

Fármacos y función sexual

Colección:
Educación y Terapia Sexual (Manual)

Coordinador de la colección:
Francisco Cabello



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los

derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

Fármacos y función sexual

Facund Fora Eroles



Consulte nuestra página web: **www.sintesis.com**
En ella encontrará el catálogo completo y comentado

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

© Facund Fora Eroles

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono: 91 593 20 98
www.sintesis.com

ISBN: 978-84-9171-115-5
Depósito Legal: M. 16.419-2018

Impreso en España - Printed in Spain

Índice

INTRODUCCIÓN	11
--------------------	----

Parte I Introducción

1. Principios básicos de farmacología	17
1.1. Farmacocinética	17
1.1.1. Absorción	17
1.1.2. Distribución	19
1.1.3. Metabolización	20
1.1.4. Excreción	21
1.2. Farmacodinamia	22
1.2.1. Mecanismos de acción de los fármacos	22
1.2.2. Dosis y efecto de los fármacos	23
1.3. Farmacogenética	24
2. Bases neurobiológicas de la función sexual	27
2.1. Sistema nervioso central y respuestas periféricas	28
2.2. Factores endocrinos	32
2.2.1. Andrógenos	33
2.2.2. Estrógenos	35
2.2.3. Progesterona	36

2.2.4. Prolactina	36
2.2.5. Otras hormonas	37
2.3. Neurotransmisores y neuropéptidos	38
2.3.1. Dopamina	38
2.3.2. Serotonina	38
2.3.3. Adrenalina y noradrenalina	39
2.3.4. Acetilcolina	40
2.3.5. Glutamato/GABA	41
2.3.6. Óxido nítrico	41
2.3.7. Histamina	42
2.3.8. Oxitocina	42
2.3.9. Opioides endógenos y melanocortinas	43
2.3.10. Otros neuropéptidos	44

Parte II

Fármacos con acción positiva sobre la función sexual

3. Fármacos con acción positiva sobre el deseo sexual	49
3.1. Fármacos con efecto androgénico	49
3.1.1. La testosterona en el hombre	50
3.1.2. La testosterona en la mujer	52
3.1.3. Dehidroepiandrosterona	53
3.2. Fármacos que actúan sobre los neurotransmisores	55
3.2.1. Flibanserina	56
3.2.2. Antidepresivos con efecto positivo sobre el deseo sexual	57
3.2.3. Bremelanotide	59
3.2.4. Otros fármacos con acción sobre los neurotransmisores	60
3.3. Fitoterapia y terapias alternativas	62
4. Fármacos con acción positiva sobre la excitación y la erección	67
4.1. Tratamientos orales anteriores a los IPDE-5	68
4.1.1. Fármacos sintéticos que actúan sobre la excitación sexual	68
4.1.2. Plantas y sustancias naturales que actúan sobre la excitación sexual	72
4.2. Fármacos intracavernosos, intrauretrales y tópicos	74
4.2.1. Fármacos vasodilatadores intracavernosos	75

4.2.2. <i>Fármacos vasodilatadores intrauretrales y tópicos</i>	78
4.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5)	79
4.3.1. <i>Farmacocinética y farmacodinamia de los IPDE-5</i>	80
4.3.2. <i>Características individuales de los IPDE-5</i>	81
4.3.3. <i>Consideraciones clínicas generales de los IPDE-5</i>	84
4.4. Fármacos proerectivos del futuro	85
4.4.1. <i>Compuestos de acción central</i>	86
4.4.2. <i>Estimulantes de la relajación del músculo liso cavernoso</i>	87
4.4.3. <i>Inhibidores de la contracción del músculo liso cavernoso</i>	88
5. <i>Fármacos con acción positiva sobre el orgasmo y la eyaculación</i>	91
5.1. Fármacos que retardan el orgasmo	92
5.1.1. <i>Fármacos anteriores a los ISRS</i>	92
5.1.2. <i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</i>	93
5.1.3. <i>Dapoxetina</i>	95
5.1.4. <i>Otros fármacos empleados en el tratamiento de la EP</i>	97
5.2. Fármacos que adelantan o facilitan el orgasmo	99
5.2.1. <i>Fármacos con acción hormonal: testosterona y oxitocina</i>	100
5.2.2. <i>Fármacos con acción sobre receptores dopaminérgicos</i>	101
5.2.3. <i>Fármacos con acción sobre receptores adrenérgicos</i>	103
5.2.4. <i>Fármacos con acción sobre receptores serotoninérgicos</i>	104
5.2.5. <i>Otros fármacos que facilitan el orgasmo</i>	105
5.3. Potenciadores de la sensación orgásmica	106

Parte III

Fármacos que afectan negativamente a la función sexual

6. <i>Aparato digestivo, metabolismo y hematología</i>	111
6.1. Antiulcerosos	111
6.1.1. <i>Antagonistas H₂</i>	111
6.1.2. <i>Inhibidores de la bomba de protones (IBP)</i>	113

6.2. Espasmolíticos	114
6.3. Antieméticos y procinéticos	115
6.4. Terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica	117
6.5. Antidiabéticos	118
6.6. Anabolizantes	120
6.7. Anticoagulantes y antitrombóticos	121
6.8. Hipolipemiantes	122
6.9. Otros productos para el metabolismo	127
7. Aparato cardiovascular	129
7.1. Digoxina	130
7.2. Antiarrítmicos excepto betabloqueantes	131
7.3. Antihipertensivos	131
7.3.1. <i>Diuréticos</i>	132
7.3.2. <i>Betabloqueantes</i>	134
7.3.3. <i>Inhibidores de la ECA</i>	137
7.3.4. <i>Calcioantagonistas</i>	139
7.3.5. <i>Bloqueantes α_1 adrenérgicos</i>	140
7.3.6. <i>Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)</i>	141
7.3.7. <i>Antiadrenérgicos de acción central</i>	142
7.3.8. <i>Antihipertensivos "históricos": guanfacina, reserpina y guanetidina</i>	143
7.4. Recomendaciones generales	144
8. Fármacos dermatológicos	147
8.1. Antipsoriásicos retinoides	147
8.2. Antivirales tópicos	148
8.3. Retinoides antiacneicos sistémicos	149
8.4. Antialopécicos	150
9. Sistema genitourinario y hormonas sexuales	155
9.1. Anticonceptivos hormonales	155
9.2. Andrógenos	159
9.3. Estrógenos, progestágenos y terapia hormonal sustitutiva (THS) ..	160
9.3.1. <i>Estrógenos</i>	160
9.3.2. <i>Progestágenos</i>	161
9.3.3. <i>Terapia hormonal sustitutiva (THS)</i>	163
9.4. Clomifeno	165
9.5. Inhibidores de gonadotropinas y antihormonas sexuales	165

9.6. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM)	168
9.7. Otras hormonas sexuales y moduladores	169
9.8. Antiespasmódicos urinarios	169
9.9. Fármacos usados en hipertrofia prostática benigna (HBP)	170
9.9.1. Antagonistas de los receptores α -adrenérgicos	170
9.9.2. Inhibidores de la 5- α -reductasa	171
10. Hormonas no sexuales, antiinfecciosos y antineoplásicos	173
10.1. Corticosteroides y otras hormonas no sexuales	173
10.2. Otras hormonas no sexuales	174
10.3. Antibióticos sistémicos	175
10.4. Antimicóticos sistémicos	176
10.5. Antivirales	177
10.6. Quimioterapia antineoplásica	179
10.7. Hormonoterapia antineoplásica	183
10.7.1. Hormonoterapia en el cáncer de mama	184
10.7.2. Hormonoterapia en el cáncer de próstata	185
10.8. Inmunoestimulantes	187
10.9. Inmunosupresores	188
11. Sistema musculoesquelético	191
11.1. Antiinflamatorios	191
11.2. Relajantes musculares	193
11.2.1. Baclofeno	193
11.2.2. Ciclobenzaprina	195
11.3. Preparados antigotosos	195
12. Analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos y psicolépticos	199
12.1. Analgésicos y antimigrañosos	199
12.1.1. Analgésicos opioides	199
12.1.2. Otros analgésicos y antipiréticos	202
12.1.3. Preparados antimigrañosos	202
12.2. Antiepilépticos	203
12.3. Antiparkinsonianos	207
12.4. Antipsicóticos	209
12.4.1. Antipsicóticos e hiperprolactinemia	211
12.4.2. Efectos secundarios sexuales no debidos a hiperprolactinemia	212
12.4.3. Litio	214
12.5. Ansiolíticos	215

12.6. Hipnóticos y sedantes	218
13. Psicoanalépticos y otros productos para el SNC	219
13.1. Antidepresivos	219
13.1.1. Mecanismos de acción sobre la función sexual y farmacogenética	220
13.1.2. Antidepresivos y disfunción sexual	223
13.1.3. Antidepresivos y disfunción sexual persistente	228
13.1.4. Manejo de la disfunción sexual inducida por antidepresivos	229
13.2. Psicoestimulantes y terapia del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH)	232
13.3. Fármacos antidemencia	235
13.4. Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central	236
14. Antiparasitarios, sistema respiratorio y oftalmológicos	239
14.1. Antiparasitarios	239
14.2. Aparato respiratorio	239
14.2.1. Antiasmáticos	240
14.2.2. Antitusígenos	242
14.2.3. Antihistamínicos H_1	242
14.3. Preparados oftalmológicos	244
ABREVIATURAS	247
ÍNDICE DE FÁRMACOS	251
BIBLIOGRAFÍA	261

2

Bases neurobiológicas de la función sexual

La conducta sexual humana es el resultado de la compleja interacción entre factores biológicos, psicológicos y socioculturales. Y cada uno de estos tres pilares es también, a su vez, producto de la interacción entre muy diversos elementos. En este texto revisamos únicamente las bases biológicas, forjadas por tres grandes componentes: los circuitos del sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrino y los mensajeros neuroquímicos (neurotransmisores y neuropéptidos).

La influencia de estos tres elementos está presente en cada una de las fases de la respuesta sexual que describieron Masters y Johnson en su obra *Respuesta sexual humana* (1968) y que, posteriormente, Helen Kaplan (1974) sintetizó en su modelo trifásico de respuesta sexual, en el cual deseo, excitación y orgasmo se conceptualizan como tres fases distintas y secuenciales.

Hoy sabemos que, en realidad, estas fases están integradas entre ellas, ya que comparten muchos elementos neurobiológicos comunes. De hecho, en clínica, es frecuente que los problemas sexuales afecten a más de una fase de la respuesta sexual. También sabemos que no necesariamente son secuenciales ya que, por ejemplo, el deseo no siempre precede a la excitación, sino que determinadas respuestas de excitación pueden iniciar el deseo. O que la eyaculación puede desencadenarse sin una respuesta de excitación previa. Aun así, el concepto de tres fases separadas resulta útil, en clínica, para clasificar las disfunciones sexuales derivadas de cada una de ellas. En este capítulo, dirigido a comprender las bases biológicas en relación con la acción de los fármacos, no nos detendremos a revisar las fases de la respuesta sexual de forma separada, sino que expondremos los conocimientos en función de las bases neurobiológicas: el SNC y su conexión con las respuestas periféricas, los aspectos endocrinos y, finalmente, los neurotransmisores y neuropéptidos que actúan en los circuitos neurológicos sexuales. De todos modos, la integración entre estos elementos hace inevitable citarlos, unos y otros, en cada uno de los apartados.

2.1. Sistema nervioso central y respuestas periféricas

La conducta sexual depende de mecanismos neurológicos en los que están implicados el cerebro y la médula espinal. Las estructuras del SNC actúan de forma integrada para interpretar los estímulos como sexualmente excitantes y ejecutar la conducta sexual. Debemos señalar que gran parte del conocimiento en esta área deriva de estudios en animales.

La génesis de la conducta sexual empieza con la llegada de señales sensoriales estimulantes al área preóptica medial (MPOA) del hipotálamo. Las señales también pueden ser generadas mediante la imaginación o el recuerdo de acontecimientos anteriores. En los humanos, el MPOA recibe información sensorial procedente de las áreas de asociación cortical a través de la formación hipocámpal y el complejo amigdalino. El MPOA también integra información de los núcleos ventromedial y paraventricular del hipotálamo y de los núcleos supraquiasmático, infundibular y premamilar ventral y proyecta información hacia la banda diagonal de Broca. En conjunto, esta red neuronal se denomina “complejo reproductivo telediencefálico” (Kim *et al.*, 2013).

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se produce dentro de este complejo reproductivo, en la eminencia media del hipotálamo, y es transportada a través del sistema portal hipotálamo-hipofisario hasta la hipófisis anterior, donde estimula la síntesis y la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). La liberación de GnRH se produce de forma pulsátil, con picos entre cada 90 y 120 minutos. Esta liberación resulta esencial para estimular la secreción de gonadotropinas. Si se administra GnRH de forma continuada, tal como se hace en algunos tratamientos con análogos de la GnRH, se frena la secreción hipofisaria. La amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH condicionan los niveles de FSH y LH segregadas por la adenohipófisis y, a su vez, la función gonadal.

Las áreas cerebrales del complejo reproductivo poseen también una alta densidad de receptores para andrógenos y estrógenos. Las hormonas esteroides gonadales y la GnRH se regulan mutuamente a través de un mecanismo de retroalimentación.

Al mismo tiempo que los estímulos sexuales llegan al MPOA, las células piramidales del área prefrontal envían señales al núcleo accumbens, que es donde se genera la gratificación y la apetencia, de modo que la persona sienta suficiente motivación o deseo para iniciar la conducta que la acerque al objetivo buscado. La molécula que mediatiza esta señal es el glutamato. El área prefrontal cerebral, simultáneamente, envía señales al área tegmental ventral para activar las neuronas dopaminérgicas de esta. Cuando estas neuronas están activadas, la dopamina se libera en el núcleo accumbens y estimula la función del glutamato. Juntos generan la motivación necesaria para participar en comportamientos de búsqueda de recompensa.

El complejo amigdalino también transporta información olfatoria del sistema vomeronasal, especializado en la transducción de feromonas, aunque en los humanos este sistema es vestigial.

El núcleo del lecho de la estría terminal, junto con el núcleo amigdalino medial, transduce señales esteroideas desde las gónadas y transmite señales quimiosensoriales al MPOA.

El núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo es un probable candidato para el control de las respuestas genitales. Durante la excitación sexual y el orgasmo, la oxitocina procedente del PVN es segregada por la hipófisis posterior al torrente sanguíneo. Existen numerosas proyecciones desde el PVN hasta los segmentos autonómicos lumbosacros, mediados por neuronas cuyo neurotransmisor es la oxitocina. El PVN se halla ampliamente conectado al MPOA.

En el cerebro, por tanto, es fundamental el papel de las vías mesolímbicas y mesocorticales, con dos grandes centros implicados: el núcleo accumbens, ligado a la motivación y a la gratificación sexual; y el MPOA que, coordinando el estado interno con las contingencias externas, es el responsable neurobiológico de la conducta sexual (figura 2.1).

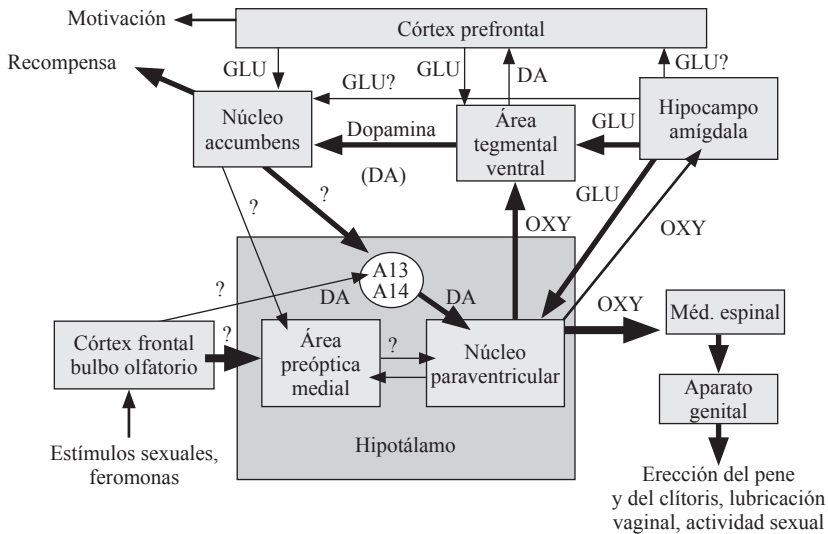


Figura 2.1. Circuito neural de la motivación, la recompensa y la ejecución sexual (adaptado de Argiolas y Melis, 2013). DA: dopamina; GLU: neuronas glutamatérgicas; OXY: oxitocina.

Las señales originadas en el complejo reproductivo se transfieren desde el cerebro hasta la médula espinal a través de la sustancia gris periacueductal, hasta alcanzar las motoneuronas lumbosacras, que conducen a la musculatura estriada perineal. El flujo de salida parasimpático que inerva los cuerpos cavernosos del

pene y el clítoris, a través del nervio pélvico, es proeréctil, mientras que el flujo de salida simpático (nervio hipogástrico) es antieréctil. En sentido contrario, las señales aferentes mediadas por los impulsos sensoriales (principalmente a través del nervio pudendo) ascienden desde los genitales a través de los segmentos lumbosacros y alcanzan la sustancia gris periacueductal en el denominado sistema anterolateral o tracto espinotalámico. Estas fibras aferentes acaban en el tronco cerebral y en los núcleos cerebrales conectados a la red del complejo reproductivo.

Por su parte, la respuesta periférica de excitación sexual masculina y femenina constituye un fenómeno neurovascular (figura 2.2).

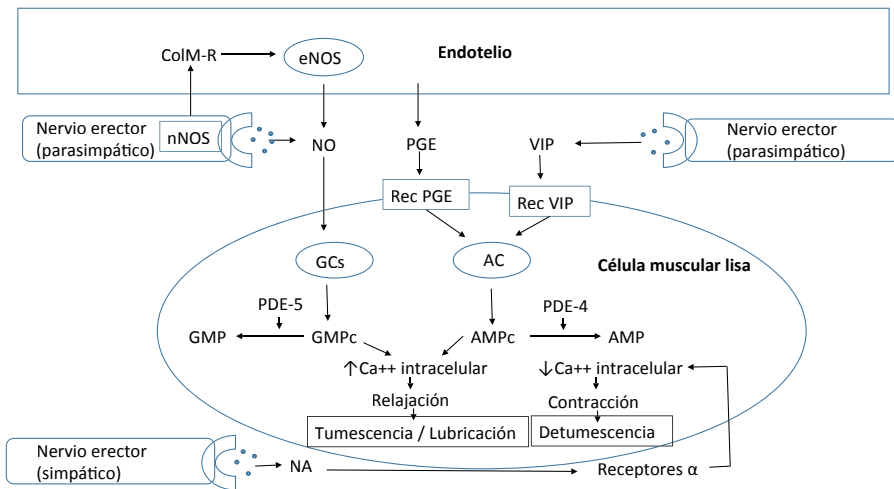


Figura 2.2. Mecanismos celulares de la vasodilatación genital en la mujer (adaptado de Mas, 2007). ColM-R: receptor colinérgico muscarínico; eNOS: NO sintasa endotelial; ACol: acetilcolina; NO: óxido nítrico; PGE: prostaglandinas E; VIP: péptido intestinal vasoactivo; PGE-R: receptor de PGE; VIP-R: receptor de VIP; GCs: guanilato ciclasa soluble; AC: adenilato ciclasa; GMP: guanosín monofosfato; GMPC: GMP cíclico; AMPc: AMP cíclico; AMP: adenosín monofosfato; PDE-5: fosfodiesterasa tipo 5; PDE-4: fosfodiesterasa tipo 4; α 1-R, α 2-R: receptores adrenérgicos; NA: noradrenalina; nNOS: NO sintasa neuronal.

Según Mas (2011), en ausencia de excitación sexual, los órganos eréctiles se encuentran en estado de flacidez, consecuencia del predominio de señales procontráctiles que actúan sobre receptores de la membrana de las células musculares. Entre ellas destacan la acción tónica de las fibras simpáticas y señales generadas en el propio tejido, como la endotelina. Las terminaciones nerviosas

parasimpáticas y simpáticas se inhiben mutuamente mediante sus neurotransmisores, acetilcolina y noradrenalina respectivamente. La excitación sexual provoca la descarga de óxido nítrico (NO), que ejerce una serie de acciones sobre las células musculares lisas que favorecen su relajación. También se puede inducir la erección mediante el aumento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), por estimulación con péptido intestinal vasoactivo (VIP), prostaglandinas E (PGE) y otros mediadores que activan la adenilato ciclasa, a partir del adenosín trifosfato (ATP). Aunque la vía del NO es el mecanismo fisiológico principal para la erección, parece probable que actúe conjuntamente con la vía del AMPc.

La respuesta de excitación es similar en la mujer, aunque en este caso la vasodilatación se traduce en la tumefacción del clítoris y la vasocongestión de la vagina, lo que produce un trasudado que es el principal componente de la lubricación vaginal. Estos cambios están mediados por la liberación de neurotransmisores vasodilatadores, como el NO y el VIP, producidos por los nervios erectores del parasimpático sacro. La capacidad de transferencia de líquido a través del epitelio vaginal es facilitada por los estrógenos y parece ser mediada por el NO.

La respuesta orgásmica se ha investigado en animales mediante el estudio del reflejo urogenital. La estimulación del MPOA activa este reflejo, mientras que la estimulación del núcleo paragigantocelular ejerce una inhibición del reflejo, que implica vías descendentes serotoninérgicas.

La fase de emisión eyaculatoria está regulada principalmente por el sistema simpático dorsolumbar (D12-L2), que se encarga de la contracción de la musculatura lisa del epidídimo, vesículas seminales y próstata y del cierre del esfínter vesical interno y externo, para convertir la uretra prostática en una cámara de alta presión. La fase expulsiva está controlada por el parasimpático sacro (S2-S4), que se encarga de mantener el cierre del esfínter interno del cuello de la vejiga al tiempo que relaja el esfínter externo y se producen una serie de contracciones de los músculos bulbo e isquiocavernosos.

Además de los neurotransmisores propios del simpático y el parasimpático (adrenalina y acetilcolina), se considera que la serotonina es el principal neurotransmisor involucrado en el control de la eyaculación, con distintos tipos y subtipos de receptores distribuidos en el SNC. La estimulación de los receptores 5-HT_{1a} disminuye el tiempo de latencia eyaculatoria, mientras que la estimulación de los receptores 5-HT_{2c} y 5-HT_{1b} aumenta el tiempo de latencia e inhibe la eyaculación (Cruz y San Juan, 2011).

Courtois y Dubray (2014) consideran que la respuesta orgásmica es una “hiperreflexia autonómica” en la que, una vez iniciada la emisión, no solo se ven estimulados los nervios pélvicos, sino toda la cadena simpática: “Dado que la cadena simpática inerva numerosas vísceras, incluyendo el corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos, su estimulación combinada puede desencadenar una tormenta simpática generalizada, responsable de la expresión completa del orgasmo, con respuestas genitales y extragenitales”.

En la mujer, a pesar de la ausencia de emisión, la neurofisiología del orgasmo es similar, con idénticas vías sensoriales y motoras. También en ambos sexos se ha demostrado la presencia del llamado “centro eyaculatorio” (que, en realidad, se debería denominar centro orgásmico) en L3-L4, un grupo de neuronas que coordina la secuencia de eventos que tienen lugar desde la excitación hasta el orgasmo. Considerando el modelo de orgasmo como un análogo no patológico de “hiperreflexia autonómica”, el centro eyaculatorio podría proponerse como coordinador de la activación adicional de toda la cadena simpática y ser responsable de las respuestas extragenitales una vez se ha alcanzado el umbral eyaculatorio u orgásmico. El centro eyaculatorio recibiría así conexiones hipotalámicas oxitocinérgicas, que actuarían sobre el sistema del péptido liberador de gastrina. Desde aquí se proyectarían axones hacia el centro autonómico (núcleo parasimpático sacro) y el centro somático (núcleo espinal del bulbocavernoso) (Kim *et al.*, 2013).

Diversos estudios mediante resonancia magnética funcional (fMRI) muestran que durante el orgasmo se activan múltiples estructuras cerebrales. Se ha visto que el cerebelo y su proyección hacia el tegmento pontino participan en los componentes cardiovasculares y motores del orgasmo. La actividad del tegmento pontino ventrolateral produce las contracciones de la musculatura pélvica responsables del orgasmo y la eyaculación. Otras estructuras cerebrales dan soporte a los efectos cognitivos, emocionales y de recompensa que caracterizan el orgasmo.

Al mismo tiempo que se activan estas estructuras cerebrales, muchas áreas cerebrales se desactivan en el momento justo del orgasmo, como si el cerebro, literalmente, “se apagara”. Esto comportaría una “eliminación temporal de la inhibición supraespinal, excepto para una explosión de actividad cardiovascular, junto con respuestas motoras originadas en el cerebelo, que caracterizarían los espasmos motores y la respuesta orgásmica” (Courtois y Dubray, 2014).

2.2. Factores endocrinos

Las células se comunican entre ellas mediante un flujo de moléculas que determinan su actividad y su comportamiento. Se han caracterizado dos tipos distintos de moléculas comunicadoras: hormonas y neurotransmisores. Las hormonas generalmente proceden de las glándulas endocrinas y alcanzan sus células diana a través del torrente sanguíneo, mientras que los neurotransmisores se generan y son bioactivos localmente, dentro de la hendidura sináptica. Algunas moléculas comunicadoras, sin embargo, pueden actuar como hormonas y como neurotransmisores (p. ej., la oxitocina o la noradrenalina). Cualquier interferencia en la comunicación endocrina célula a célula, a causa de unos niveles excesivos o insuficientes, puede afectar gravemente al cerebro sexual, responsable del deseo, o a los órganos sexuales, responsables de la excitación y el orgasmo (Corona *et al.*, 2016).

2.2.1. *Andrógenos*

El principal andrógeno es la testosterona, un esteroide sintetizado a partir del colesterol. La vía metabólica desde el colesterol hasta la testosterona incluye la pregnenolona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona. En el varón, el 95% de la testosterona procede de las células de Leydig testiculares, estimuladas por la hormona luteinizante (LH) secretada por la hipófisis anterior. El 5% restante proviene de la transformación periférica de precursores de la testosterona (DHEA especialmente) secretados por la corteza adrenal. En la mujer fértil, el ovario contribuye en un 50% a los valores plasmáticos de testosterona, mientras que la corteza adrenal aporta la otra mitad, también por la transformación periférica de los precursores DHEA, DHEA-sulfato y androstenediona. La producción total de testosterona en el hombre es de entre 5 y 7 mg/día, mientras que en la mujer está entre 0,2 y 0,3 mg/día (Mas, 2007, 2011).

La testosterona, al igual que el estradiol, circula en la sangre unida a proteínas plasmáticas, fundamentalmente la albúmina y una globulina β llamada globulina ligadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin* o SHBG). La afinidad de la testosterona por la albúmina es pequeña, por lo que es liberada con rapidez. En cambio, la testosterona se une fuertemente a la SHBG. Debido a ello, solo se considera “testosterona biodisponible” la suma de la fracción libre y la fracción unida a la albúmina. Por tanto, a mayores niveles de SHBG, menor cantidad de testosterona biodisponible y a la inversa.

Por otra parte, la producción hepática de SHBG se ve influida por los propios niveles hormonales y por diversas enfermedades y tratamientos. Por ejemplo, el uso de estrógenos o de medicación antiepiléptica aumenta la SHBG y disminuye la testosterona biodisponible. El tratamiento con andrógenos, por el contrario, disminuye la SHBG y logra que la testosterona circulante se desplace hacia la forma biodisponible.

Una vez llega a los tejidos, la testosterona experimenta una serie de cambios metabólicos que la convierten en derivados activos como la dihidrotestosterona (DHT) o el estradiol (E2). La DHT se forma gracias a la acción de la enzima 5- α -reductasa, presente en muchos órganos y tejidos como la próstata, el testículo o la piel del cuero cabelludo y muestra una potencia androgénica de dos a cuatro veces mayor que la testosterona. El E2 se forma mediante un proceso de aromatización, gracias a la enzima aromatasa. La aromatización extratesticular de la testosterona se produce, en gran medida, en el tejido adiposo, por lo que los individuos obesos presentan unos niveles plasmáticos de estradiol más elevados.

Tanto la testosterona como la DHT se unen al receptor androgénico (AR), a través del cual ejercen la mayoría de sus funciones. Estos receptores se hallan distribuidos por numerosos órganos diana. En el cerebro (hipotálamo y complejo reproductivo), los andrógenos desempeñan un papel importante en el deseo sexual y también poseen un efecto psicotrópico, especialmente sobre el estado de ánimo.

En el testículo mantienen la espermatogénesis. En la mama inhiben su crecimiento. Sobre la musculatura ejercen un efecto anabólico, mientras que en la piel estimulan el crecimiento del vello corporal y facial.

Otras acciones de los andrógenos se ejercen directamente sobre la membrana celular, a través de diversos mecanismos que activan cascadas de señalización. Un ejemplo de este tipo de mecanismo sería el efecto vasodilatador de los andrógenos, mediado por una hiperpolarización de la membrana de las células musculares lisas de la pared arterial que conduce, mediante la apertura de canales de potasio y la salida de calcio intracelular, a la relajación muscular. Este efecto sería independiente del bloqueo del receptor androgénico (Mas, 2011).

Numerosos estudios han demostrado que la retirada de testosterona exógena en hombres hipogonádicos causa un descenso significativo en el interés y la actividad sexual y que estos se recuperan en pocas semanas tras el reinicio de la terapia con testosterona. En muchachos adolescentes, los niveles de testosterona libre han podido predecir la frecuencia de pensamientos sexuales. También las medidas de testosterona salivar se han correlacionado positivamente con la frecuencia de relaciones sexuales.

En hombres adultos normales, sin embargo, existe una amplia variabilidad individual en los niveles plasmáticos de testosterona que no parece estar relacionada con el grado de impulso sexual o con la frecuencia de relaciones sexuales. Se cree que el nivel de testosterona requerido para mantener el interés y la actividad sexual es mucho menor que el normal. Por ello, variaciones por encima de este nivel umbral no van a producir cambios en el impulso o la conducta sexual (Meston y Frohlich, 2000).

La testosterona también ha demostrado ser capaz de recuperar la tumescencia peneana nocturna en hombres hipogonádicos, aunque no está tan claro su papel en la erección en respuesta a estímulos sexuales. En hombres con niveles normales de testosterona, el aporte exógeno de esta no facilita la erección.

En mujeres se ha demostrado una disminución del impulso sexual tras la extirpación quirúrgica de los ovarios. Esta disminución es aún mayor si se extirpan las glándulas suprarrenales. Con la menopausia natural, los niveles de andrógenos se correlacionan positivamente con el interés sexual. En mujeres premenopáusicas, sin embargo, los resultados son más inconsistentes. Parece claro que el deseo sexual está influido por los niveles de andrógenos, pero los andrógenos por sí solos no son suficientes para experimentar deseo sexual. Por ello, diversos estudios no han logrado demostrar diferencias significativas en los niveles de testosterona entre mujeres con y sin trastorno del deseo sexual. Tampoco ha podido demostrarse una correspondencia entre el deseo sexual y las variaciones de testosterona durante el ciclo menstrual, en el que la testosterona aumenta durante la fase folicular y alcanza el máximo hacia el tercio medio del ciclo.

Algunos estudios han hallado un mayor flujo genital en respuesta a estímulos eróticos en mujeres con niveles más elevados de testosterona. A pesar de obtener

una mayor amplitud de pulso vaginal (VPA), este efecto no se reflejaba en la valoración subjetiva de excitación (Bancroft, 2005).

2.2.2. Estrógenos

La formación de los estrógenos, estradiol y estrona, deriva de la aromatización de la testosterona y la androstenediona, respectivamente, por acción de la enzima aromatasa. Esto ocurre en el propio ovario, así como en tejidos diana como el cerebro, el hueso o el tejido adiposo.

El estradiol es el principal estrógeno durante la vida fértil de la mujer, aunque tras la menopausia y el cese de la producción ovárica de estradiol, la estrona pasa a ser el principal estrógeno circulante.

Los estrógenos actúan sobre todo en dos tipos de receptores estrogénicos (ER), los ER α y los ER β , ampliamente representados en diversos tejidos y órganos. En el cerebro, los ER α se encuentran en especial en regiones como la amígdala, el hipocampo y la corteza temporal y frontal. También se ha documentado una importante expresión de los ER α en diversos núcleos hipotalámicos, en los que se ha hallado un dimorfismo sexual: en las mujeres se encuentra en mayor cantidad en la banda diagonal y el núcleo mamilar medial y, en menor medida, en los núcleos supraquiasmático y ventromediano. En los varones, la expresión de los ER α parece ser mayor en el área preóptica medial, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral (Mas, 2007). En la vagina y la vulva parece haber un gradiente de distribución de los ER, de mayor a menor, en el epitelio vaginal, los labios menores y los labios mayores.

Los estrógenos tienen un papel esencial en el mantenimiento de la integridad estructural y funcional del tracto genital femenino, fundamental para el desarrollo de una respuesta sexual satisfactoria. El efecto de los estrógenos en el deseo sexual es más controvertido, aunque parecen actuar, en las áreas cerebrales que lo regulan, en cooperación con los andrógenos. El tratamiento con estrógenos solos en la posmenopausia no logra restaurar los niveles previos de deseo sexual, a no ser que se asocie con andrógenos. De todas maneras, algunos estudios han hallado que el tratamiento con estrógenos, al mejorar el estado del tracto genital y lograr una sensación de mayor bienestar genital, también mejora, de forma indirecta, el impulso sexual.

Sobre la sexualidad masculina, la evidencia sugiere que los estrógenos exógenos ejercen un efecto negativo. En el pasado, los estrógenos se usaban para el tratamiento del cáncer prostático, basándose en su efecto antiandrogénico, y un efecto secundario habitual era una disminución del interés y la respuesta sexual. También se habían usado en el tratamiento de ofensores sexuales, dando lugar a un patrón similar al encontrado en hombres hipogonádicos, con una reducción del impulso sexual, de la actividad masturbatoria y de la respuesta eréctil. Se sabe, sin

embargo, que el estradiol interacciona con la testosterona en el SNC para regular el deseo y la respuesta sexual masculina. Se ha sugerido la posibilidad de que el estradiol ejerza diferentes efectos según sea exógeno o endógeno. Este último no actuaría sobre los órganos periféricos, ya que procedería de la aromatización de la testosterona dentro del cerebro (Bancroft, 2005).

2.2.3. Progesterona

La progesterona la producen los ovarios de forma cíclica, con niveles máximos en la fase luteal del ciclo menstrual. También se sintetiza en las glándulas suprarrenales y es un neuroesteroide sintetizado en el cerebro. Los receptores de progesterona A y B se encuentran en múltiples regiones cerebrales, incluido el hipotálamo.

En general, posee un efecto inhibitor del deseo sexual. En un estudio que medía los niveles de progesterona salivar y el grado de deseo sexual (Roney y Simmons, 2013), se halló que el deseo sexual disminuía en la fase luteal y que los niveles de progesterona eran predictores de la disminución del deseo: “La progesterona tuvo un consistente efecto negativo sobre el deseo y pareció actuar como una señal inhibitoria para la motivación sexual; el estradiol tuvo un efecto positivo, con dos días de diferencia. Los efectos sobre la conducta sexual fueron menos claros, pero también implicaron efectos positivos para el estradiol y negativos para la progesterona”.

Aunque la investigación sobre la progesterona y la sexualidad masculina es poco abundante, diversos estudios han hallado una disminución del deseo sexual en hombres tratados con progesterona (Meston y Frohlich, 2000), por lo que esta ejercería, al igual que en la mujer, un papel inhibitorio.

2.2.4. Prolactina

La prolactina es segregada por la hipófisis anterior hacia el torrente sanguíneo y muestra un patrón episódico, máximo durante el sueño. Al igual que la oxitocina, la prolactina es un neuropéptido con una función fisiológica hormonal claramente establecida, la promoción de la lactancia.

La investigación animal indica que la prolactina ejerce un efecto inhibitorio general sobre la conducta sexual de los machos y, aunque este efecto está menos documentado, de las hembras.

También hombres y mujeres con niveles anormalmente elevados de prolactina reportan una disminución del interés sexual, que se recupera tras el tratamiento con bromocriptina, un agonista dopaminérgico que disminuye los niveles de prolactina. No está claro, sin embargo, si la reversión de los síntomas sexuales es atribuible a la disminución de los niveles plasmáticos de prolactina, a la corrección de la disfunción dopaminérgica hipotalámica o a la interacción entre ambos mecanismos.

Otra evidencia de la influencia inhibitoria de la prolactina proviene de estudios que han hallado una disminución del deseo sexual en mujeres durante la lactancia, cuando la prolactina se halla naturalmente elevada. Estos resultados, de todos modos, pueden estar influidos por otros factores asociados a los cambios en el posparto.

Además de afectar a la sexualidad, los niveles altos de prolactina comportan, en la mujer, infertilidad y amenorrea.

En el hombre con niveles anormalmente elevados de prolactina se ha descrito disfunción eréctil, aunque también se ha relacionado esta disfunción con niveles anormalmente bajos, lo que sugiere que la prolactina desempeña un papel más allá de la simple inhibición de la erección. De hecho, se han observado incrementos de prolactina durante la excitación sexual masculina inducida mediante masturbación. También en mujeres se ha descrito una elevación de la prolactina tras el orgasmo, niveles que permanecían elevados al medirlos una hora después de la excitación sexual (Meston y Frohlich, 2000).

El hecho de que la prolactina se eleve tras la excitación y el orgasmo ha llevado a algunos investigadores a considerar que puede actuar como un mecanismo de control del impulso sexual, contribuyendo al periodo refractario posorgásmico (Bancroft, 2005).

2.2.5. Otras hormonas

Diversas endocrinopatías cursan con alteración del impulso o la respuesta sexual. El síndrome de Cushing, en el que se presentan niveles excesivamente elevados de cortisol, se asocia con un 69% de pacientes afectados por una disminución del impulso sexual. Aunque el problema sexual empeora con mayores niveles de cortisol, no se ha logrado aclarar si este tiene un papel directo en la regulación del impulso sexual o la disfunción es el resultado de otras enfermedades asociadas con el exceso de cortisol, como el hipogonadismo o los trastornos del ánimo.

El hipotiroidismo es otra enfermedad endocrina asociada con disminución del deseo, aunque el mecanismo de acción de la hormona tiroidea sobre la función sexual no es del todo conocido. Se ha postulado una acción directa de la hormona tiroidea sobre el sistema serotoninérgico (Corona *et al.*, 2016).

Naturalmente, cualquier alteración de la función hipofisaria que implique hipogonadismo o insuficiencia adrenal compromete la fuente de producción de andrógenos y comporta un estado de hipoandrogenemia. En mujeres con insuficiencia adrenal, que presentan niveles muy bajos o indetectables de DHEA, el tratamiento con esta hormona ha mostrado resultados contradictorios. Mientras que algunos estudios han hallado una mejoría significativa del deseo y la satisfacción sexual, otros no han podido replicar estos resultados (Worsley *et al.*, 2016) (ver apartado 3.1.3).

2.3. Neurotransmisores y neuropéptidos

Los neurotransmisores y neuropéptidos se encargan de la comunicación entre células neuronales o entre la neurona y el órgano efector. El papel que desempeñan en la respuesta sexual es a veces complejo, por los múltiples lugares de acción y por la capacidad de algunas de estas moléculas de actuar tanto con efecto inhibidor como excitante, según el lugar de acción y la presencia o no de otros factores neuroquímicos.

2.3.1. Dopamina

En investigación animal se ha comprobado que la dopamina, especialmente la que se halla en el MPOA y en el núcleo ventromedial del hipotálamo, desempeña un importante papel en la conducta sexual de los roedores. La liberación de dopamina en el MPOA está mediada por la testosterona, el glutamato, el óxido nítrico y la experiencia sexual previa. En el núcleo accumbens la dopamina aumenta la motivación, aunque en el hipotálamo lateral la atenúa (Kim *et al.*, 2013).

En humanos, la evidencia experimental proviene del uso de fármacos o sustancias agonistas y antagonistas dopaminérgicos. Los agonistas, como algunos antiparkinsonianos, la bromocriptina o la apomorfina, favorecen la aparición de erecciones. Por el contrario, algunos fármacos antipsicóticos, como el haloperidol, antagonista de los receptores D₂, disminuyen el impulso y la respuesta sexual tanto en hombres como en mujeres. La cocaína aumenta la actividad de la dopamina bloqueando el autorreceptor presináptico, con lo que, en dosis bajas, puede aumentar el placer sexual, estimular el sistema límbico y retrasar la eyaculación. En dosis elevadas, sin embargo, predomina el efecto noradrenérgico vasoconstrictor y puede interferir con la capacidad eréctil.

La dopamina, por tanto, a través de los distintos sistemas neuronales y receptores, tiene un importante papel en el control de diversos aspectos de la conducta sexual. En la vía nigroestriada es necesaria para el control de la coordinación sensorio-motriz, requerida para la copulación, mientras que en los sistemas mesolímbico y mesocortical tiene un papel clave en la fase previa de la conducta sexual, especialmente en la motivación, la excitación y la posible recompensa. Los receptores principales implicados en el control de la conducta sexual son los del subtipo D₂ (Melis y Argiolas, 1995).

2.3.2. Serotonina

Al contrario que la dopamina, la serotonina tiene un papel básicamente inhibitorio de la conducta sexual. En investigación animal, la serotonina está asociada con el