

## 2.- IMPOTENCIA Y TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

La conservación o mejora de la calidad de vida del paciente es un factor que no hay que olvidar durante el tratamiento de una enfermedad crónica asintomática con alta prevalencia como la HTA.

El tratamiento antihipertensivo puede afectar la función sexual de los pacientes e influir en el cumplimiento terapéutico. En el hombre las alteraciones de la función sexual pueden presentarse como impotencia con incapacidad de erección o alteraciones de la eyaculación, disminución de la libido y priapismo; en las mujeres como disminución de la libido, disminución de la lubricación genital y anorgasmia.

La información sobre la inducción de este tipo de alteraciones por fármacos se ha estudiado casi siempre en varones y se basa principalmente en series de casos. La incidencia depende de la forma en que se obtiene la información y aumenta cuando se interroga directamente al paciente. La escasez de información sobre este tipo de efecto en las mujeres quizás se deba a la dificultad de definir parámetros objetivos para evaluarlos, aunque en base a las características fisiológicas se sospecha que las alteraciones de la función sexual siguen un patrón paralelo al del hombre.

Además del tratamiento farmacológico, existen otros factores que pueden contribuir a las alteraciones de la función sexual. Uno de ellos es la edad, como ya mostraba el estudio de Kinsey de 1.948, y más recientemente otro estudio en el que un 34% de los pacientes, con una media de edad de 59 años, presentaban alteraciones de la erección (Slag 1.983). La hipertensión arterial por sí misma, también puede ser causa de impotencia. En un estudio comparativo de hipertensos no tratados frente a controles normales, apareció impotencia en un 17% de los casos frente a un 6'9% de los controles (Bulpitt 1.976).

No obstante, el tratamiento farmacológico en general se considera la causa de aproximadamente un 25% de los casos de impotencia masculina y puede tener efectos en todas las fases de la respuesta sexual (Slag 1.983). Los antihipertensivos son el grupo farmacológico implicado más frecuentemente.

En estudios comparativos de pacientes hipertensos tratados frente a los no tratados se observó que la frecuencia de aparición de la impotencia era de 3 a 7 veces mayor en los tratados (Perry 1.977, Hogan 1.980).

Analizando los efectos por grupos farmacológicos, con los simpaticolíticos de acción central como la metildopa y clonidina, la impotencia puede aparecer en un 11-36% de los tratados; con menor frecuencia pueden producir disminución de la libido y alteraciones de la eyaculación. La disminución de la función sexual está relacionada con la dosis. Con metildopa el efecto puede aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento y se resuelve en los 15 días siguientes a su suspensión (Bausal 1.988).

Dentro de los  $\beta$ -bloqueantes, las alteraciones de la función sexual son un efecto conocido y bien estudiado con propranolol. Este  $\beta$ -bloqueante no selectivo tiene un efecto dosis dependiente: con dosis de 120-140 mg/día aparece impotencia en un 6-15% de los casos y con dosis de 480 mg/día, en un 30-40%. Con los  $\beta$ -bloqueantes  $\beta_1$  cardioselectivos y con los que son menos liposolubles, como el atenolol, estos efectos se han descrito con menor frecuencia.

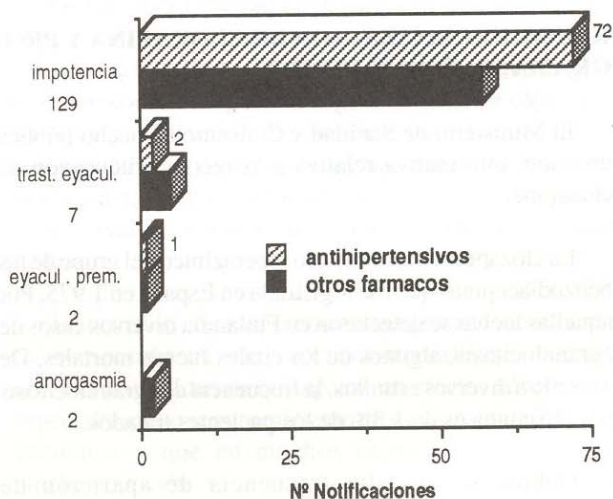
Los diuréticos tiazídicos se han relacionado con impotencia y disminución de la libido con una frecuencia más baja que los grupos anteriores (3-9%). No se conoce el mecanismo de producción de estos efectos. Con espironolactona la impotencia es un efecto claramente dosis dependiente, que oscila entre un 4-5% con dosis de 50-100 mg/día y un 30% con dosis de 400 mg/día. Actúa inhibiendo la unión de la testosterona a las proteínas citosólicas.

Con prazosín, un antagonista alfa-adrenérgico, se ha estimado una incidencia de impotencia de un 0'6 a 4%. Respecto a la hidralazina se han comunicado casos esporádicos de impotencia. Con los dos últimos fármacos se han comunicado además casos de priapismo.

En cuanto a los nuevos grupos de antihipertensivos calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), existen comunicaciones aisladas en la literatura, pero se considera que en general no producen alteraciones de la función sexual. (Anónimo 1.992).

En la Figura 1 se describe la distribución de las alteraciones de la función sexual comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia (S.E.F.). Los antihipertensivos son el grupo farmacológico con más frecuencia implicado (58% de las notificaciones) y la impotencia el término más descrito. Los antihipertensivos para los que se comunicó trastornos de la eyaculación sin especificar, fueron doxazosina y amiloride

Figura 1. Tipos de alteraciones de la función sexual comunicadas al S.E.F.



+ hidroclorotiazida; la eyaculación prematura se comunicó con enalapril.

**Tabla 3. Casos de impotencia comunicados con antihipertensivos en el Sistema Español de Farmacovigilancia**

| Fármacos                          | Reacciones | Dosis Usual |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| <b>β-Bloqueantes</b>              | <b>13</b>  |             |
| Atenolol                          | 10         | 50-100 mg   |
| Metoprolol                        | 1          | 300 mg      |
| Oxprenolol                        | 1          | ---         |
| Propranolol                       | 1          | 100 mg      |
| <b>Calcioantagonistas</b>         | <b>20</b>  |             |
| Diltiazem                         | 2          | 80-240 mg   |
| Nifedipino                        | 14         | 30 - 40 mg  |
| Nitrendipino                      | 1          | 20 mg       |
| Verapamilo                        | 3          | 240 mg      |
| <b>Diuréticos</b>                 | <b>16</b>  |             |
| Clortalidona                      | 4          | 20 mg       |
| Clortalidona +<br>Espironolactona | 1          | ---         |
| Hidroclorotiazida                 | 4          | 20-100 mg   |
| Indapamida                        | 3          | 2 ' 5 mg    |
| Piretanida                        | 1          | 6 mg        |
| Xipamida                          | 3          | 10 - 20 mg  |
| <b>IECA</b>                       | <b>18</b>  |             |
| Captopril                         | 9          | 25 - 50 mg  |
| Enalapril                         | 4          | 5 - 20 mg   |
| Lisinopril                        | 4          | 20 mg       |
| Ramipril                          | 1          | ---         |
| <b>Simpaticolíticos Centrales</b> |            |             |
| Metildopa                         | 4          | 750 mg      |
| <b>Especialidades Compuestas</b>  |            |             |
| Hidralacina +<br>Propranolol      | 1          |             |
| Hidroclorotiazida +<br>Captopril  | 3          |             |
| Clortalidona +<br>Atenolol        | 1          |             |

NOTA: El nº de reacciones (76) es mayor que las notificaciones (72) porque en 4 casos el paciente estaba con 2 antihipertensivos.

Analizando las notificaciones de impotencia, en 5 de ellas la impotencia se acompañó de disminución de la libido (una con diltiazem, una con enalapril, una con hidroclorotiazida, una con indapamida y otra con atenolol). La edad media de los pacientes es de 52 años, oscilando entre 31 y 75 años. En 36 notificaciones, el efecto comienza en el primer mes de tratamiento. En 5 notificaciones la reexposición fue positiva (hidroclorotiazida 2, enalapril 2, indapamida 1).

En la tabla 3 aparece la distribución por fármacos de las sospechas de impotencia comunicadas para antihipertensivos. Puede destacarse que el número de reacciones con los distintos grupos farmacológicos es semejante. De estos datos no puede estimarse información sobre las frecuencias absolutas de aparición, ni relativas entre grupos farmacológicos, sin tener información sobre los pacientes expuestos en cada grupo. Además en la comunicación de reacciones puede existir un sesgo por el que se comuniquen los casos aparecidos con fármacos para los que no se espera esta reacción. Sin embargo, estos datos ponen de relieve que la impotencia también aparece con calcioantagonistas, IECA y con atenolol y plantea la necesidad de realizar estudios específicos dirigidos a estimar la frecuencia de aparición en los pacientes tratados con nuevos antihipertensivos.

#### BIBLIOGRAFIA

- Anónimo. Drugs that cause sexual dysfunction: An update. *Med. Lett. Drugs Ther.*, 1.992; 34 (876): 73.
- Bausal S. Sexual dysfunction in hypertensive men: a critical review of the literature. *Hypertension* 1.988, 12: 1-10.
- Bulpitt C.J., Dollery C.T. & Carne S.: Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br. Heart. J.*, 1.976; 38: 121.
- Hogan M.J., Wallin J.K. & Baer R.M.: Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction. *Psychosomatics*, 1.980; 21: 234.
- Perry H.M.: Treatment of mild hypertension: preliminary results of a two-year feasibility trial. *Cir. Res.*, 1.977; 40: 1.180.
- Slag M.F., Morley J.F., Elson M.K. et al.: Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*, 1.983; 249: 1.736.

### 3.- NOTAS INFORMATIVAS.

#### RECOMERCIALIZACION DE CLOZAPINA Y PROGRAMA DE SEGUIMIENTO.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha hecho pública una nota informativa relativa a la recomercialización de clozapina.

La clozapina es un derivado piperazínico del grupo de las benzodiazepinas que fue registrada en España en 1.975. Por aquellas fechas se detectaron en Finlandia diversos casos de agranulocitosis, algunos de los cuales fueron mortales. De acuerdo a diversos estudios, la frecuencia de agranulocitosis por clozapina es de 1,3% de los pacientes tratados.

Debido a esta alta frecuencia de aparición de

agranulocitosis, la clozapina fue progresivamente retirándose del mercado en diversos países. En España se retiró en 1.988 a propuesta de la industria farmacéutica responsable de su comercialización, en base a los problemas existentes para controlar la utilización segura del medicamento.

La clozapina es el único antipsicótico disponible que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento convencional o con trastornos extrapiramidales incapacitantes. Esta fue probablemente, la causa de que la retirada de clozapina no redujera significativamente su utilización, obteniéndose el fármaco vía importación a través del sistema de medicamentos extranjeros.