEGER J N, JUERGENSEN S: Trazodone and priapism. *Am J Psychiatry*, 140:1362-1363, 1983.
136. SCHIAVI R C, WHITE D, MANDEL J, SCHREINER-ENGEL P: Hormones and nocturnal penile tumescence in healthy aging men. *Arch Sex Behavior*, 22:3, 1993.

137. SCHWARCZ G: Case report of inhibition of ejaculation and retrograde ejaculation as side effects of amoxapine. *Am J Psychiatry*, 139(2):233-234, 1982.
138. SEGRAVES R T: Psychiatric drugs and orgasm in the human female. *J Psychosomatic Obst Gynaecol*, 4:125-128, 1985.
139. SEGRAVES R T: Reversal by bethanechol of imipramine-induced ejaculatory dysfunction (carta). *Am J Psychiatry*, 144(9):1243-1244, 1987.
140. SEGRAVES K A, SEGRAVES R T, SCHOENBERG H W: Use of sexual history to differentiate organic from psychogenic impotence. *Arch Sex Behav*, 16:125-137, 1987.
141. SEGRAVES R T: Psychiatric drugs and inhibited female orgasm. *J Sex Marital Therapy*, 14(3):202-207, 1988.
142. SEGRAVES T: Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*, 46:275-284, 1989.
143. SHEN W W: Female orgasmic inhibition by amoxapine (carta). *Am J Psychiatry*, 139(4):1220-1221, 1992.
144. SHEN W W, SATA L S: Neuropharmacology of the male sexual function. *J Clin Psychopharmacol*, 3:265-266, 1993.
145. SIMPSON G M, BLAIR J H, AMUSO D: Effects of antidepressants on genito-urinary function. *Dis Nerv Syst*, 787-789, 1965.
146. SJOSTRAND N O, KLINGE E: Principal mechanisms controlling penile retraction and protrusion in rabbits. *Acta Physiol Scand*, 106:199-214, 1979.
147. SLATER E, ROTH M: *Clinical psychiatry*. Baillière, Tindall and Cassell, 211, Londres, 1960.
148. SMALL I F, SMALL J G: Sex and mental illness. En: Kaplan H I, Freedman A M, Saddock B J (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry III*, Williams & Wilkins, 1789-1799, Baltimore, 1980.
149. SMIRAI M, SADAHI K, RIKIMARU A: Biochemical investigation on the distribution of adrenergic and cholinergic nerves in human penis. *Tohoku J Exp Med*, 104:403-404, 1972.
150. SOVNER R: Anorgasmia associated with imipramine but not desipramine: case report. *J Clin Psychiatry*, 44:345-346, 1983.
151. SOVNER R: Treatment of tricyclic antidepressant-induced orgasmic inhibition with cyproheptadine (carta). *J Clin Psychopharmacol*, 4(3):169, 1984.
152. STARK P, HARDISON C D: A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 46(3):53-58, 1985.
153. STEELE T E, HOWELL E F: Cyproheptadine for imipramine induced anorgasmia (carta). *J Clin Psychopharmacol*, 6(5):326-327, 1986.
154. STEIGER A, HOLSBOER F, BENKERT O: Studies of nocturnal penile tumescence and sleep electroencephalogram in patients with major depression and in normal controls. *Acta Psychiatr Scand*, 87:358-363, 1993.
155. STORY N L: Sexual dysfunction resulting from drug side effects. *J Sexual Res*, 10:132-149, 1974.
156. SUDRE Y, CAINE T, GIL R: Les gynécomasties médicamenteuses: à propos de deux observations à l'amitriptyline. *Rev Med Poitiers*, 1:22-25, 1969.
157. SULLIVAN G: Increased libido in three men treated with trazodone. *J Clin Psychiatry*, 49(5):202-203, 1988.
158. SVENSSON L, HANSON S: Spinal monoadrenergic modulation of masculine copulatory behavior in the rat. *Brain Res*, 302:315-321, 1984.
159. SYNDER S H, YAMAMURA H I: Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch Gen Psychiatr*, 34:236-239, 1977.
160. TAGLIAMONTE A, TAGLIAMONTE P, GESSA G L: Reversal of pargyline-induced inhibition of sexual behavior in male rats by p-chlorophenylalanine. *Nature*, 230:244-245, 1971.
161. THASE M E, REYNOLDS C H F, JENNINGS R, FRANK E, HOWELL Jr, BERMAN H S, KUPPER D J: Nocturnal penile tumescence in depressed men. *Am J Psychiatry*, 144:89-92, 1987.
162. THASE M E, REYNOLDS C H F, JENNINGS R, FRANK E, HOWELL Jr, BERMAN H S, KUPPER D J: Nocturnal penile tumescence is diminished in depressed men. *Biol Psychiatry*, 24:33-46, 1988.
163. THOMPSON J W, WARE M E, BLASHFIELD R K: Psychotropic medication and priapism: A comprehensive review. *J Clin Psychiatry*, 51:430-433, 1990.
164. TURKINGTON R W: Prolactin secretion in patients treated with various drugs. *Arch Intern Med*, 130:349-354, 1972.
165. U'PRICHARD D C, GREENBERG D A, SHEEHAN P P, SYNDER S H: Tricyclic antidepressant: therapeutic properties and affinity for alpha-noradrenergic receptor bindings sites in the brain. *Science*, 199:197-198, 1987.
166. VAISBERG M: Protriptyline in the treatment of depressive states. *Dis Nerv Syst*, 25:110-111, 1964.
167. VANGGAARD T: Atypical endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scand*, 267:39-41, 1976.
168. VIRAG R, VIRAG H: L'épreuve à la papaverine intracaverneuse dans l'étude de l'impuissance: Perspectives thérapeutiques. *J Maladies Vasculaires*, 8:293-295, 1983.
169. WALKER P W, COLE J O, GARDNER E A, HUGHES A R, JOHNSTON J A, BATEY S R, LINEBERRY C G: Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry*, 54:459-465, 1993.
170. WAGNER G, LEVIN R J: Effect of atropine and methylatropine on human vaginas blood flow, sexual arousal and climax. *Acta Pharmacol Toxicol*, 46:321-325, 1980.
171. WAGNER G, BRINDLEY G S: The effect of atropine, and blockers on human penile erection: A controlled pilot study. En: Zorngiott A, Russi O, (eds). *Vasculogenic Impotence*. Charles C Thoma Publishers, 77-82, Springfield, 1980.
172. WARNER M D, PEABODY C A, WHITEFORD H A, HOLLISTER L E: Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatry*, 48(6):244-245, 1987.
173. WEISS H D: The physiology of human penile erection. *Ann Intern Med*, 76:793-797, 1972.
174. WOOTON L W, BAILEY R I: Experiences with clomipramine (Anafranil) in the treatment of the phobic anxiety states in general practice. *J Int Med Res*, 3:101-107, 1975.
175. WYATT R J, FRAM D H, BUCHBINDER R, SYNDER F: Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine-oxidase inhibitor. *New Engl J Med*, 285:987-991, 1971.
176. YAGER J: Bethanechol chloride can reverse erectile and ejaculatory dysfunction induced by tricyclic antidepressants and mazindol: Case report. *J Clin Psychiatry*, 47(7):210-211, 1986.
177. YERAGANI VK, GERSHON S: Priapism related to phenelzine therapy (carta). *N Engl J Med*, 317:117-118, 1987.
178. ZAKECKA J, FAWCETT J, SHCAFF M, JEFFRIESS H, GUY C H: The role of serotonin in sexual dysfunction: Fluoxetine-associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 52(2):66-68, 1991.
179. ZORNGIOTTI A W, LEFLEUR R S: Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J Urology*, 133:39-41, 1985.