

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL  
DE LAS AMÉRICAS**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS INHIBIDORES  
SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**CÉSAR GODÍNEZ MÉNDEZ**

**DR. ROLANDO RAMÍREZ GUTIÉRREZ**

**SEDE CENTRAL, ARANJUEZ**

**MARZO, 2019**

## Contenido

DEDICATORIA .....	4
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	5
Planteamiento del Problema .....	5
Pregunta.....	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
<u>Objetivo 1.</u> ....	6
<u>Objetivo 2</u> .....	6
<u>Objetivo 3</u> .....	6
Justificación .....	7
Antecedentes .....	8
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL .....	11
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	.....
Planteamiento del Problema .....	.....
Pregunta.....	.....
Objetivo general.....	.....
Objetivos específicos.....	.....
<u>Objetivo 1</u> .....	.....
<u>Objetivo 2</u> .....	.....
<u>Objetivo 3</u> .....	.....
Justificación .....	.....
Antecedentes .....	.....
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL .....	.....

Funcionamiento farmacológico.....	
Farmacodinámica.....	
Efecto retardado.....	
Curación de los síntomas .....	
Patologías que se tratan con ISRS .....	
Episodio de depresión mayor.....	
Agarofobia .....	
Trastorno de pánico.....	
Anorexia nerviosa .....	
Trastorno de estrés post-traumático .....	
Trastorno obsesivo compulsivo.....	
Efectos secundarios .....	
Afectación de la sexualidad.....	
Anorgasmia y anhedonia sexual.....	
Tratamiento para eyaculación precoz.....	8
Líbido.....	8
Mecanismo de acción .....	
Efectos ante mal apego .....	
Síndrome de discontinuación antidepressiva.....	
Síndrome de abstinencia neonatal.....	20
Otros .....	
Riesgo de caídas.....	2
Interacciones medicamentosas.....	
Ideación suicida.....	
Sobredosis.....	
Síndrome serotoninérgico .....	2

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	24
Método .....	24
Fuentes de información.....	24
Variables.....	24
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS .....	26
Comportamiento farmacológico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina .....	26
Receptores serotoninérgicos. ....	26
Dosificación y vigilancia.....	28
Disfunción sexual.....	30
Trastornos del sueño.....	32
Figura 5: Efectos sobre el sueño .....	33
Suicidabilidad.....	34
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	36
Figura 6: Efectos secundarios de moléculas relevantes .....	36
REFERENCIAS .....	39
Instrumento .....	42

## Figuras

Figura 1. Esquema del marco referencial .....	9
Figura 2. Receptores serotoninérgicos y efectos secundarios.....	24
Figura 3. Dosificación y efectos secundarios .....	26
Figura 4. Relación de síntomas descritos de disfunción sexual .....	28
Figura 5. Efectos sobre el sueño.....	31
Figura 6. Efectos secundarios de moléculas relevantes .....	34

## DEDICATORIA

En el tiempo en que comencé con este proyecto no creí encontrarme con la red de apoyo emocional con la que cuento, mis más eternas gracias a mi madre Luz Godínez que nunca ha dejado de apoyar en todo lo que me propongo y me escucha siempre en cada duda de mi vida. Quiero agradecer a mi amiga Hazel Barrantes, una estudiante de medicina, amiga de la adolescencia y la iglesia, gracias por brindarme la vulnerabilidad y sensibilidad para abordar cada tema del proyecto. Por otro lado, mi amigo del alma William Aguilera, gracias por soportarme y quererme como el hermano que no sabía que quería pero que gracias al universo tengo. Por último, quiero dedicar esto a cualquier persona que esté sobrepasando una enfermedad psiquiátrica, este proyecto fue elaborado con mucho amor y paciencia para esclarecer dudas y concientizar acerca de la mejora de los tratamientos con la personalización de fármacos. Gracias por ayudarme a encontrar respuestas para un mejor futuro en que todos vivamos en igualdad y paz.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

Los inhibidores de la recaptación de serotonina son medicamentos relativamente nuevos en la medicina psiquiátrica, su comportamiento a nivel hormonal es conocido pero un poco confuso a la hora de predecir su actuación en cada sistema, porque desde que se empezó su uso en pacientes ha habido “Grandes porcentajes de sujetos que no responden a la monoterapia con ISRS” (Schatzberg, 2015, p.380) Hay personas que pueden que no desarrollen síntomas secundarios y otros sí, el infortunio es sobre la poca información disponible acerca de ellos y como la gente puede llegar a abandonar el tratamiento sin siquiera lograr obtener el mínimo resultado antes.

El distrés causado por estos efectos adversos es tan importante como los síntomas del desorden que está siendo tratado. Pacientes son puestos en una posición desafortunada de tener que balancear los beneficios de los medicamentos en contra de la carga de los efectos adversos. (Mago, 2016, p.361).

Se han descrito pensamientos negativos ante el consumo del medicamento y es contraproducente ya que claramente puede exacerbar la depresión mayor. Hay diferentes opiniones científicas acerca de lo que esto podría significar y varias posibilidades de cómo puede reaccionar la persona ante estos estímulos. Por lo mismo es importante esclarecer preguntas que deja abierta la interpretación sobre si es un efecto adverso o no.

Estudios más grandes que incluyen jóvenes adultos, no adolescentes, no han encontrado diferencia en la proporción de eventos suicidas a través de ISRS, pero proporciones más altas de suicidio en mirtazapina relativo a citalopram, y más altos intentos de suicidio y autolesión con venlafaxina, mirtazapina, y trazodona, relativo al citalopram. (Brent, 2016, p.509)

También es importante mencionar como la disfunción sexual es real y como esto ha afectado a varios matrimonios y al sano disfrute de la sexualidad de los pacientes. Se ha reportado que con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha existido dificultad para excitación que se puede explicar con disfunción eréctil o mala

lubricación vaginal, orgasmo retardado o ausente, deseo disminuido e hiperanalgesia según lo indican Clayton, Alkis, Parikh y Votta (2016).

Cuando se da este tipo de medicamento a grupos especiales como a los adultos mayores hay que tener gran nivel de precaución porque se ha asociado con altas posibilidades de hiponatremia y caídas según Bhattacharjee, Yeum Mok, Reiman y Burke (2017). Estas situaciones son considerables riesgos de fractura y por consiguiente puede crear una persona frágil, poniéndole en peligro de incrementar su dependencia emocional y física dentro del núcleo familiar. La principal idea de la investigación es denotar los principales efectos secundarios, analizarlos y compararlos; con el fin de poder lograr un entendimiento acerca de su tolerancia.

### **Pregunta**

¿Cuáles son los principales efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a la salud de la persona?

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

- 1) Analizar los principales efectos secundarios por el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

#### **Objetivos específicos**

- 1) Reconocer funcionamiento farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el cuerpo humano.
- 2) Identificar los efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- 3) Determinar los riesgos de los efectos del medicamento en caso de sobredosificación.

## Justificación

Los pacientes en la actualidad se encuentran indecisos acerca de la medicación que deben tomar para curar enfermedades agudas o crónicas, en especial si se tratan de los medicamentos psicotrópicos la situación tiene hincapié diferente. La investigación tiene importancia, ya que junta información relevante acerca de los efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que han sido recolectados de manera muy reciente.

Es importante resaltar que los “ISRS inhiben la recaptación de la serotonina y tiene mínimo efecto antimuscarínico, antihistamínico, y periférico  $\alpha_1$ - adrenérgico antagonista”. (Greene, AufderHeide y French-Rosas, 2017, p.2) Lo cual lo hace diferente a otros medicamentos por su manera específica de actuar en el organismo. Esta misma manera peculiar es lo que puede llevar a experimentar efectos secundarios singulares propios.

Se intenciona analizar y comprender los efectos secundarios que aparecen ante el uso de la molécula y como interactúan en la realidad del individuo enfermo. La finalidad es identificar la gravedad del síntoma y si tiene una raíz exacta sea por su discontinuación, sobredosis o efecto farmacodinámico. Se debe de tener en cuenta si la droga en realidad ayuda con su enfermedad de fondo o si puede ser perjudicial su uso a futuro.

La recolección de datos es justificada para lograr explicar cuáles y cómo funcionan estos efectos secundarios y la viabilidad es que estos datos son adquiridos por investigaciones realizadas en pacientes que fueron tratados por agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la experiencia que tuvieron. El medicamento tiene efectividad comprobada de mejorar los escenarios patológicos psiquiátricos, aunque “la razón más común para discontinuar o cambiar un ISRS dentro de los primeros 3 meses es efectos adversos.” (Mago, 2016, p.362)

A pesar de que el medicamento es seguro y hay consciencia sobre su uso por los profesionales de la salud y los pacientes, en algunas ocasiones hay una zona que pasa por desapercibida que es la sobredosificación. “Todos los ISRS pueden causar depresión del SNC, taquicardia, y síntomas GI en sobredosis” (Greene et al, 2017, p.6) Por esto mismo es necesario

determinar causas y consecuencias de esto que puede ser ignorado tantas veces y no es culpa del paciente.

“Mejoramiento del funcionamiento sexual durante un tratamiento antidepresivo efectivo sugiere que los efectos positivos del tratamiento antidepresivo (Mejoramiento del síntoma) y el los efectos potenciales negativos serotoninérgicos de la medicación puede “igualarse” a una extensión donde el paciente puede alcanzar ambos beneficios de humor y función sexual” (Clayton, Gommoll, Chen, Nunez y Matthew, 2015, pp.220-221)

El anterior mencionado es importante de esclarecer en esta investigación, ya que muchas veces los profesionales en salud desconocen los efectos que pasan los pacientes durante el esquema de tratamiento y como estos síntomas pueden ser inespecíficos en ocasiones. La idea central es lograr resolver dudas, sobre si es el tratamiento es adecuado o si los síntomas que presenta una persona son patológicos o culpa de la conducta del medicamento.

“ISRS son efectivos para desorden depresivo mayor, desorden depresivo persistente, desorden de estrés post traumático, desorden obsesivo compulsivo, y desórdenes de ansiedad”. (Greene et al, 2017, p.2) El ser un medicamento tan ampliamente utilizado para tratar tantas patologías construye un precedente ante el desconocimiento de lo que pueda ocurrir con los pacientes que experimentan espectros de síntomas diferentes.

La región que se escogió para analizar es de las que más posee investigación acerca del tema por el extendido uso que han tenido los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La finalidad es que estos análisis queden en nuestro país para futura referencia con nuestra población. En tiempos actuales notamos como Costa Rica está avanzando en la psiquiatría y con más razón es importante tener referencia actual como esta para lograr discernir verídicamente el rango de daño y beneficio de estos tratamientos en nuestros pacientes.

## **Antecedentes**

Spinks y Spinks (2002) en una revisión los introduce de la siguiente manera:

La segunda generación de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron descubiertos en 1980. Esta clase de compuestos

se creen que actúan al inhibir la recaptación de serotonina en las terminales nerviosas presinápticas, para así aumentar la concentración sináptica de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y facilitar la neurotransmisión serotoninérgica. (p.799)

Primordialmente hechos para el tratamiento de la depresión mayor, luego también notaron que podían dar buen rendimiento ante otro tipo de patologías como el trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, desorden de estrés post traumático, agorafobia, anorexia, síntomas esquizofrénicos, entre otros, según indica Spinks et al (2002). La sustitución de los antidepresivos tricíclicos o inhibidores del monoamino oxidasa que eran populares en su época empezó. “Ellos presentan problemas de toxicidad e indeseables efectos adversos en terapia, debido a los efectos farmacológicos no selectivos.” (Spinks et al, 2002, p.799)

El fundamento era desarrollar un medicamento para aumentar específicamente los niveles de serotonina. Las moléculas registradas son: Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram y Fluvoxamina según indica Spinks (2002). Cada una es usada bajo ciertos estándares de presentación, dosis y prescripción patológica. En la actualidad son de uso predilecto para tratar muchas enfermedades psiquiátricas, todo esto a pesar de sus efectos adversos que para muchos son aprovechables y para otros puede significar un empeoramiento basal.

“Los desórdenes depresivos se expresan así mismo a través de reducido humor, pérdida de interés o placer, anhedonia, disminución de actividad y dificultad para concentrarse. Estos síntomas son comúnmente acompañados por una reducción en el deseo sexual.” (Waldinger, 2015, p.471) Todas estas situaciones hacen que el paciente experimente apatía ante el tratamiento que la mayoría de veces es el indicado para corregir la situación.

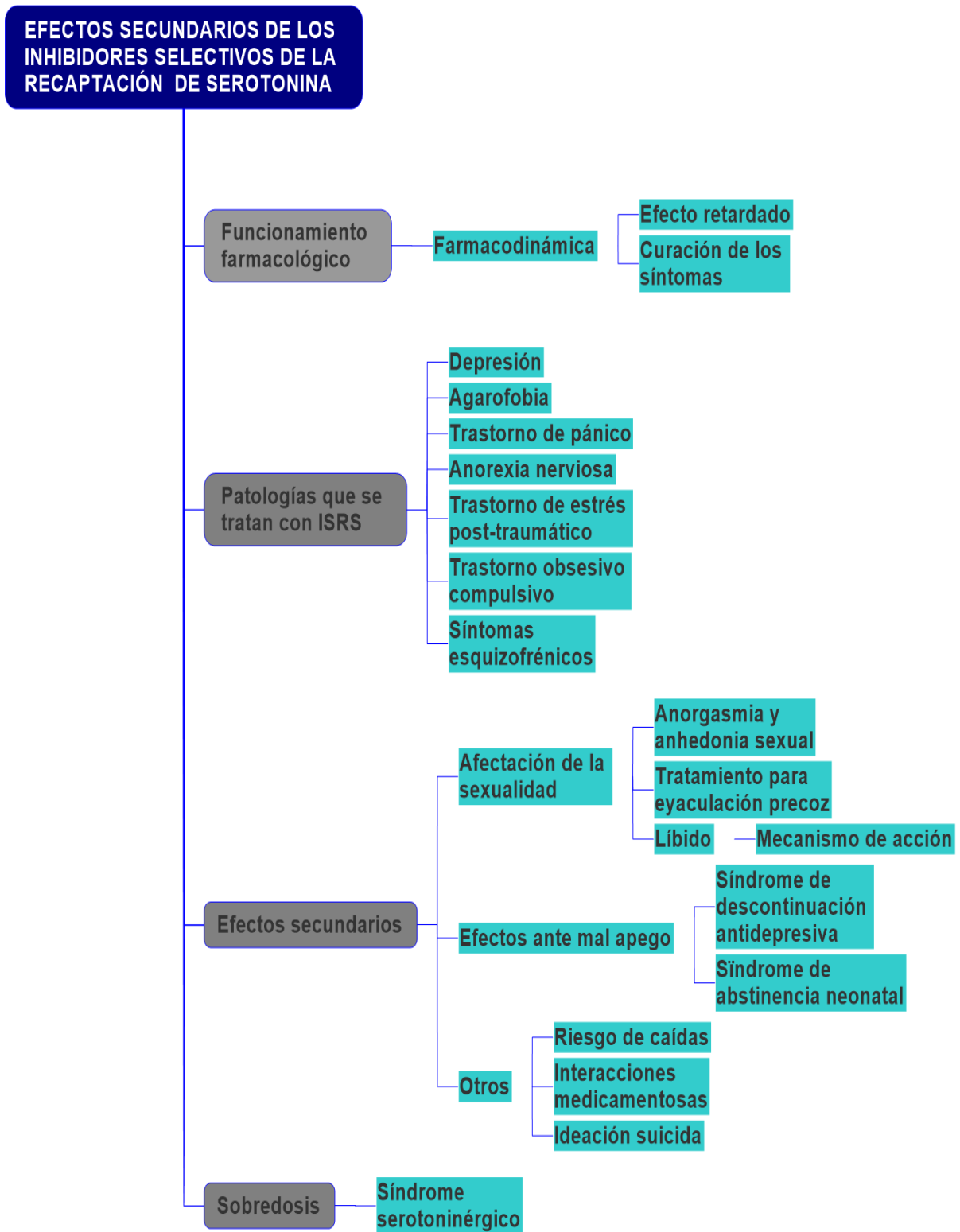
El medicamento tiene lados que incluso son poco explorados, en un ejemplo de esto se elaboró una investigación en Dinamarca para publicarse en el décimo volumen de la revista de la “World stroke organization” en el 2015 llamada “TALOS: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test the effects of citalopram in patients with acute stroke” por Lundsgaard, Kaergaard, Lerkevang, Paaske y Andersen, para evaluar el uso de la molécula como factor protector de recurrencia de eventos cerebrovasculares. “Estudios indicaron que el tratamiento con ISRS mejora la rehabilitación post evento cerebrovascular y

puede reducir el riesgo de recurrencia de evento cerebrovascular después de uno isquémico”.  
(Lundsgaard, Kaergaard, Lerkevang, Paaske y Andersen, p.987)

Por el lado de nuestro país en Costa Rica, se intentó localizar información de por lo menos una revisión teórica anterior sin resultados exitosos, se insistió a la biblioteca nacional de salud y seguridad social, pero admitieron que no hay ninguna publicación aún.

## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Figura 1: Esquema del marco referencial



Nota: Elaborado por el autor

## **Funcionamiento farmacológico**

El campo de la psiquiatría avanza a través de los años de manera rápida, prueba de esto es el perfeccionamiento farmacológico. Estas mejoras no son solamente apreciadas en la esfera del tratamiento sintomático y fisiopatológico, sino que también en otra esfera, la mejora ha sido la amplia distribución que ha logrado un mayor alcance terapéutico para toda la población.

“La aceptación de los SSRI surge sobre todo de su facilidad de uso, seguridad en cuanto a sobredosis, tolerancia relativa, costo (todos excepto el escitalopram están disponibles como preparados genéricos), y el amplio espectro de usos” (Katzung, Masters y Trevor, 2013, p.525) La molécula cambió la forma en que se tratan una gran cantidad de patologías, el mecanismo de acción es más mucho más dirigido y determinado a corregir desniveles hormonales con una farmacodinámica especial.

### **Farmacodinámica**

El funcionamiento de la droga es particularmente distinto a otros antidepresivos ya que solamente actúa en el escenario neurohormonal, el de serotonina y sus receptores. Antiguamente se veían otras formas de solucionar las cosas que alteraban diversos sistemas hormonales y terminaban con síntomas inesperados y resultados que no eran precisamente la solución del problema.

Katzung et al (2013) en su aclamado libro “Farmacología básica y clínica” define la farmacodinámica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de esta manera:

El transportador de serotonina (SERT) es una glucoproteína con 12 regiones transmembrana embebidas en la terminal axónica y membranas de cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas. Cuando la serotonina extracelular se une a los receptores en el transportador ocurren cambios conformacionales en éste y la serotonina, el Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> entran a la célula. La unión de K<sup>+</sup> intracelular produce entonces el retorno del transportador a su conformación original y la emisión de serotonina dentro de la célula. Los ISRS causan inhibición alostérica del transportador, por unión al receptor en otro sitio diferente al de la unión activa de la serotonina. A dosis terapéuticas se inhibe casi 80% de la actividad

del transportador. Hay polimorfismos funcionales de SERT que determinan la actividad del transportador. (p.531)

### **Efecto retardado**

Una de las características principales de los antidepresivos que se consideran a la hora de prescribirlos y que se advierte a los pacientes, es que su efecto no es inmediato en el estado de ánimo ni en los síntomas relacionados a la patología. Los ISRS bloquean la recaptación de la serotonina conllevan a un incremento de las concentraciones del neurotransmisor en la hendidura sináptica, típicamente toman al menos dos semanas para producir mejoras significativas en el humor, también se dice que el tiempo máximo para notar cambios son 12 semanas o más. Si no hay respuesta al tratamiento podría cambiarse y aproximadamente un 80% o más pueden responder al menos a otra droga. (Whalen, Finkel y Panavelil, 2015, p.135)

### **Curación de los síntomas**

A pesar de tener que esperar para lograr el efecto terapéutico, este llega y mantiene a la persona estable, se debe de conservar la terapia hasta lograr niveles neurohormonales en los que la persona se pueda sentir apta para retomar toda su vida cotidiana, este efecto se debe gracias a que el medicamento resulta en una mejor y más prolongada neurotransmisión serotoninérgica (Brunton, Chabner y Knollmann, 2011, p.405)

La mejoría en la actividad serotoninérgica es la que hace que los síntomas desaparezcan y el paciente note mejoría, al aumentar la disponibilidad sináptica hormonal se logran estimular un gran número de subtipos de receptores como los postsinápticos 5-HT, así como los terminales somatodendríticos y los presinápticos que regulan la actividad neuronal y liberación de serotonina (Brunton et al, 2011, p.405)

A pesar de que se tiene conocimiento sobre el tiempo prolongado y funcionamiento farmacológico del medicamento, hay ciertos baches que son considerados por muchos como algo relevante de tomar en consideración, por ejemplo: la causa más común por lo que el medicamento es discontinuado o cambiado es porque entre los primeros 3 meses aparecen efectos adversos. (Mago, 2016, p.362)

## **Patologías que se tratan con ISRS**

Las enfermedades que pueden tratarse con los ISRS son variadas y son meramente con la condición de que la sintomatología sea explicada por una desregulación de serotonina neuronal. El amplio espectro de posibilidades ha hecho que sea uno de los medicamentos que se consideran de primera línea para diversas patologías.

### **Episodio de depresión mayor**

Los episodios de depresión mayor son una enfermedad psiquiátrica que afecta a cualquier individuo de nuestra sociedad. Y para ayudar a aclarar un poco más es necesario dar una definición de cómo diagnosticarla en las personas, está descrita por la Asociación Americana de Psiquiatría (2013) en la “Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5” como: “cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer. (p.104)

Los síntomas que describe el manual son: 1) ánimo o humor deprimido de manera subjetiva u objetiva, 2) pérdida de interés o placer de manera subjetiva u objetiva, 3) pérdida o aumento de peso o de apetito todos los días, 4) insomnio o hiperinsomnio diario, 5) retraso psicomotor de manera objetiva, 6) fatiga o pérdida de energía diaria, 7) sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva diaria y puede ser delirante, 8) disminución de la capacidad de concentración o decisión de forma diaria y subjetiva u objetiva y por último 9) ideación suicida. (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013, pp.104-105)

### **Agarofobia**

Esta otra patología se trata sobre un miedo que se sale del control de la persona y le provoca estrés, el manual lo define como un miedo o ansiedad intensa acerca de dos o más de las siguientes cinco situaciones: 1) uso del transporte público, 2) estar en espacios abiertos, 3) estar en sitios cerrados, 4) hacer o esperar en una fila o estar en medio de una multitud y 5) estar fuera de casa solo. (APA, 2013, p.136)

Esta situación de interacción social que le ocasiona miedo es solamente debido a la idea de que escapar podría ser difícil o podría necesitar ayuda por los síntomas que aparecen por la fobia que son característicamente de tipo pánico, incapacitantes o embarazosos. Se pueden evitar las crisis al tener ayuda de un acompañante que comprenda la patología o pueda brindar ayuda, muchas veces el miedo es desproporcionado al peligro real y es aún más excesivo si hay otra afección médica, típicamente dura de seis o más meses. (APA, 2013, p.136)

### **Trastorno de pánico**

Este trastorno es imprevisto y recurrente, con aparición súbita de miedo intenso desde un estado de calma o ansiedad que alcanza intensidades máximas en minutos y durante ese tiempo deben aparecer al menos cuatro de estos síntomas: 1) palpitaciones o aceleración de la frecuencia cardíaca, 2) sudoración, 3) temblor o sacudidas, 4) dificultad para respirar, 5) sensación de ahogo, 6) dolor de tórax, 7) náuseas y malestar abdominal, 8) mareo, irritabilidad, desmayo o aturdimiento, 9) escalofríos o sensación de calor, 10) hormigueo o entumecimiento, 11) desrealización o despersonalización, 12) miedo a perder el control o “volverse loco” y 13) miedo a morir. Hay otras cosas que se presentan y depende de la cultura entre estos está el dolor de cabeza, gritos, llanto incontrolable y acúfenos (APA, 2013, pp.133-134)

### **Anorexia nerviosa**

El padecimiento de la anorexia nerviosa consiste en una restricción de ingesta energética con relación a lo que el individuo necesita, esto hace que el peso corporal sea bajo en relación con la edad, el sexo, la salud física y del desarrollo. Se trata de un miedo intenso a engordar o ganar peso incluso cuando ya se tiene un peso sumamente bajo, esto es por una falla en la forma en que la persona se percibe a sí misma en constitución o peso. Hay una falta persistente de reconocimiento de la gravedad del infrapeso. (APA, 2013, p.191)

### **Trastorno de estrés post-traumático**

El trauma psíquico es algo importante de señalar y la forma en que este afecta a muchas personas, el trauma no solamente depende de fuerza física, esta forma daña la psicología del paciente y puede ser igual o más perjudicial. Este trastorno es lo que sucede después y como nuestra mente reacciona ante el deterioro o huella que dejó.

El manual define que es por exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, de forma real o una amenaza. Esto en una o más maneras: 1) experiencia directa del suceso traumático, 2) presencia directa del suceso ocurrido a otros, 3) conocimiento de que el suceso le ocurrió a un familiar o amigo íntimo y fue una amenaza o realidad de muerte violenta, 4) exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso traumático. (APA, 2013, p.162)

También explica algunos de los síntomas y la necesidad de uno para diagnosticar: 1) recuerdos angustiosos recurrentes e involuntarios del hecho traumático, 2) sueños angustiosos recurrentes relacionados al evento del trauma, 3) reacciones disociativas retrospectivas en las que el individuo actúa o siente como si repitiera el evento traumático, 4) malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o asemejan un aspecto del suceso traumático, 5) reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o parecen a un aspecto del suceso traumático. (APA, 2013, pp.162-163)

Hay diversos síntomas y conductas que las personas con trastorno de estrés post traumático pueden tratar con el uso de ISRS. El tratamiento se basa en controlar estas situaciones que no les deja ser completamente funcionales, “los ISRS tienen la base de evidencia más fuerte entre farmacoterapias para el síndrome de estrés post traumático (SEPT); sin embargo, hay una remarcable pequeña evidencia que el insomnio y pesadillas recurrentes en el SEPT responde a estas drogas” (Boland y Ross, 2015, p.770)

### **Trastorno obsesivo compulsivo**

Este desorden consiste en la presencia de obsesiones y compulsiones en la conducta diaria de una persona, esto mediante la elaboración de rituales que generan desestrés. La obsesión se define propiamente como: 1) pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes que son intrusas o no deseadas y en que en la mayoría de pacientes da malestar o ansiedad y 2) el sujeto intenta suprimirlos con algún otro pensamiento o acto, es decir, una compulsión. (APA, 2013, p.145)

Las compulsiones se definen según el manual como: 1) comportamientos o actos mentales repetitivos como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que aplica de forma rígida y 2) el objetivo de estas es prevenir o disminuir la ansiedad o malestar con tal de evitar

lo temido, aunque estos actos no tienen vínculo de forma realista con neutralizar o prevenir pero que sí resultan excesivos. Compulsiones y obsesiones requieren de mucho tiempo lo cual puede afectar la cotidianidad del paciente y no son explicados por efectos de alguna sustancia o condiciones médicas. (APA, 2013, pp.145-146)

Las obsesiones y compulsiones requieren de mucho tiempo, se habla de una hora o más diaria y usualmente no generan malestar clínico. Es importante mencionar igual que estos efectos no pueden ser a causa de algún consumo de sustancia y no se explica mejor por otro trastorno mental (APA, 2013, pp.145-146)

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios son comunes en todos los medicamentos, al ser moléculas externas tienen como objetivo entrar al cuerpo, actuar y como consiguiente ser eliminados, la principal idea de un medicamento es tener un efecto terapéutico. Los efectos adversos o secundarios no son esperados pueden ser efectos menores que no pueden cambiar la cotidianidad y otros como que si la alteran como: “las quejas subjetivas de insomnio y somnolencia diurna son comunes en personas con depresión que están siendo tratadas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).” (Doghranji y Jangro, 2016, p.2)

“Sin embargo los ISRS son considerados que tienen pocos y menos severos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, los ISRS no carecen de efectos adversos, como dolor de cabeza, sudoración, ansiedad y agitación, efectos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea), debilidad y fatiga, disfunción sexual, cambios en el peso, alteración del sueño (insomnio, somnolencia)” (Whalen et al, 2015, p.136)

### **Afectación de la sexualidad**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen diversos efectos secundarios, aunque los relacionados con la disfunción sexual son de los más notables por afectar directamente el placer y relaciones interpersonales de los pacientes. Se ha hablado de que tienen gran interferencia con la terapéutica y que tiene una alta prevalencia entre los

pacientes y según la literatura es de un 10% a un 80% según lo indicado por Clayton et al (2016).

### **Anorgasmia y anhedonia sexual.**

En algunas investigaciones se ha sugerido que ciertos ISRS pueden tener más incidencia en la disfunción sexual, calculando más de un 70% con citalopram y paroxetina en pacientes que tenían una vida sexual normal previa. Por lo cual hay que pensar bien acerca de las combinaciones medicamentosas que se utilizaran. Algo que sucede que puede ser confuso es durante la medicación psicotrópica se interfiere el humor, pensamiento y desordenes de ansiedad que pueden estar relacionados con la disfunción sexual por irritabilidad, anhedonia, concentración pobre y síntomas negativos como tristeza, apatía o inutilidad, esto según indica Clayton et al (2016)

### **Tratamiento para eyaculación precoz.**

Es interesante de analizar este apartado, este efecto no es necesariamente algo dañino a adverso después de todo, porque se ha visto otro resultado potencial, la droga puede ser beneficiosa para muchos hombres, pues el efecto no es precisamente no tener orgasmos, sino que se dura mucho sin lograr alcanzarlo, en algunos individuos los ISRS retrasan el orgasmo y por eso se ha empezado a prescribir de manera terapéutica para la eyaculación precoz. (Katzung et al, 2013, p.533)

Hay unos subtipos de receptores de serotonina que están más involucrados en la eyaculación y estos son el 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, y 5-HT7. Particularmente ciertos agentes de ISRS han mostrado atrasar la eyaculación y proveer de mejor control al paciente. Precisamente la eyaculación retardada ha sido reportada anteriormente como un efecto adverso pero que en esta vez se aprovecha como beneficio al consumir dapoxetina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram, según Gur, Kadowitz y Sikka (2016)

### **Libido.**

Los efectos secundarios relacionados al mal funcionamiento sexual son ampliamente discutidos durante el tratamiento de las patologías psiquiátricas, este puede ser un síntoma

propio o un efecto adverso, una de las situaciones que llaman la atención es que la disfunción sexual asociada con la fluoxetina (fármaco prototipo) fue reportada justo tres años después de que recibió la aprobación por la “Food and Drug Administration (FDA)” (Clayton et al, 2016, p.11)

La disfunción sexual tiene varios síntomas que incluyen disminución del libido, eyaculación retardada y anorgasmia, eso durante el tratamiento con los ISRS. A manera de solución ante el problema se puede cambiar la medicación a uno que tenga menos riesgos de tener efectos sexuales negativos como el bupropión o mirtazapina, se puede optar también por reducir la dosis de la droga. (Whalen et al, 2015, p.137)

#### *Mecanismo de acción*

La disfunción sexual tiene una explicación clara por lo que sucede y el mecanismo se define por Clayton et al (2016) como:

Tradicionalmente, las etapas del ciclo de respuesta sexual han sido clasificadas como deseo, excitación, y orgasmo. El sistema serotoninérgico juega un gran rol en el deseo sexual, orgasmo, y eyaculación con la participación del hipocampo y amígdala. Sin embargo, los efectos de la serotonina en el sistema nervioso central son determinados por un receptor específico activado. Por ejemplo, los receptores 5-hidroxitriptamina (HT)-tipo 2 y 5-HT3 inhiben la actividad sexual, mientras el receptor 5-HT1A estimula estas funciones (p.2)

#### **Efectos ante mal apego**

Los pacientes tienen sus diversos motivos para el mal uso de los medicamentos, pueden ser simples olvidos, el costo, exacerbaciones, mal dosificación o efectos secundarios. Es importante lograr un apego total al esquema de la medicina, el plan se arma para lograr mediante la constante ingesta un control de regulación de niveles de serotonina. Las situaciones más remarcables son precisamente el síndrome de discontinuación y el síndrome de abstinencia neonatal que se explicaran a continuación.

#### **Síndrome de discontinuación antidepressiva.**

Al conocer que el medicamento tiene un funcionamiento neurohormonal que altera niveles de concentración de serotonina hay situaciones que se pueden presentar al dejar súbitamente la ingesta. Todos los ISRS pueden provocar el síndrome de discontinuación después de un retiro abrupto, especialmente los que tienen vidas medias más cortas y metabolitos inactivos. De todos, se puede mencionar que la fluoxetina tiene el riesgo más bajo de causar el síndrome gracias a que tiene metabolitos activos y una vida media larga. Espectro de síntomas incluyen: dolor de cabeza, malestar, síntomas como de gripe, agitación e irritabilidad, nerviosismo y cambios en el patrón del sueño. (Whalen et al, 2015, p.137)

Como sabemos hay un espectro de razones que los pacientes analizan antes de dejar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, entre los más reportados se encuentran la fatiga, somnolencia, dolor de cabeza y náuseas. Se debería explicar a los pacientes que los efectos son “efectos adversos molestos” y aunque sean fastidiosos y ocupan ser tratados, también pueden ser útiles para saber que estos no indican que los ISRS son peligrosos para algún tipo de órgano (Mago, 2016, p.370)

### **Síndrome de abstinencia neonatal.**

Este es un tema que aparece ante la preocupación de ingestas medicamentosas durante el embarazo y sobre si es o no seguro. Este síndrome es una consecuencia potencial de la exposición de opioides intraútero. Y las tasas del uso de opioides por mujeres embarazadas aumentan y como así el número de recién nacidos que vienen afectados en norteamérica (McKnight, Coe, Davies, Holmes, Newman, Newton y Dow, 2016, p.495)

El problema va a más allá de los opioides ya que según una publicación canadiense de McKnight et al (2016) se describe esto:

Exposición prenatal a buprenorfina resulta en un menos severo síndrome de abstinencia neonatal que la exposición a metadona, mientras que el uso de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) es asociado con un puntaje más alto del síndrome de abstinencia neonatal y en la necesidad de más altas dosis de medicación para tratar signos (p.500)

## Otros

Hay ciertos otros escenarios que aparecen por el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cosas que tienen que ver directamente con la droga como tal y otras que no. Pero mediante este apartado se intentará aclarar más como se producen y como sobrellevarlas para poder sacar el mejor partido del medicamento. Lo importante es informarse y saber que estos efectos son comunes y se pueden tratar o evitar algunas veces.

### **Riesgo de caídas.**

Este factor siempre es ampliamente estudiado, pero vale la pena mencionar lo que concluyeron en la actualización canadiense de las “Guías Clínicas para el Manejo de Adultos con Desorden Depresivo Mayor” (2016):

“El uso a largo plazo de los antidepresivos ISRS ha sido asociado con un incremento del riesgo de caídas y fracturas que está sin relacionarse con la hipotensión postural. Revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios observacionales indica un pequeño incremento relativo de fracturas asociadas con los ISRS, con el más alto riesgo en las primeras 6 semanas de exposición” (Kennedy, Lam, McIntyre, Tourjman, Bhat, Blier, Hasnian, Jolland, Levitt, MacQueen, McInerney, McIntosh, Milev, Müller, Parikh, Pearson, Ravindran y Uher, 2016, p.548)

### **Interacciones medicamentosas.**

El uso de este medicamento no solo trae efectos a nivel neurohormonal, como cualquier otra droga hay momentos en que interacciona con otra en el organismo. Los ISRS pueden llegar a inhibir la agregación plaquetaria por alterar el receptor de serotonina plaquetaria y con esto se aumenta el riesgo de sangrado intestinal, y como si no fuera suficiente el riesgo se puede duplicar al utilizar antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos supresores de ácido (Kennedy et al, 2016, p.548) Además el “El riesgo de tal sangrado puede ser más elevado para los adultos mayores que usan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)” (Deneke, Schultz y Fluent, 2015, p.8)

### **Ideación suicida.**

El suicidio es el peor lugar al que puede llegar un enfermo psiquiátrico, por lo cual resulta paradójico que el medicamento pueda orillar a una persona a estar cerca mediante los pensamientos de ideación suicida. Aunque se dice que las diferencias de desarrollo en la transición de adolescencia a adultez explican muchos efectos adversos de los antidepresivos. Por una falta de madurez en la mielinización prefrontal explica la predisposición a tener impulsividad. Hay altas densidades de receptores serotoninérgicos que se reportan en los individuos más jóvenes como el 5-HT<sub>1A</sub> que se vinculan más con una mayor letalidad suicida y el 5-HT<sub>2A</sub> que se asocia con agresión impulsiva, lo cual es clave para el suicidio juvenil. (Brent, 2016, p.505)

### **Sobredosis**

Muchas veces el resultado negativo a la hora del tratamiento farmacológico no es precisamente culpa del paciente sino porque tiene una mala dosificación o toma varios medicamentos que conllevan a una sobredosis serotoninérgica. Esto es por la excesiva actividad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> que prosiguen con un incremento de la dosis de un serotoninérgico o cuando dos o más de estos son usados simultáneamente. A veces estas drogas con mecanismo de acción diferentes son combinados, por ejemplo, un ISRS combinado con otro medicamento que mejora la liberación de serotonina (Greene et al, 2017, p.4)

Los ISRS fueron populares como primera línea para trastornos de ansiedad y el desorden depresivo mayor, la aceptación es por la facilidad de uso, tolerabilidad y la seguridad ante la sobredosis. La dosis inicial es la misma que la terapéutica para casi todos los pacientes, por lo cual la dosis suele siempre ser la misma sin necesidad de ajustarla. La mayoría de ISRS son baratos y están disponibles de forma genérica (Katzung et al, 2013, p.534)

### **Síndrome serotoninérgico**

Las concentraciones de la droga en el cuerpo ocupan tener un rango terapéutico siempre para evitar cualquier tipo de complicación, en este caso es meramente lo que sucede cuando hay un aumento de tono serotoninérgico, los ISRS actúan también en todo el cuerpo. El aumento de la actividad de serotonina en el intestino se relaciona con náuseas, molestias gastrointestinales, diarreas y otros síntomas digestivos. Los efectos secundarios

gastrointestinales suceden tempranamente y mejoran después de la primera semana. El aumento del tono a nivel medular o más alto se vincula con la disminución de la función y el interés sexual (Katzung et al, 2013, p.535)

El síndrome es propiamente definido cuando un paciente ha recibido una droga serotoninérgica y debe demostrar síntomas característicos, entre ellos se pueden incluir hipertermia, clonus, diaforesis, clonus ocular, agitación e hiper o hiporeflexia. En el campo de la anestesia se debe de tener especial cuidado ya que drogas anestésicas y perioperatorias se han visto implicadas en toxicidad, en especial cuando este paciente ya toma un serotoninérgico (Adler, Charnin y Quraishi, 2015, p.156)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Método**

La investigación se elaboró con 15 artículos científicos médicos que fueron encontrados en los motores de búsqueda Cochrane, EBSCO y Science Direct. Los criterios de inclusión son: idioma original en inglés, la no distinción del sexo biológico, con fecha de publicación de los últimos 2 años (2015-2017), publicados en la región norteamericana anglosajona y que hayan desarrollado conclusiones acerca del funcionamiento y efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se excluyeron todos los artículos que no cumplieran con el rango de tiempo establecido, que fueran de una región ajena y aquellas investigaciones que no incluyeran algún agente de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o no discutiese sobre sus efectos adversos.

### **Fuentes de información**

La información fue recopilada con el fin de ser actual y válida por eso las investigaciones científicas tienen fecha de publicación entre el 2015-2017 en la región norteamericana y con énfasis en algunas poblaciones comunes y especiales que se benefician usualmente del tratamiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La meta es mostrar datos verídicos y consistentes con la realidad de los pacientes que padecen de enfermedades psiquiátricas, al mostrar los efectos secundarios de la medicación y como a pesar de ser una región diferente a la nuestra tenemos grandes similitudes ante el comportamiento de la droga en nuestra sociedad. Además, se incluyó revisión bibliográfica de 4 libros, con el objetivo de aclarar acerca del funcionamiento de la molécula, los aportes que ha hecho a la medicina actual y sobre descripciones sobre las enfermedades que se pueden tratar con ella.

### **Variables**

**Reconocer funcionamiento farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el cuerpo humano.**

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina causan inhibición alostérica del transportador SERT, por unión al receptor en otro sitio diferente al de la serotonina, es decir,

el medicamento actúa uniéndose al receptor, logrando así que la serotonina aumente su concentración. Usualmente a dosis terapéuticas se inhibe casi 80% de la actividad de dicho transportador. Katzung et al (2012)

**Identificar los efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.**

“Sin embargo los ISRS son considerados que tienen pocos y menos severos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, los ISRS no carecen de efectos adversos, como dolor de cabeza, sudoración, ansiedad y agitación, efectos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea), debilidad y fatiga, disfunción sexual, cambios en el peso, alteración del sueño (insomnio, somnolencia)” (Whalen et al, 2015, p.136)

**Determinar los riesgos de los efectos del medicamento en caso de sobredosificación.**

Las concentraciones de la droga se deben mantener en un rango terapéutico siempre, para evitar cualquier tipo de complicación, en este caso es meramente lo que sucede cuando hay un aumento de tono serotoninérgico, los ISRS actúan también en todo el cuerpo. El aumento de la actividad de serotonina en el intestino se relaciona con náuseas, molestias gastrointestinales, diarreas y otros síntomas digestivos. Los efectos secundarios gastrointestinales suceden tempranamente y mejoran después de la primera semana. El aumento del tono a nivel medular o más alto se vincula con la disminución de la función y el interés sexual (Katzung et al, p.535)

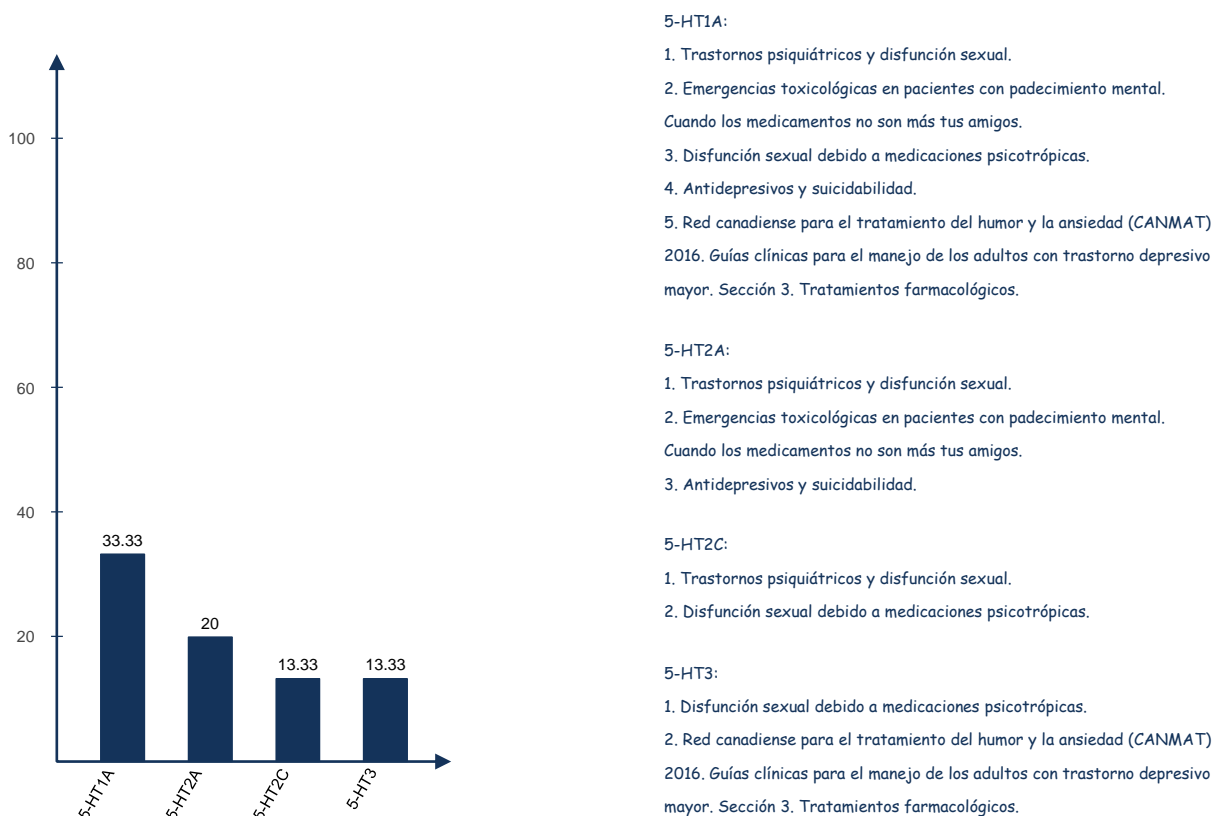
## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

### Comportamiento farmacológico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

#### Receptores serotoninérgicos.

**Figura 2: Receptores serotoninérgicos y efectos secundarios.**

#### Relevancia de la relación de los receptores serotoninérgicos y los efectos secundarios



**Nota: Elaborado por el autor**

Como parte del análisis de los artículos científicos, los receptores serotoninérgicos fueron parte vital dentro del rol de los efectos secundarios que puede provocar cada medicamento. En el gráfico 1 se mencionan los nombres de los artículos científicos que señalaban individualmente cada receptor y su relación con efectos adversos específicos. Se puede notar como de un 100% que representan los 15 artículos,

las proporciones no son muy favorables y menos cuando solamente 1 artículo habla abiertamente de farmacogenética. Esto da por hecho la falta de información que hay todavía hay sobre cada rol de receptor serotoninérgico aún en la actualidad y como afecta a los individuos con los efectos secundarios.

El sistema serotoninérgico juega un gran role inhibitorio en el deseo sexual, orgasmo y eyaculación con involucramiento del hipocampo y la amígdala. Sin embargo, los efectos serotoninérgicos en el sistema nervioso central son determinados por receptores específicos activados. Por ejemplo, los receptores 5-hidroxitriptamina (HT)-tipo 2 y 5-HT3 inhiben la actividad sexual, mientras el receptor 5-HT1A estimula estas funciones (Clayton et al, 2016, p.2).

Para el mantenimiento de la libido, una cierta cantidad de testosterona plasmática es necesaria en hombres y mujeres. Y esto prepara específicas áreas del cerebro para convertirse en más sensibles a señales sexuales o eróticas internas o externas. En mujeres, la libido está inhibida por activación de un centro en el cerebro anterior izquierdo influenciado por receptores 5-HT1A (Waldinger, 2015, p.477).

Mayor densidad de receptores 5-HT1A está asociado a una mayor letalidad en intentos de suicidio y a la no respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, donde una mayor densidad de receptores 5-HT2A se sido asociado con agresión impulsiva, un riesgo clave para el suicidio juvenil (Brent, 2016, p.505).

Toxicidad de serotonina resulta de la actividad excesiva de los receptores 5-HT1A y el 5-HT2A, que puede ser por un incremento en la dosis (incluyendo sobredosis) de un agente serotoninérgico o cuando 2 o más agentes serotoninérgicos son usados simultáneamente. Es especialmente común cuando medicamentos con diferentes mecanismos de acción son combinados; por ejemplo, un inhibidor de recaptación de serotonina con una droga que mejore la liberación de serotonina (Green et al, 2017, p.4).

Es siempre bueno recordar como la diversa dosificación de este grupo de medicamentos puede alterar a nivel neuroendocrino, los efectos adversos pueden llegar a ser diversos y afectar a la persona en varias esferas donde probablemente se encuentre más sensible. En muchos casos la prescripción de los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina se realiza de manera imprudente y omitiendo sus consecuencias. Por esto mismo es algo primordial importancia vigilar de cerca a los individuos antes, durante y después de este tipo de tratamiento.

### Dosificación y vigilancia.

**Figura 3: Dosificación y efectos secundarios**



Csoka et al (2008), citado por Waldinger (2015) se refirió específicamente a la dosificación y como afecta a los pacientes:

Notablemente, los efectos secundarios sexuales de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son dosis dependiente y reversibles, por ejemplo, ellos disminuyen y desaparecen pronto después de la reducción de la dosis o

discontinuación del tratamiento. Sin embargo, en casos muy raros, los efectos secundarios no desaparecen después de discontinuarlo (p.480).

A pesar de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son tratados como una sola clase de droga, puede ser más práctico separarlos por sus toxicidades potenciales. Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar depresión del sistema nervioso central, taquicardia, síntomas gastrointestinales o de sobredosis. La toxicidad de serotonina puede ser observada en grandes ingestiones. Convulsiones y cambios electrocardiográficos son casi siempre causados por citalopram y en una menor extensión, escitalopram (Green et al, 2017, p.6)

Unas “vacaciones” del medicamento es cuando el paciente no toma la medicación por 2-3 días antes de la actividad sexual, puede ser una estrategia efectiva para aquellos que participan en actividad sexual infrecuente y planeada, pero conlleva el riesgo de síntomas del síndrome de discontinuación de los inhibidores de la recaptación de serotonina e incrementa el riesgo del que el paciente detenga la medicación enteramente (Clayton et al, 2016, p.17).

Empezar adolescentes deprimidos o jóvenes adultos con una dosis más alta de lo usual del antidepresivo (ejemplo, el equivalente de fluoxetina 40mg/d) puede incrementar el riesgo de autolesión (Brent, 2016, pp.508-509).

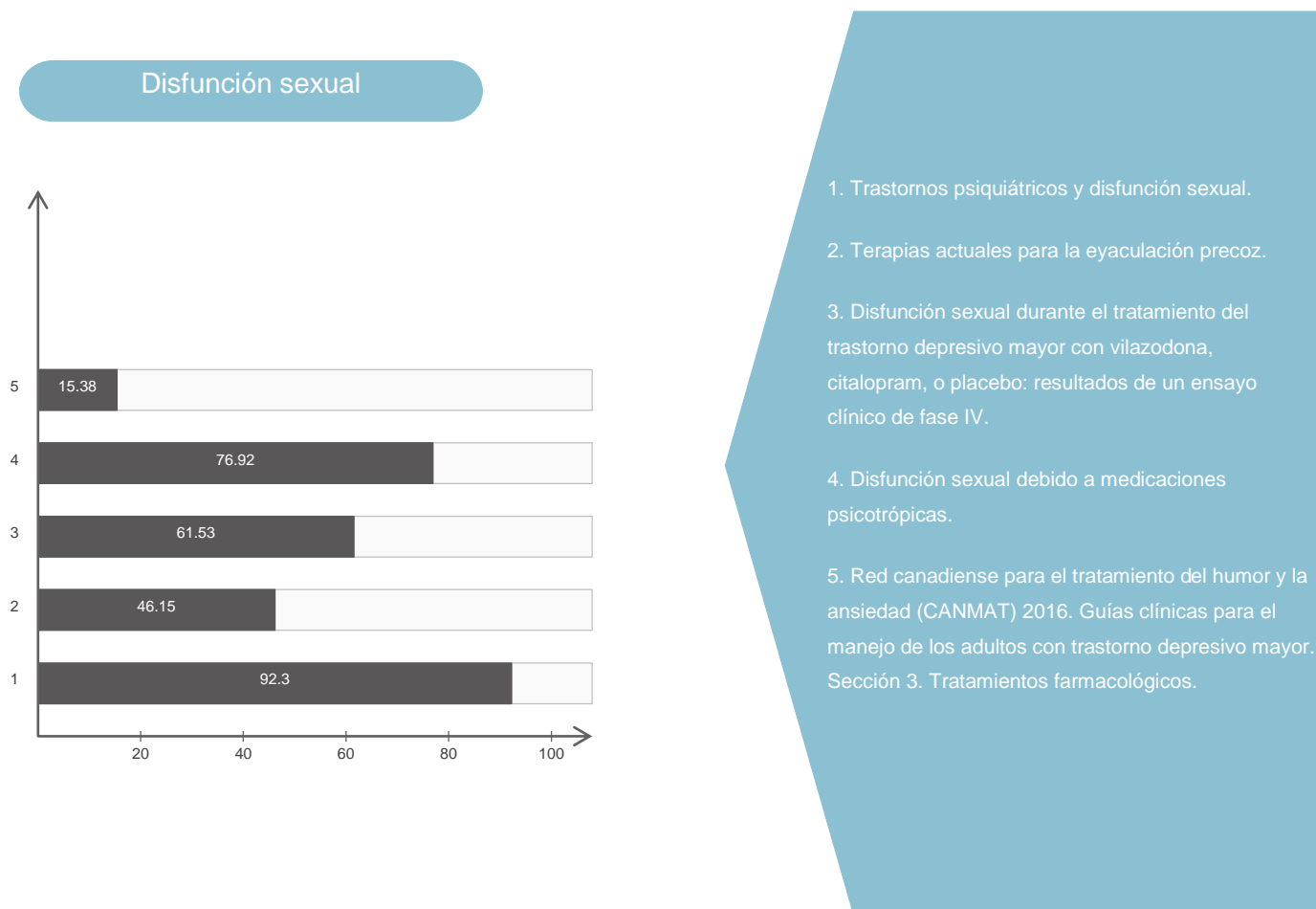
La ocurrencia de manía, agitación, acatisia, empeoramiento de la depresión, severa ansiedad o inicio de ideación suicida o conducta asociada a la iniciación o cambio de dosis debería ser tomado seriamente. A menos que existan otras razones para estos eventos adversos, la dosis del antidepresivo debe ser bajada o discontinuada (Brent, 2016, p.509).

Los síntomas del síndrome de discontinuación son insomnio, náuseas, desequilibrio, síntomas como gripe, disturbios sensoriales e hiper excitación. Estos pueden ser experimentados por más del 40% de los pacientes que paran de tomar los antidepresivos abruptamente, son generalmente leves y transitorios pero otros síntomas más severos han sido descritos también (Kennedy et al, 2016, p.550).

### **Efectos secundarios importantes**

## Disfunción sexual.

**Figura 4: Relación de síntomas descritos de disfunción sexual**



**Nota: Elaborado por el autor**

En la gráfico 2 se ejemplifica el vínculo que hay entre los 5 artículos que relatan abiertamente la disfunción sexual como evento secundario acostumbrado, así como la relación reiterativa que hay de los principales efectos adversos sexuales encontrados en las investigaciones (falta de humor, desinterés sexual, menos actividad sexual, deseo sexual, disminución de la libido, trastornos eréctiles, dificultad de excitación, poca frecuencia sexual, priapismo, síndrome de excitación genital persistente, no respuesta a estímulos eróticos, trastornos eyaculatorios y anorgasmia).

Tratamiento diario de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con paroxetina (20mg), clomipramina (10-40mg), sertralina (50-100mg), fluoxetina (20mg),

citalopram (20mg) y escitalopram (20mg) resultó en un retraso de la eyaculación que usualmente toma efecto varios días después de la administración. Un efecto clínicamente relevante ocurrirá solo gradualmente entre 1-3 semanas después mientras los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se sigan usando y el retraso eyaculatorio continuará por muchos años. Sin embargo, en algunos casos el efecto puede desaparecer después de 6-12 meses (Gur et al, 2016, p.2).

Gur et al (2016) aclara varios eventos adversos que suceden dependiendo del periodo de uso de los antidepresivos:

Al respecto de los efectos adversos que aparecen al corto plazo, fatiga, bostezos, náuseas ligeras, heces sueltas y sudoración pueden ocurrir. El uso prolongado de esta clase de medicación ha sido asociado con menores, pero más molestos efectos adversos. En terapia prolongada con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los efectos adversos más problemáticos son la disfunción sexual (trastorno de deseo sexual hipoactivo, disfunción eréctil, anorgasmia, aneyaculación), ganancia de peso y disturbios del sueño (p.2).

Efectos de antidepresivos en el sistema clásico de recompensa ha sido evaluado usando una imagen de resonancia magnética funcional. En la imagen, la paroxetina ha mostrado decrecer la activación en respuesta al estímulo erótico en ambos, el área ventral tegmental y la corteza cingulada anterior pregenual. (Clayton et al, , 2016, p.4)

En cuanto a la disfunción sexual, Clayton et al (2016) aclararon:

Primero, no existe definición estandarizada para la disfunción sexual. La disfunción sexual puede ocurrir en cualquiera de las 3 fases del ciclo de respuesta sexual y usualmente no está claro en cual de las fases o efecto adverso específico están siendo evaluados cuando los pacientes preguntan acerca de disfunción sexual. Disfunción sexual puede incluir pero no está limitada a disminuir o reducir el deseo sexual, dificultad para lograr erecciones, priapismo, disorgasmia, anorgasmia, dispareunia, orgasmo espontáneo, trastornos eyaculatorios (retraso, inhibición, retrógrada, espontáneo, volumen decreciente), desinhibición sexual y satisfacción sexual (p.7)

Disfunción sexual reportada por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluye un deseo reducido, dificultades de excitación (disfunción eréctil, problemas con lubricación vaginal), orgasmo retrasado y sensación disminuida o hiperalgesia. (Clayton et al, 2016, pp.7-11)

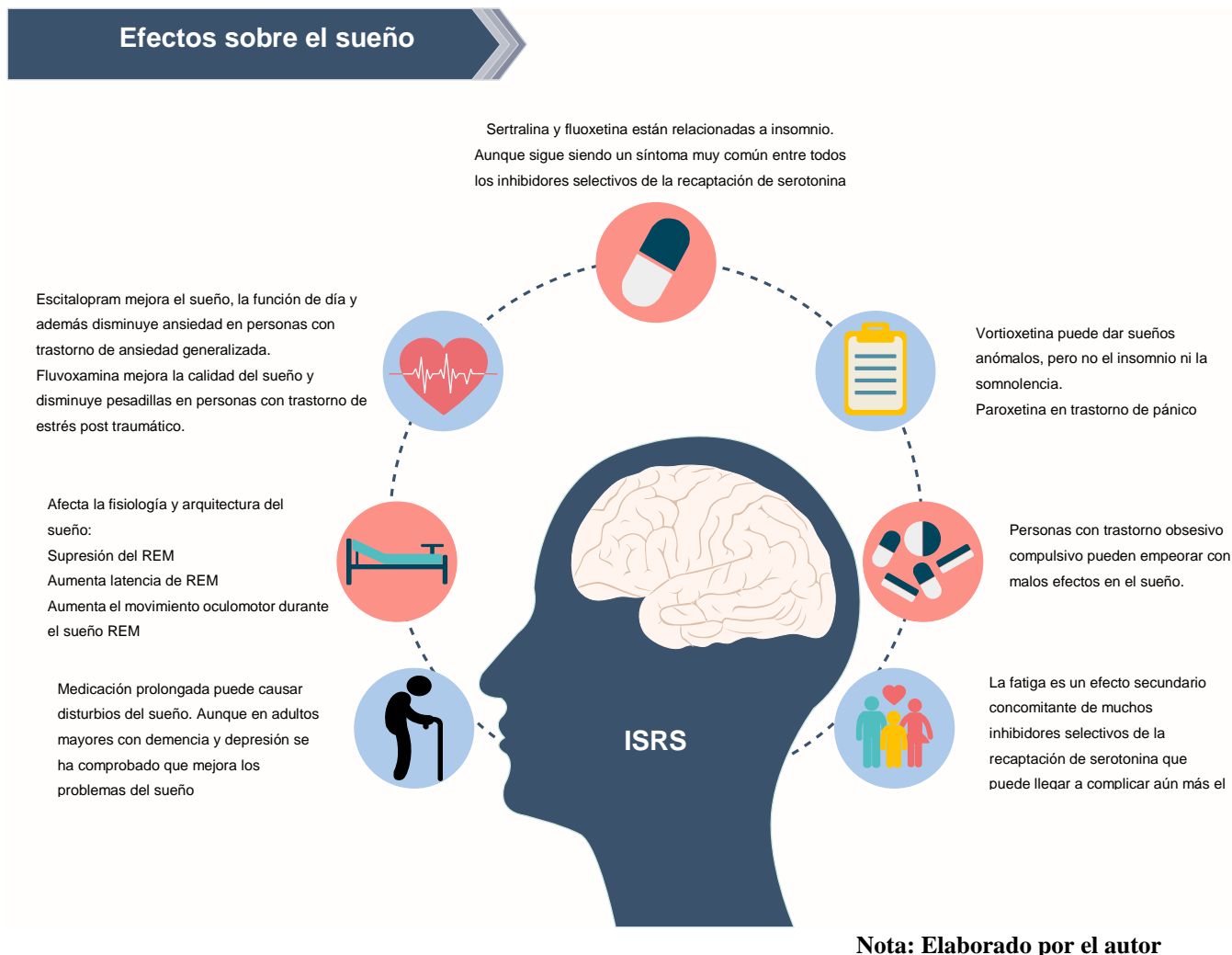
Notablemente, la disfunción sexual en pacientes con trastornos mentales no es solamente por su medicación psicotrópica. Disfunción sexual puede estar relacionada con la función sexual premórbida, al trastorno psiquiátrico por sí solo, a un trastorno psiquiátrico comórbido, a enfermedades físicas comórbidas o a medicación concomitante. Zemishlany and Weizman (2008), citado por Waldinger, M (2015).

Hay 2 tipos de disfunción sexual post inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La primera aparece tan pronto empieza el tratamiento con una severa y aguda anestesia del pene, aneyaculación, disfunción eréctil, disminución de la libido, permaneciendo igual a pesar de la discontinuación. El segundo tipo aparece con efectos secundarios sexuales durante el tratamiento, pero empeoran después de que se discontinúa (Waldinger, 2015, p.481).

Por otro lado, hay un síndrome poco común que es un riesgo latente ante el uso de los antidepresivos, Waldinger (2015) lo describe:

El síndrome de excitación genital persistente está caracterizado por sensaciones orgásmicas intrusas y persistentes que son indeseadas, sin descanso e irritables. Esto puede ser concurrente con piernas sin descanso o quejas de una vejiga hiperactiva (por ejemplo, urgencia de poco volumen para orinar). Mayormente afecta mujeres, pero puede afectar hombres también. (p.481)

### **Trastornos del sueño.**

**Figura 5: Efectos sobre el sueño**

Los síntomas relacionados al sueño o descanso de los pacientes son muy discutidos dentro de las enfermedades psiquiátricas, coincidiendo también al ser efectos secundarios reconocidos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Entonces crea una encrucijada acerca del riesgo o beneficio del tratamiento. En el caso del trastorno de estrés post traumático en especial, Boland et al (2015) acotó:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen la base de evidencia más fuerte entre las farmacoterapias para el trastorno de estrés post traumático, sin embargo, hay una remarcable pequeña evidencia que el insomnio y las pesadillas recurrentes en el trastorno de estrés post traumático respondan a esta droga. Para nuestro mejor conocimiento, solo una pequeña prueba abierta de fluvoxamina en los veteranos de combate de Vietnam demostró una mejoría

en la calidad subjetiva del sueño y una disminución de sueños relacionados al combate. (p.770).

Disrupción de la continuidad del sueño ha sido descrito en correlación con los niveles plasmáticos de fluoxetina y su metabolito biológicamente activo, nor-fluoxetina. Así, cambios en la continuidad del sueño se pueden desarrollar a través del tiempo mientras el nivel plasmático incrementa debido a la acumulación de la droga. Fluoxetina también incrementa el número de movimientos oculomotores durante un sueño no REM. A pesar de que no es un hallazgo consistente, esto pueda sugerir un incremento en excitación central (Doghramji, 2016, p.3).

Las moléculas pertenecientes a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen patrones de uso individual, hay expectativa sobre algunos agentes como el citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina que han sido utilizados para mejorar el trastorno depresivo mayor, problemas de humor o incluso irritabilidad cuando no cumplen el criterio para depresión, problemas del sueño u otras condiciones (Bhattacharjee et al, 2017, p.13).

### **Suicidabilidad.**

La investigación ha sido inspiración a cuestionar todo lo que considera como beneficio al paciente, sea por su interrupción de vida cotidiana por los efectos adversos o por como desarrollan dificultades debido a la enfermedad psiquiátrica. Probablemente ningún síntoma no deseado sea tan complicado de analizar como la suicidabilidad debido a su valor moral dentro de la sociedad. Dentro de los artículos revisados se logran crear varias relaciones.

“Eventos suicidas están fuertemente atados a la depresión en adultos mayores, mientras que en los individuos jóvenes el abuso de sustancias y agresión impulsiva hacen una mayor contribución” (Brent, 2016, p.505).

“También hay una relación inversa entre las prescripciones de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el suicidio en un análisis de condado a condado en Estados Unidos” (Brent, 2016, p.506).

Brent (2016) también describe una escala sobre las moléculas riesgosas:

El riesgo-diferencia (% de diferencia en tasas de eventos suicidas en droga contra placebo) para eventos suicidas fue el más alto en venlafaxina (4), intermedio para fluoxetina (2) y más bajo para mirtazapina (1), escitalopram (0) y citalopram (-1) (p.509).

“Riesgos reportados de uso de antidepresivos puede incluir un posible incremento de suicidabilidad, especialmente entre los adultos jóvenes (18-29 años) y sangrado intestinal alto.” (Deneke et al, 2015, p.8)

Claramente existe un vínculo entre los medicamentos y la suicidabilidad, hay que tener en cuenta siempre la patología del paciente y los síntomas que presenta, esto teniendo consciencia de lo que puede significar complicar o entorpecer el desarrollo del tratamiento. El suicidio termina siendo el final de muchos pacientes, lo más deteriorante es enfrentar la realidad de muchos individuos que acaban con su vida porque todo empezó por una simple ideación suicida en un momento sensible.

Kennedy et al (2016) da por seguro en varios estudios observacionales que la exposición de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina casi duplicó el riesgo de suicidio y de los intentos de suicidio entre adolescentes. (p.546)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los efectos secundarios de los medicamentos en muchas ocasiones alejan a los pacientes de intentar buscar ayuda profesional médica, como en casos actuales donde la sociedad ha empezado a cuestionar la profesión, los fármacos y la relación médico paciente. La psiquiatría ha evolucionado de manera impresionante en las últimas décadas, la farmacología se ha ido perfeccionando junto con la investigación.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se inventaron y comercializaron bajo el concepto de ser los primeros en reducir efectos secundarios, esta noción es arrastrada y normalizada por la sociedad contemporánea. Sin embargo, no se puede juzgar nunca un libro por su portada, la evidencia científica garantiza mejoría de disfunción sexual con una pastilla al día, pero dependiendo de nuestros receptores y sensibilidad podría resultar en lo contrario y empeorar síntomas.

Se ha añadido a la fama del tratamiento antidepresivo el poder polifuncional para curar síntomas en diversas enfermedades psiquiátricas. Entonces pacientes con trastorno de estrés post traumático, trastorno depresivo mayor y con eyaculación precoz tendrán resultados diferentes con la misma molécula. Los efectos de disfunción sexual son los más ampliamente discutidos, precisamente al afectar desde con problemas eréctiles hasta con una mala lubricación vaginal y disminución del deseo sexual.

El uso de moléculas recientes como la vortioxetina da esperanza al controlar de gran manera los efectos adversos que poseen los otros compuestos del grupo, así como en su momento los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron remarcables ante los antidepresivos tricíclicos.

La dosificación y elección del fármaco a utilizar en el ámbito psiquiátrico debe de tomarse con mucha atención y de manera específica para cada situación y paciente. Sobredosis y síndromes por discontinuación son causas comunes de molestas consecuencias, al que daña mayormente es al paciente porque lo aleja de su posible cura o liberación de síntomas.

**Figura 6: Efectos secundarios de moléculas relevantes**

Moléculas relevantes	Vortioxetina	Fluoxetina	Fluvoxamina	Sertralina	Duloxetina	Paroxetina	Citalopram	Escitalopram
Fatiga	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Náuseas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Constipación	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Boca seca	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Insomnio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mareos	✓		✓	✓	✓	✓		✓
Diarrea	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
Somnolencia	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Sudoración	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Disfunción sexual	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sueños anómalos	✓							
Control de eyaculación		✓		✓		✓	✓	✓
Supresión de REM		✓						
Riesgo de suicidio		✓						
Nervios		✓	✓	✓		✓	✓	✓
Ansiedad		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Astenia		✓	✓			✓		
Anorexia		✓	✓	✓			✓	
Tremor		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dolor gastrointestinal			✓					
Agitación		✓	✓	✓				
Convulsiones							✓	✓
Disritmia							✓	
Aumento de apetito				✓		✓		✓
Dolor de cabeza				✓		✓		✓

**Nota: Elaborado por el autor**

En esta figura 4 simplifiqué todos los hallazgos encontrados en los 15 artículos que relacionaban directamente moléculas en particular con sus efectos adversos más comunes. Se puede lograr entender cómo se pueden utilizar de una manera más ordenada y dependiendo de los síntomas de los pacientes.

La diferencia entre los fármacos y sus síntomas no deseados es muy amplia pero también conservan gran similitud de riesgos entre ellos, situaciones como la disfunción sexual y la sudoración son importantes de discutir porque ambos son los efectos con más incidencia, pero al parecer hay distancias e intereses abismales cuando se investigan.

La discontinuación del tratamiento es el principal reto cuando se debate acerca de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los efectos secundarios puede que no todos los pacientes los experimenten, pero hay un gran porcentaje que no los tolera y quedan

fuera del esquema y con vulnerabilidad de empeorar sus condiciones. En el futuro está el objetivo principal, investigación farmacológica profunda, mejores relaciones médico paciente, la más estable paciencia e interés de entender el porqué muchas personas se someten a tratarse psiquiátricamente.

**REFERENCIAS**

- Adler, A., Charnin, J., y Quraishi, S. (2015). Serotonin syndrome: the potential for a severe reaction between common perioperative medications and selective serotonin reuptake inhibitors. *A&A Case Reports*, 5, 156-159. Doi: <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000217>
- American Psychiatric Association (2014). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Bhattacharjee, S., Mok, Y., Reiman, E., y Burke, W. (2017). Prevalence, patterns and predictors of depression treatment among community-dwelling elderly individuals with dementia in the United States. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 803-813. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.03.003>
- Boland, E., y Ross, R. (2015). Recent advances in the study of sleep in the anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 38, 761-776
- Brent, D. (2016). Antidepressants and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America*, 39, 503-512. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002>
- Brunton, L., Chabner, B., y Knollmann, B. (2011). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12<sup>th</sup> edition). Estados Unidos: McGraw Hill
- Clayton, A., Alkis, A., Parikh, N, y Votta, J. (2016). Sexual dysfunction due to psychotropic medications. *Psychiatric Clinics of North America*, 39, 427-463. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.006>
- Clayton, A., Gommoll, C., Chen, D., Nunez, R., y Mathews, M. (2015). Sexual dysfunction during treatment of major depressive disorder with vilazodone, citalopram, or placebo: results from a phase IV clinical trial, 30, 216-223. Doi: <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000075>

- Deneke, D., Shultz, H., y Fluent, T. (2015). Screening for depression in the primary care population. *Psychiatric Clinics of North America*, 38, 23-43
- Doghramji, K., y Jangro, W. (2016) Adverse effects of psychotropic medications on sleep. *Psychiatric Clinics of North America*, 39, 487-502
- Greene, S., AufderHeide, E., y French-Rosas, L. (2017). Toxicologic emergencies in patients with mental illness when medications are no longer your friends. *Psychiatric Clinics of North America*, 1-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2017.05.007>
- Gur, S., Kadowitz, P., y Sikka, S. (2016). Current therapies for premature ejaculation. *Drug Discovery Today*, 21, 1147-1154
- Katzung, B., Masters, S., y Trevor, A. (2013). *Farmacología básica y clínica*. (12va edición). Estados Unidos: McGraw Hill
- Kennedy, S., Lam, R., McIntyre, R., Tourjman, S., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jolland, F., Levitt, A., MacQueen, G., McInerney, S., McIntosh, D., Milev, R., Müller, D., Parikh, S., Pearson, N., Ravindran., Uher, R., y Grupo de Depresión de CANMAT. (2016). Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 3 Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry/ La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 61 (9), 540-560. Doi: <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
- Mago, R. (2016). Adverse effects of psychotropic medications a call for action. *Psychiatric Clinics of North America*, 39, 361–373. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.005>
- McKnight, S., Coe, H., Davies, G., Holmes, B., Newman, A., Newton, L., y Dow, K. (2016). Rooming-in for infants at risk of neonatal abstinence syndrome. *American Journal of Perinatology*, 33, 495-501. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566295>

Schatzberg, A. (2015). Development of new psychopharmacological agents for depression and anxiety. *Psychiatric Clinics of North America*, 38, 379–393. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2015.05.009>

Spinks, D., y Spinks G. (2002). Serotonin reuptake inhibition: an update on current research strategies. *Current Medicinal Chemistry*, 9, 799-810. Doi: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867024606795>

Waldinger, M. (2015). Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handbook of Clinical Neurology*, 130, 469-489. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00027-4>

Whalen, K., Finkel, R., y Panavelil, T. (2015). *Lippincott illustrated reviews: Pharmacology* (6th edition). Estados Unidos: Wolters Kluwer

## **Instrumento**

### **Variable 1: Afectación de la sexualidad**

Estos efectos secundarios son de los más notables por las personas, por afectar directamente el placer y relaciones interpersonales de los pacientes. “Han sido reportado en la literatura con una tasa de prevalencia entre el 10% y 80%” (Clayton et al, p.2)

Esta afección es ampliamente discutida por el contexto que envuelve, los pacientes tienen vidas maritales o emocionales que ocupan sustentación mediante el coito o brindarse placer, en otro escenario también es inherente del ser humano la necesidad de lograr tener una vida sana sexual que se ve interrumpida por estos efectos (Clayton et al, p.2)

¿Ha sentido disminución de libido?

¿Siente que esta afección llega al punto de afectar su vida cotidiana?

¿Ha tenido problemas con su pareja por afectación sexual?

### **Variable 2: Síndrome de abstinencia neonatal.**

Este síndrome es una consecuencia potencial de la exposición de opioides intraútero. (McKnight, Coe, Davies, Holmes, Newman, Newton y Dow, p.495); se menciona porque se ha visto relacionado también con el uso de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) en embarazo, inclusive con un puntaje más alto que en el uso de opioides. McKnight et al (2015)

¿Utilizó ISRS durante la gestación?

¿Cómo trató su patología durante la gestación?

### **Variable 3: Sobredosis**

No siempre es inducida por el paciente, también puede ser porque tiene una mala dosificación o toma varios medicamentos que conllevan a una sobredosis serotoninérgica. Esto se atribuye a la excesiva actividad de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A que prosiguen con un

incremento de la dosis de un serotoninérgico o cuando dos o más de estos son usados simultáneamente. (Greene et al, p.4)

¿Ha tomado algún otro medicamento aparte de los recetados por su médico?

¿Cuáles medicamentos toma?

¿Cuánta dosis de ISRS toma al día?

#### **Variable 4: Síndrome serotoninérgico**

Debido a una ingesta mayor de dosis de ISRS, puede llevar a un síndrome serotoninérgico y ocasionar síntomas en diferentes órganos, por ejemplo, el aumento de la actividad de serotonina en el intestino se relaciona con náuseas, molestias gastrointestinales, diarreas y otros síntomas digestivos, estos suceden de forma temprana y mejoran al cabo de una semana. (Katzung et al, p.535)

¿Ha sentido algún síntoma o malestar desde la ingesta del medicamento?

¿Se toma la dosis recetada por su médico?

¿Desde hace cuánto toma el medicamento?