

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, n.º 3 • mayo - junio 2015



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Disfunciones sexuales inducidas por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Disfunciones sexuales inducidas por fármacos ■

Muchas enfermedades y tratamientos pueden ser causa de disfunción sexual (DS). La DS puede afectar a cualquiera de las diferentes fases de la función sexual, como la disminución del deseo sexual, la falta de lubricación en la mujer, la disfunción eréctil,<sup>1</sup> la eyaculación precoz, retrógrada o ausente, la anorgasmia, o la dispareunia. Estos trastornos afectan a ambos sexos y pueden contribuir a una falta de adherencia al tratamiento.<sup>2</sup> Los fármacos más frecuentemente implicados son los antihipertensivos, antidepresivos, antipsicóticos y antiandrógenos (véase la tabla 1).<sup>3</sup>

### ■ Fármacos para la hipertensión

La hipertensión es una de las causas de DS y los fármacos antihipertensivos pueden agravarla.<sup>4</sup> Los pacientes hipertensos tratados con **bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos y diuréticos** presentan más DS que los tratados con IECA, ARA-II o bloqueadores de los canales de calcio. En hombres, en un estudio se observó que un 20% de los pacientes tratados con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para la hipertensión presentaban disfunción eréctil.<sup>5</sup> En otro estudio, la disfunción eréctil se observó en un 71% de los tratados con estos fármacos, sobre todo con metoprolol y carvedilol, mientras que con atenolol y bisoprolol las tasas eran intermedias, y el nebivolol se asociaba a una menor incidencia y de menor intensidad.<sup>6</sup> Los datos disponibles sugieren que los ARA-II y el nebivolol tendrían un efecto neutral sobre la función eréctil.<sup>7</sup> Los **agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos** de acción central, como la clonidina,

pueden ser causa de DS, y la espirolactona se ha asociado a disfunción eréctil y a ginecomastia.<sup>3</sup>

En las mujeres, los efectos de los antihipertensivos sobre la función sexual han sido muy poco estudiados, aunque en algún estudio se ha observado DS femenina en un 60% de las mujeres con hipertensión. Se ha descrito que pueden inhibir el deseo y el placer sexual y disminuir la fase de excitación y de lubricación. Los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, como la prazosina, también reducen el deseo y la excitación sexual. Los antagonistas de la angiotensina II, como el valsartán o el irbesartán, se han asociado a una mejoría del deseo sexual, la excitación y el orgasmo, en comparación con los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, como el propranolol.<sup>4</sup>

### ■ Psicofármacos

En los pacientes con problemas psiquiátricos, puede resultar difícil distinguir entre los efectos de la enfermedad sobre la función sexual y los efectos de los fármacos utilizados para tratarla. Se ha observado que hasta un 70% de los pacientes con **depresión** sufren alguna DS que puede afectar cualquiera de las fases de la actividad sexual.<sup>8</sup> En pacientes con **esquizofrenia**, entre un 30 y un 80% de mujeres y un 45-80% de hombres sufren algún tipo de DS. Los antidepresivos pueden producir DS, que depende de la dosis. Este efecto se ha relacionado con el aumento de la actividad serotoninérgica; parece menos frecuente con los antidepresivos con actividad adrenérgica o dopaminérgica predominante, aunque probablemente es multifactorial.<sup>9</sup>

Los **antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** y los **inhibidores de la serotonina y noradrenalina** (venlafaxina, duloxetina)

**Tabla 1. Principales fármacos que poden producir disfunción sexual.**

<b>Antidepresivos</b>	<b>tricíclicos</b> (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina) <b>ISRS</b> (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) <b>IMAO</b> (tranilcipromina, moclobemida) <b>inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b> (venlafaxina, duloxetine) <b>otros</b> (mirtazapina)
<b>Otros psicofármacos</b>	<b>benzodiazepinas</b> (alprazolam) <b>antipsicóticos</b> (clorpromazina, flufenazina, haloperidol, risperidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazol) litio
<b>Fármacos cardiovasculares</b>	<b>antihipertensivos</b> (bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos, clonidina, prazosina, metildopa, verapamilo) <b>diuréticos</b> (hidroclorotiazida, espironolactona) digoxina amiodarona
<b>Otros fármacos</b>	<b>antiepilépticos</b> (carbamazepina, gabapentina, topiramato) <b>antihistamínicos H<sub>2</sub></b> (cimetidina, ranitidina) <b>antiandrógenos</b> (ciproterona, flutamida) <b>contraceptivos hormonales</b> <b>inhibidores de la 5-<math>\alpha</math> reductasa</b> (dutasterida, finasterida) <b>bloqueadores <math>\alpha</math>-adrenérgicos</b> (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina, silodosina) <b>agonistas del factor liberador de los gonadotropinas</b> (leuprorelina, goserelina) <b>inmunosupresores</b> (sirolimus, tacrolimus) <b>otros</b> (corticoides, ketoconazol, disulfiram, naproxeno, pseudoefedrina, levodopa, inhibidores de la proteasa)

pueden causar una inhibición del deseo sexual, provocar una disfunción eréctil o disminuir la lubricación vaginal. También pueden retardar el orgasmo en un 51-70% de los pacientes, y este efecto adverso se utiliza en ocasiones como tratamiento de la eyaculación precoz.<sup>10</sup> En un ensayo clínico, los pacientes tratados con fluoxetina presentaron más DS que los tratados con sertralina o trazodona, y la trazodona se asoció a menos afectación.<sup>11</sup>

Los **antidepresivos tricíclicos** pueden inhibir el deseo sexual y el orgasmo, y sus efectos varían según el mecanismo de acción. La clomipramina provocó dificultad en el orgasmo en un 90% de los pacientes en un estudio, mientras que en otro un 20-30% de los tratados con imipramina la presentaron.<sup>9</sup>

Los **inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** también se asocian a disfunciones sexuales. La moclobemida se ha asociado a una menor incidencia de disfunción sexual que los ISRS.<sup>9</sup> Otros antidepresivos, como la mirtazapina, pueden afectar negativamente a todas las fases de la función sexual. Se ha sugerido que el bupropion, la agomelatina y la reboxetina producirían menos DS que los ISRS en pacientes con depresión, aunque los datos son controvertidos.<sup>12</sup>

Los **antipsicóticos** afectan de diferente manera la función sexual. Así, se han descrito más efectos sobre la función sexual con la risperidona y los antipsicóticos clásicos (haloperidol) y menos con olanzapina, clozapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.<sup>13</sup> En el hombre, los antipsicóticos pueden provocar disfunción eréctil, disminución de la calidad y retraso del orgasmo, inhibición de la eyaculación, eyaculación retrógrada y disminución de la libido. En la mujer, provocan disminución del deseo sexual, dificultad de alcanzar el orgasmo, cambios en la calidad del orgasmo y anorgasmia. También causan dispareunia secundaria al déficit de estrógenos que provoca atrofia y

sequedad vaginal. La galactorrea es un efecto que se produce en ambos sexos. En una revisión sistemática de 53 estudios sobre efectos adversos de los antipsicóticos, la hiperprolactinemia fue más frecuente en mujeres (47-52%) que en hombres (26-38%), pero un 45-59% de los hombres presentaron DS en comparación con un 25-50% en las mujeres.<sup>14</sup> Por otro lado, se han descrito algunos casos de hipersexualidad asociada al tratamiento con aripiprazol.<sup>15</sup> El efecto agonista dopaminérgico parcial del aripiprazol podría explicar la aparición de este comportamiento compulsivo y de algunos casos de comportamientos violentos notificados a la EMA.<sup>16</sup>

La mayoría de los antipsicóticos causan DS por el bloqueo del receptor de la dopamina. Este bloqueo causa una hiperprolactinemia con la consiguiente supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y un hipogonadismo en ambos sexos. Esta situación hace disminuir el deseo sexual, empeora la excitación y el orgasmo. El estado de hiperprolactinemia también causa una amenorrea y pérdida de la función ovárica de la mujer y la disminución de la testosterona en los hombres. El bloqueo de otros sistemas de neurotransmisores, como el histaminérgico, noradrenérgico y colinérgico, también puede estar implicado en la DS.<sup>17</sup>

Antes de iniciar un tratamiento con antagonistas del receptor de la dopamina, es preciso realizar una determinación basal de prolactina, y si hay una elevación posterior de prolactina sugiere una causa farmacológica. Sin embargo, se deben descartar otras causas no farmacológicas de hiperprolactinemia, como son los tumores hipofisarios.

## ■ Contraceptivos

Los contraceptivos orales reducen la circulación de testosterona libre y se ha sugerido que esta reducción ocasionaría una disminución del deseo sexual de la

mujer, aunque los datos son escasos. La forma *depot* del acetato de medroxiprogesterona, utilizado como contraceptivo en mujeres, provoca aumento de peso, depresión, atrofia vaginal y dispareunia, con una disminución de la libido en un 15% de las mujeres.<sup>18</sup>

## ■ Antineoplásicos

En pacientes con cáncer, el impacto de la enfermedad y del tratamiento en el paciente y su pareja afectan negativamente las relaciones sexuales. Muchos antineoplásicos pueden causar disfunciones sexuales. Por ejemplo, los agonistas del factor liberador de las gonadotropinas (leuprorelina, goserelina), que se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata y el cáncer de mama, causan hipogonadismo que provoca disminución del deseo sexual, disfunción eréctil en el hombre y atrofia vaginal y dispareunia en la mujer y disfunción del orgasmo.<sup>19</sup>

## ■ Fármacos para los síntomas urinarios y la hiperplasia de próstata

En los hombres con hiperplasia benigna prostática y síntomas urinarios aumenta la incidencia de DS. Hasta un 71% de los hombres con síntomas del tracto urinario inferior asociados a una hiperplasia benigna de próstata pueden presentar disfunción eréctil.<sup>20</sup> Además, la cirugía y los tratamientos utilizados para mejorar los síntomas urinarios pueden causar o empeorar una disfunción eréctil o una alteración de la eyaculación.

Se ha sugerido que los **bloqueadores alfa**, como la doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina y silodosina, para la hiperplasia benigna de próstata, no tienen diferencias significativas respecto a placebo en los efectos sobre la función sexual. Sin embargo, la tamsulosina se ha asociado a un aumento del 10% de la disfunción en la eyaculación. En un ensayo clínico, la silodosina se asoció a una mayor incidencia de eyaculación retrógrada (14%) que la tamsulosina (2%), y motivó la retirada del estudio.<sup>21</sup> Los **inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa** (dutasterida, finasterida) también se han asociado a DS, sobre todo trastornos de la eyaculación.<sup>22</sup> La finasterida, incluso a dosis bajas para el tratamiento de la alopecia androgénica, también se ha asociado a disfunción sexual.<sup>23</sup>

## ■ Otros

Las disfunciones sexuales son frecuentes en los pacientes con epilepsia tratados con **antiepilépticos**.<sup>24</sup> La carbamazepina, la gabapentina y el topiramato se han asociado a DS en ambos sexos.<sup>25</sup> Los **antiandrogénicos**, como la ciproterona, la **cimetidina**, la **digoxina** y la **espironolactona** bloquean el receptor androgénico y pueden disminuir el deseo sexual y afectar la excitación y el orgasmo en ambos sexos. Los corticoides reducen la testosterona plasmática y pueden producir una disminución del deseo sexual y también ser causa de disfunción eréctil. Los fármacos **inmunosu-**

**presores**, como el sirolimus y el tacrolimus, pueden causar alteración de la función gonadal y causar una disfunción eréctil. Los **inhibidores de la proteasa** para el tratamiento del VIH han sido implicados en una DS y pueden causar problemas de erección en la mitad de los hombres tratados.<sup>3</sup>

Aparte de los medicamentos, hay que recordar que el consumo de alcohol, de cannabis y de cocaína también pueden ser causa de disfunción eréctil.<sup>1</sup>

## ■ Conclusión

Dado que hay medicamentos que pueden tener efectos adversos sobre la función sexual, es conveniente informar a los pacientes y considerarlos en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Por otro lado, ante la aparición de una disfunción sexual, hay que realizar una buena anamnesis e incluir a los medicamentos en su diagnóstico diferencial.

## Bibliografía

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, Doumas 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. Keks 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. Vrignaud 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: comportements 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. Disfunción sexual por fármacos. *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, Serni 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, Mironi V. The impact of non-urologic drugs on sexual function in men. *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86:50-55.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

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

## ■ Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina: riesgo de cetoacidosis diabética

La canagliflozina (▼Invokana®), dapagliflozina (▼Forxiga® y ▼Xigduo®, este último combinado con metformina) y la empagliflozina (▼Jardiance®) son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), indicados en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes. La inhibición del cotransportador, que es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa desde la luz de los túbulos renales, aumenta la excreción urinaria de glucosa.

En el proceso de revisión por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) se han observado casos graves de cetoacidosis diabética. En muchos de ellos la presentación ha sido atípica, sin hiperglucemia como es habitual en una cetoacidosis, y algún caso ha cursado con una hipoglucemia. Hasta ahora, no se ha podido establecer el mecanismo por el que los inhibidores del SGLT2 pueden desencadenar una cetoacidosis diabética.

A la espera de los resultados de la revisión del PRAC de la EMA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha establecido las siguientes recomendaciones:

- **Realizar determinación de cuerpos cetónicos** en los pacientes que reciben algún inhibidor del SGLT2 i que presenten síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucosa no sugieran el diagnóstico.
- **Informar a los pacientes de este riesgo** potencial y de la necesidad de consultar al médico en caso de presentar algún síntoma de cetoacidosis.
- **Recordar** que los inhibidores del SGLT2 sólo están indicados en la diabetes mellitus tipo 2.

Encontrarán más información en el enlace:  
[Alerta farmacia referencia 2015061](#)

A fin de establecer futuras acciones de mejora, nos gustaría conocer su opinión sobre el Butlletí de Farmacovigilància mediante una breve encuesta.

[Enlace a la encuesta](#)

No tardará más de tres minutos en responderla y es anónima.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

**Comité 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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>