

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, núm. 3 • maig - juny 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Disfuncions sexuals induïdes per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Disfuncions sexuals induïdes per fàrmacs ■

Moltes malalties i tractaments poden ser causa de disfunció sexual (DS). La DS pot afectar qualsevol de les fases de la funció sexual, com la disminució del desig sexual, la manca de lubricació en la dona, la disfunció erèctil,¹ l'ejaculació precoç, retrògrada o absent, l'anorgàsmia, o la dispareúnia. Aquests trastorns afecten ambdós sexes i poden contribuir a una manca d'adherència al tractament.² Els fàrmacs més freqüentment implicats són els antihipertensius, antidepressius, antipsicòtics i antiandrògens (vegeu la taula 1).³

■ Fàrmacs per a la hipertensió

La hipertensió és una de les causes de DS i els fàrmacs antihipertensius poden agreujar aquesta disfunció.⁴ Els pacients hipertensos tractats amb **blocadors β -adrenèrgics i diürètics** presenten més DS que els tractats amb IECA, ARA-II o blocadors dels canals de calci. En homes, en un estudi es va observar que un 20% dels pacients tractats amb blocadors β -adrenèrgics per a la hipertensió presentaven disfunció erèctil.⁵ En un altre estudi, la disfunció erèctil es va observar en un 71% dels tractats amb aquests fàrmacs, sobretot amb metoprolol i carvedilol, mentre que amb atenolol i bisoprolol les taxes eren intermèdies, i el nebivolol s'associava a una menor incidència i de menys intensitat.⁶ Les dades disponibles suggereixen que els ARA-II i el nebivolol tindrien un efecte neutral sobre la funció erèctil.⁷ Els **agonistes α -adrenèrgics** d'acció central, com la clonidina, po-

den ser causa de DS, i l'espironolactona s'ha associat a disfunció erèctil i a ginecomàstia.³

En les dones els efectes dels antihipertensius sobre la funció sexual han estat molt poc estudiats, tot i que en algun estudi s'ha observat DS femenina en un 60% de les dones amb hipertensió. S'ha descrit que poden inhibir el desig i el plaer sexual i disminuir la fase d'excitació i de lubricació. Els blocadors α -adrenèrgics, com la prazosina, també redueixen el desig i l'excitació sexual. Els antagonistes de l'angiotensina II, com el valsartan o l'irbesartan, s'han associat a una millora del desig sexual, l'excitació i l'orgasme, en comparació dels blocadors β -adrenèrgics, com el propranolol.⁴

■ Psicofàrmacs

En els pacients amb problemes psiquiàtrics, pot resultar difícil distingir entre els efectes de la malaltia sobre la funció sexual i els efectes dels fàrmacs emprats per tractar-la. S'ha vist que fins a un 70% dels pacients amb **depressió** pateixen alguna DS que pot afectar qualsevol de les fases de l'activitat sexual.⁸ En pacients amb **esquizofrènia**, entre un 30 i un 80% de dones i un 45-80% d'homes pateixen algun tipus de DS. Els antidepressius poden produir DS, la qual depèn de la dosi. Aquest efecte s'ha relacionat amb l'augment de l'activitat serotoninèrgica; sembla menys freqüent amb els antidepressius amb activitat adrenèrgica o dopaminèrgica predominant, tot i que probablement és multifactorial.⁹

Els **antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) i els inhibidors de la serotonina i noradrenalina** (venlafaxina, duloxetina) poden causar una inhibició del desig sexual, provocar una disfunció

Taula 1. Principals fàrmacs que poden produir disfunció sexual.

Antidepressius	tricíclics (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina) ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) IMAO (tranilcipromina, moclobemida) inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (venlafaxina, duloxetina) altres (mirtazapina)
Altres psicofàrmacs	benzodiazepines (alprazolam) antipsicòtics (clorpromazina, flufenazina, haloperidol, risperidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazole) liti
Fàrmacs cardiovasculars	antihipertensius (blocadors β -adrenèrgics, clonidina, prazosina, metildopa, verapamil) diürètics (hidroclorotiazida, espironolactona) digoxina amiodarona
Altres fàrmacs	antiepilèptics (carbamazepina, gabapentina, topiramata) antihistamínic H₂ (cimetidina, ranitidina) antiandrògens (ciproterona, flutamida) contrceptius hormonal inhibidors de la 5-α reductasa (dutasterida, finasterida) blocadors α-adrenèrgics (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina, silodosina) agonistes del factor alliberador de les gonadotrofines (leuprorelina, goserelina) immunosupressors (sirolimús, tacrolimús) altres (corticoides, ketoconazol, disulfiram, naproxèn, pseudoefedrina, levodopa, inhibidors de la proteasa)

erètil o disminuir la lubricació vaginal. També poden retardar l'orgasme en un 51-70% dels pacients, i aquest efecte advers s'empra en ocasions com a tractament de l'ejaculació precoç.¹⁰ En un assaig clínic, els pacients tractats amb fluoxetina van presentar més DS que els tractats amb sertralina o trazodona, i la trazodona es va associar a menys afectació.¹¹

Els **antidepressius tricíclics** poden inhibir el desig sexual i l'orgasme, i els seus efectes varien segons el mecanisme d'acció. La clomipramina va provocar dificultat en l'orgasme en un 90% dels pacients en un estudi, mentre que en un altre un 20-30% dels tractats amb imipramina en van presentar.⁹

Els **inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO)** també s'associen a disfuncions sexuals. La moclobemida s'ha associat a una menor incidència de disfunció sexual que els ISRS.⁹ Altres antidepressius, com la mirtazapina, poden afectar negativament totes les fases de la funció sexual. S'ha suggerit que el bupropió, l'agomelatina i la reboxetina produïrien menys DS que els ISRS en pacients amb depressió, tot i que les dades són controvertides.¹²

Els **antipsicòtics** afecten de diferent manera la funció sexual. Així, s'han descrit més efectes sobre la funció sexual amb la risperidona i els antipsicòtics clàssics (haloperidol) i menys amb l'olanzapina, clozapina, quetiapina, ziprasidona i l'aripiprazol.¹³ En l'home, els antipsicòtics poden provocar disfunció erètil, disminució de la qualitat i retard de l'orgasme, inhibició de l'ejaculació, ejaculació retrògrada i disminució de la libido. En la dona, provoquen disminució del desig sexual, dificultat d'assolir l'orgasme, canvis en la qualitat de l'orgasme i anorgàsmia. També causen dispareúnia secundària al dèficit d'estrògens que provoca atròfia i sequedat vaginal. La galactorrea és un efecte que es dona en ambdós sexes. En una revisió sistemàtica de

53 estudis sobre efectes adversos dels antipsicòtics, la hiperprolactinèmia va ser més freqüent en dones (47-52%) que en homes (26-38%), però un 45-59% dels homes van presentar DS en comparació d'un 25-50% en les dones.¹⁴ D'altra banda, s'han descrit alguns casos d'hipersexualitat associada al tractament amb aripiprazol.¹⁵ L'efecte agonista dopaminèrgic parcial de l'aripiprazol podria explicar l'aparició d'aquest comportament compulsiu i d'alguns casos de comportaments violents notificats a l'EMA.¹⁶

La majoria dels antipsicòtics causen DS pel bloqueig del receptor de la dopamina. Aquest bloqueig causa una hiperprolactinèmia amb la següent supressió de l'eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal i un hipogonadisme en ambdós sexes. Aquesta situació fa disminuir el desig sexual, empitjora l'excitació i l'orgasme. L'estat d'hiperprolactinèmia també causa una amenorrea i pèrdua de la funció ovàrica de la dona i la disminució de la testosterona en els homes. El bloqueig d'altres sistemes de neurotransmissors, com l'histaminèrgic, noradrenèrgic i colinèrgic, també pot estar implicat en la DS.¹⁷

Abans d'iniciar un tractament amb antagonistes del receptor de la dopamina, cal fer una determinació basal de la prolactina, i si hi ha una elevació posterior de la prolactina podem pensar en la causa farmacològica. Cal, però, descartar altres causes no farmacològiques d'hiperprolactinèmia, com són els tumors hipofisaris.

■ Contraceptius

Els contraceptius orals redueixen la circulació de testosterona lliure i s'ha suggerit que això ocasionaria una disminució del desig sexual de la dona, encara que les dades són escasses. La forma *depot* de l'acetat de medroxiprogesterona, emprat com a contraceptiu

en dones, provoca augment de pes, depressió, atròfia vaginal i dispareunia, amb una disminució de la libido en un 15% de les dones.¹⁸

■ Antineoplàstics

En pacients amb càncer, l'impacte de la malaltia i del tractament en el pacient i la seva parella afecten negativament les relacions sexuals. Molts antineoplàstics poden causar disfuncions sexuals. Per exemple, els agonistes del factor alliberador de les gonadotrofines (leuprorelina, goserelina), que s'empren en el tractament del càncer de pròstata i el càncer de mama, causen hipogonadisme que provoca disminució del desig sexual, disfunció erèctil en l'home i atròfia vaginal i dispareunia en la dona i disfunció de l'orgasme.¹⁹

■ Fàrmacs per als símptomes urinaris i la hiperplàsia de pròstata

En els homes amb hiperplàsia benigna prostàtica i símptomes urinaris augmenta la incidència de DS. Fins a un 71% dels homes amb símptomes del tracte urinari inferior associats a una hiperplàsia benigna de pròstata poden presentar disfunció erèctil.²⁰ A més, la cirurgia i els tractaments emprats per millorar els símptomes urinaris poden causar o empitjorar una disfunció erèctil o una alteració de l'ejaculació.

S'ha suggerit que els **blocadors alfa**, com la doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina i silodosina, per a la hiperplàsia benigna de pròstata, no tenen diferències significatives respecte a placebo en els efectes sobre la funció sexual. No obstant això, la tamsulosina s'ha associat a un augment del 10% de la disfunció en l'ejaculació. En un assaig clínic, la silodosina es va associar a una major incidència d'ejaculació retrògrada (14%) que la tamsulosina (2%), i en va motivar la retirada de l'estudi.²¹ Els **inhibidors de la 5- α reductasa** (dutasterida, finasterida) també s'han associat a DS, sobretot trastorns de l'ejaculació.²² La finasterida, fins i tot a dosis baixes per al tractament de l'alopecà androgènica, també s'ha associat a disfunció sexual.²³

■ Altres

Les disfuncions sexuals són freqüents en els pacients amb epilèpsia tractats amb **antiepilèptics**.²⁴ La carbamazepina, la gabapentina i el topiramàt s'han associat a DS en ambdós sexes.²⁵ Els **antiandrògens**, com la ciproterona, la **cimetidina**, la **digoxina** i l'**espironolactona** bloquegen el receptor androgènic i poden disminuir el desig sexual i afectar l'excitació i l'orgasme en ambdós sexes. Els corticoides redueixen la testosterona plasmàtica i poden produir una disminució del desig sexual i també ser causa de disfunció erèctil. Els fàrmacs **immunosupressors**, com el sirolimús i el tacrolimús, poden causar alteració de la funció gonadal i causar una disfunció erèctil. Els **inhibidors de la proteasa** per al tractament del VIH han

estat implicats en una DS i poden causar problemes d'erecció en la meitat dels homes tractats.³

A banda dels medicaments, cal recordar que el consum d'alcohol, de cànnabis i de cocaïna també poden ser causa de disfunció erèctil.¹

■ Contraceptius

Atès que hi ha medicaments que poden tenir efectes adversos sobre la funció sexual, és convenient informar els pacients i considerar-los en la presa de decisions sobre el tractament. D'altra banda, davant l'aparició d'una disfunció sexual, cal fer una bona anamnesi i incloure els medicaments en el seu diagnòstic diferencial.

Bibliografia

1. Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ*. 2014;348:g129.
2. Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med*. 2014;126:91-99.
3. Conaglen HM, Conaglen JV. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. *Aust Prescr*. 2013;36:42-45.
4. Manolis A, Dourmas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:285-92.
5. Shabsigh R, Perelman MA, Lockhart DC, Lue TF, Broderick GA. Health issues of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction. *J Urol*. 2005;174:662-67.
6. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Conthe P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:15-22.
7. Pucci M, Rikesh P. Blood pressure-lowering medication and erectile dysfunction: are the drugs to blame? *Adv Drug React Bull*. 2015;292:1127-30.
8. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:384-97.
9. Segraves RT, Balon R. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;121:132-37.
10. Montorsi F, Salonia A. Medical therapy for premature ejaculation. *Lancet*. 2006;368:894-96.
11. Khazaie H, Rezaie L, Rezaei Payam N, Najafi F. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37:40-45.
12. Kekes NA, Hope J, Culhane C. Management of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Australas Psychiatry*. 2014;22:525-28.
13. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. The Facts About Sexual (Dys)function in Schizophrenia: An Overview of Clinically Relevant Findings. *Schizophr Bull*. 2015;41:674-86.
14. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2015;29:353-62.
15. Vriegaud L, Aouille J, Mallaret M, Durrieu G, Jonville-Béra AP. Hypersexuality associated with aripiprazole: a new case and review of the literature. *Therapie*. 2014;69:525-27.
16. Aripiprazole: comportaments violents. *Rev Prescrire*. 2015;35(380):426.
17. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health*. 2012;30:153-59.
18. Disfunció sexual por fàrmacos. *Infac*. 2013;21:55-58.
19. Schmidt PJ, Steinberg EM, Negro PP, Haq N, Gibson C, Rubinow DR. Pharmacologically induced hypogonadism and sexual function in healthy young women and men. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:565-76.
20. Miner M, Rosenberg MT, Perelman MA. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther*. 2006;28:13-25.
21. Manejo de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). *Infac*. 2012;20:13-18.
22. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Senni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11:1554-66.
23. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy*. 2015; 1 juliol.
24. Matos G, Alvarenga TA, Tufik S, Andersen ML. Sexual dysfunction and epilepsy: the reasons beyond medications. *Epilepsia*. 2013;54:205-06.
25. Fusco F, Franco M, Longo N, Palmieri A, Mirone V. The impact of non-urologic drugs on sexual function in men. *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86:50-55.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina: risc de cetoacidosi diabètica

La canagliflozina (▼Invokana®), dapagliflozina (▼Forxiga® i ▼Xigduo®, aquest últim combinat amb metformina) i l'empagliflozina (▼Jardiance®) són antidiabètics orals, inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2), indicats en adults amb diabetis *mellitus* tipus 2 en monoteràpia o en combinació amb altres hipoglucèmians. La inhibició del cotransportador, que és responsable de la major part de la reabsorció de la glucosa des de la llum dels túbuls renals, augmenta l'excreció urinària de glucosa.

En el procés de revisió per part del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) s'han observat casos greus de cetoacidosi diabètica. En molts d'ells la presentació ha estat atípica, sense hiperglucèmia com és habitual en una cetoacidosi, i algun cas ha cursat amb una hipoglucèmia. Fins ara, no s'ha pogut establir el mecanisme pel qual els inhibidors del SGLT2 poden desencadenar una cetoacidosi diabètica.

A l'espera dels resultats de la revisió del PRAC de l'EMA, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha establert les següents recomanacions :

- **Fer determinació de cossos cetònics** en pacients que reben algun inhibidor del SGLT2 i que tinguin símptomes suggestius de cetoacidosi diabètica, fins i tot quan els nivells de glucosa no en suggereixin el diagnòstic.
- **Informar els pacients d'aquest risc** potencial i que consultin el metge en cas que tinguin algun símptoma de cetoacidosi.
- **Recordar** que els inhibidors del SGLT2 només estan indicats en la diabetis mellitus tipus 2.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2015061](#)

Per tal d'establir futures accions de millora, ens agradaria conèixer la seva opinió sobre el Butlletí de Farmacovigilància mitjançant una petita enquesta.

[Enllaç a l'enquesta](#)

No trigarà més de tres minuts en respondre-la i és anònima.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>