

Manejo clínico de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos en la esquizofrenia

Lic. Anna Maria Niccolai Costa, Dr. Mauricio Silva de Lima y Dr. Jair de Jesus Mari

RESUMEN

El tratamiento de la esquizofrenia debe incluir múltiples intervenciones psicológicas y psicosociales, siendo el tratamiento farmacológico imprescindible para la estabilización de su curso y la reducción de recaídas. Sin embargo, la terapia antipsicótica puede provocar la aparición de varios efectos adversos, dentro de ellos los trastornos sexuales, con repercusiones para la conformidad del paciente con el tratamiento. El objetivo de este trabajo es verificar cuáles disfunciones sexuales son inducidas por medicamentos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, y al mismo tiempo evaluar la eficacia de los tratamientos disponibles para eliminar o minimizar estos síntomas.

RESUMO

Manejo clínico das disfunções sexuais induzidas por antipsicóticos na esquizofrenia

O tratamento da esquizofrenia deve abranger múltiplas intervenções psicológicas e psicossociais, sendo o tratamento farmacológico imprescindível para a estabilização de seu curso e redução das recaídas. Contudo, a terapia antipsicótica pode provocar o aparecimento de vários efeitos adversos, dentre eles disfunções sexuais, com repercussão na adesão ao tratamento. O objetivo deste trabalho é verificar quais disfunções sexuais são induzidas por medicamentos usados na esquizofrenia, assim como avaliar a eficácia dos tratamentos disponíveis para eliminar ou minimizar estes sintomas.

ABSTRACT

Clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunctions in schizophrenia

Schizophrenia treatment must cover multiple psychological and psychosocial interventions. Pharmacological treatment is indispensable for stabilizing its course and decreasing relapse. Antipsychotic therapy can induce several adverse effects, among them sexual dysfunction, with possible repercussions for the patient's compliance with treatment. The aims of this study are to verify drug-induced sexual dysfunction in patients with schizophrenia, and to evaluate the efficacy of available treatments to eliminate or minimize these symptoms.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental que se inicia en el adulto joven y se prolonga durante toda la vida del individuo. El tratamiento de la esquizofrenia debe abarcar diversas intervenciones psicológicas y psicosociales siendo indispensable el tratamiento farmacológico para estabilizar su curso y disminuir la reincidencia. Prácticamente, todos los pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia utilizarán antipsicóticos a lo largo de su vida. Dichos medicamentos pueden inducir diversos efectos adversos, como los del síndrome de parkinson agudo, la discinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno.

Un efecto adverso poco recordado ha sido el de la disfunción sexual que puede disminuir la autoestima, provocar una sobrecarga a los compañeros sexuales, interferir en la calidad de vida y comprometer el cumplimiento con el tratamiento.¹

Los estudios que se han conducido para examinar la falta de cumplimiento del tratamiento médico sugieren que el paciente con esquizofrenia puede descontinuar el

tratamiento debido a los efectos adversos en el ámbito sexual provocados por los antipsicóticos o medicamentos anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales.^{2,3}

En el cuestionario que se presentó a 41 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tratados con antipsicóticos se encontró que de todos los efectos adversos y de todos los síntomas relacionados al trastorno mental, el que más los incomodaba eran los efectos adversos en la esfera genital/sexual, principalmente la impotencia.⁴

A pesar de que una buena parte de los pacientes manifestó deseo sexual (36.6% de los hombres y el 36.9% de las mujeres), la disfunción sexual es muy frecuente en esta población: 21.5% de los hombres presentan disfunción eréctil y el 18.7% disfunción eyaculatoria, el 19.3% de las mujeres y el 15.9% de los hombres presentan disfunción orgásmica y el 21.7% de las mujeres presentan amenorrea.⁵ El objetivo de este estudio es describir las principales disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos y verificar si existen estudios de eficacia en el manejo clínico de tales disfunciones.

La Lic Niccolai Costa es estudiante de doctorado del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Federal de São Paulo y gerente médica de Neurociencia de Eli Lilly de Brasil. El Dr. Silva de Lima es Profesor Adjunto en el Departamento de Salud Mental de la Universidad Federal de Pelotas, Profesor Adjunto/ Maestrazgo en el Departamento de Salud y Comportamiento de la Universidad Católica de Pelotas e Investigador del Consejo Nacional de Investigación. El Dr. Mari es Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Federal de São Paulo e Investigador I-A del Consejo Nacional de Investigación.

Materiales y métodos

Los criterios de selección de los estudios que se incluyen en esta revisión tomarán en cuenta el tipo de diseño utilizado en la investigación, la población en estudio y los resultados clínicos observados. Por ejemplo, se incluirán todos los ensayos clínicos randomizados (ECR) sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de los trastornos sexuales asociados al uso de antipsicóticos. El estudio deberá tener como objetivo el tratamiento de la esquizofrenia, diagnosticada por cualquier criterio, independiente de género, edad o condición social. En relación con los tipos de resultados clínicos, serán considerados todos los estudios que tuvieran como objetivo relatar los efectos adversos sexuales relacionados al uso de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, incluyendo la disfunción eréctil, frigidez, anorgasmia, eyaculación tardía y otros eventualmente descritos en los estudios.

La estrategia de búsqueda de estudios relevantes consistirá en la investigación de las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (de 1966 a 1998), PsycLIT (de 1974 a 1998) y la Cochrane Library. Para cada base de datos, se utilizarán los principales descriptores relacionados con el tema de la investigación. En una primera búsqueda se adjuntarán los siguientes descriptores: sexual *or* eréctil *or* orgásmico *or* eyaculatorio *or* impotencia *or* menstrual *or* hiperprolactinemia *or* prolactina *or* galactorrea *or* amenorrea, posteriormente sólo se hará la búsqueda con el descriptor "disfunc*." Las dos últimas se asociarán con la palabra *and* (Búsqueda de A). En una segunda búsqueda se utilizarán las siguientes palabras clave: antipsicótico* *or* neuroléptico* *or* dopamina *or* amantadina *or* bromocriptina *or* imipramina *or* sildenafil *or* ciproheptadina, posteriormente se realizará la búsqueda con el descriptor "esquizofren*." Nuevamente estas dos últimas se asociarán con la palabra *and* (Búsqueda B). Finalmente la asociación de la Búsqueda A con la Búsqueda B utilizando la palabra *and* resultará en los estudios relevantes de nuestra investigación.

Resultados

Una búsqueda preliminar en la Cochrane Library no reveló la existencia de estudios clínicos randomizados sobre el tratamiento farmacológico de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos/neurolépticos. Con el propósito de volver la investigación lo más sensible posible, no se incluyeron en la estrategia de búsqueda términos que identifiquen ensayos clínicos randomizados, como aquellos propuestos por la Colaboración Cochrane.⁶

La estrategia de búsqueda descrita anteriormente resultó en solamente un artículo directamente relacionado con el tratamiento de disfunciones sexuales. Se realizaron otras investigaciones para identificar artículos de menor relevancia clínica. Entonces se utilizó la asociación *and* de antipsicótico, neuroléptico y los siguientes descriptores: dopamina, prolactina, hiperprolactinemia, neuroléptico hiperprolactinemia inducida, disfunción sexual, galactorrea, esquizofrenia, amenorrea, disfunción eréctil, amantadina, bromocriptina, efectos secundarios endocrinológicos,

imipramina, sildenafil, ciproheptadina, impotencia, disfunción orgásmica, disfunción eyaculatoria, sexual, eréctil, orgásmica, eyaculatoria, impotencia y menstrual.

De esta nueva búsqueda se encontraron otros siete artículos: tres relatos de caso, cuatro series de casos y un estudio de tipo sin control, como se puede observar en la Tabla 1. No se encontró ningún ECR y todos los casos descritos tuvieron un corto período de seguimiento. Los antipsicóticos que causan las disfunciones sexuales descritas en la Tabla 1 son todos de primera generación excepto la risperidona.

Disfunciones sexuales

La función sexual para los pacientes con esquizofrenia puede diferir cualitativa y cuantitativamente de la población normal y se puede dividir en tres causas: a) ser parte de la propia dolencia como consecuencia de la implicación afectiva y/o cognitiva; b) ser resultado de los medicamentos antipsicóticos; y c) ser resultado de otros problemas médicos (como diabetes, hipertensión y abuso de alcohol o drogas). Es importante hacer un diagnóstico de la causa de la disfunción sexual, a través de una estudio dirigido y de exámenes físicos y de laboratorio para descartar causas no farmacológicas. Preguntas específicas sobre disfunción sexual en hombres y mujeres e irregularidades menstruales en mujeres deben ser parte de la evaluación clínica de rutina. Además se debe preguntar sobre la ocurrencia de la disfunción en la actividad sexual autoerótica (masturbación) y en la actividad sexual interpersonal, para verificar si es ocasionada por la medicación o por otras causas psicogénicas.

Una vez identificado el tipo de disfunción sexual y su causa, es importante evaluar el grado de insatisfacción y disconfort del paciente. El trastorno sexual más comúnmente relatado es la disfunción eyaculatoria, inducida por varios antipsicóticos de primera generación.¹⁵ La disfunción eréctil en el sexo masculino¹⁶ y la disminución de la libido en ambos sexos han sido documentadas con antipsicóticos de primera generación,¹⁷ incluyendo el haloperidol, y de segunda generación, incluyendo la clozapina¹⁸ y la risperidona.¹⁹

La prevalencia estimada de amenorrea con el uso de antipsicóticos de primera generación en la población femenina varía de 15 a 50%²⁰ y la de galactorrea es de 19%.²¹ Los antipsicóticos de primera generación inducen un aumento de dosis dependiendo de la secreción de prolactina.^{22,23} Tal efecto parece tener lugar principalmente en la hipófisis.²⁴

Las influencias serotoninérgicas en la función sexual parecen estar asociadas con la disminución de la libido, disfunción eréctil y disfunción orgásmica de acuerdo con las evidencias en el uso de antidepressivos serotoninérgicos.²⁵ Por lo tanto es probable que el bloqueo serotoninérgico de los receptores de 5-HT₂ de los antipsicóticos de segunda generación contribuya para un efecto menor en el aumento de la prolactina. La mayor especificidad de los antipsicóticos de segunda generación con menor bloqueo de los receptores de dopamina en el sistema túbero-infundibular pueden también ejercer un impacto menor en los niveles de prolactina.²⁶

Tabla 1
Descripción de los artículos relacionados con las disfunciones sexuales y el uso de antipsicóticos

Disfunción	Inducida por	Número de pacientes	Patología de Base	Sexo	Dosis de tratamiento	Tipo de estudio	Resultado Artículo
Amenorrea, galactorrea, variación de peso	Flufenazina flupentixol, pipotiazina, levomepromazina, ciamemazina, sulpirida	20	Mayoría esquizofrenia y algunos otros trastornos psiquiátricos	Femenino	Bromocriptina 5-10 mg/día	Corte sin control	Disminución de la prolactina sérica, disminución del aumento de peso, retorno del ciclo menstrual en un 55%, alivio de agalactorrea en un 33%, la mejoría tanto de la disfunción eréctil como la eyaculatoria fue menos pronunciada (Beau, Guillard 1980 ⁹)
Eréctil, eyaculación, libido		10		masculino			
Amenorrea, galactorrea,	Probablemente sólo antipsicóticos de primera generación por la fecha del estudio	24	Esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos	Femenino	Bromocriptina 5-7.5 mg/día	Serie de casos	Retorno del ciclo 70%, alivio de la galactorrea en un 80% y mejoría en la impotencia menstrual en un 66% (Matsuoka et al, 1986 ⁶)
Eréctil		11		masculino			
Eyaculatoria	Flupentixol	1	Esquizofrenia	Masculino	Ciproheptadina 8 mg/día	Relato de caso	Retorno de la eyaculación satisfactoria (Jeffries, Walker 1987 ⁵)
Amenorrea/ oligomenorrea	Antipsicóticos de primera generación (tiotixeno, flufenazina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina)	6	Esquizofrenia, depresión crónica, síndrome cerebral orgánico	Femenino	Bromocriptina 5-10 mg/día	Serie de casos	Retorno del ciclo menstrual en un 66% (Smith, 1992 ¹⁰)
Orgásmica	Tioridazina	8	Esquizofrenia	Masculino	Imipramina 25-50 mg/día	Serie de casos	50% tuvieron restauración de la función eyaculatoria previa (Aizenberg et al, 1996 ¹¹)
Deseo, erección, eyaculación, satisfacción con el desempeño sexual	Primera generación (haloperidol, tioridazina, flufenazina, propericaizina)	12	Esquizofrenia	Masculino	Amantadina 10 mg/día	Serie de casos	Mejoría de todos los evaluados con excepción de la eyaculación, disminución de la prolactina sérica (Valevski et al, 1998 ¹²)
Disminución de la libido y la erección	Sulpirida Risperidona	1	Esquizofrenia	Masculino	Sildenafil 50 mg/semana 50 mg/cada tres semanas	Relato de caso	Mejoría del desempeño sexual (Benatov et al, 1999 ¹³)
Eréctil	Haloperidol	1	Esquizoafectivo	Masculino	Sildenafil 50 mg	Relato de caso	Obtención de erección completa y relación sexual satisfactoria (Lare, Labbate, 2000 ¹⁴)

Costa A, Silva de Lima M, Mari JJ. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 2. Núm 3. 2002.

Entre los antipsicóticos de segunda generación, la clozapina ha demostrado que no aumenta substancialmente las concentraciones de prolactina cuando es introducida por la titulación lenta hasta alcanzar una dosis eficaz.²⁷ En un estudio comparativo con la olanzapina, la risperidona y el haloperidol, la olanzapina demostró un aumento de prolactina significativamente menor y transitoria. Durante seis meses de tratamiento los efectos sexuales relacionados con niveles de prolactina elevados, como la eyaculación tardía, se encontraron significativamente menos frecuentes en los pacientes que utilizaban olanzapina.^{28,29} La risperidona ha demostrado ser prolactogénica tanto en hombres como en mujeres. Aunque incluso hubo ocurrencia en mujeres en la menopausia, la galactorrea, la amenorrea y la ginecomastia se detectaron solamente en mujeres en la pre-menopausia. Entre hombres, la incidencia de las disfunciones sexuales estaba más relacionada con la dosis de la risperidona que con los niveles de prolactina.³⁰

Los medicamentos antipsicóticos pueden causar disfunción sexual por diferentes mecanismos. Efectos no específicos en el sistema nervioso central como la sedación pueden provocar una disminución en el interés sexual y del funcionamiento. Efectos específicos en la función de los neurotransmisores pueden llevar a una disminución de la excitación y/o del funcionamiento sexual y la disminución de la libido. La hiperprolactinemia provoca acciones directas en el cerebro e indirectas a través de la supresión de las hormonas sexuales que pueden causar una ausencia de respuesta de las gónadas a la estimulación de las gonadotropinas. La hiperprolactinemia puede inhibir la secreción de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) a nivel del hipotálamo³¹ y también acarrear problemas de espermatogénesis provocando infertilidad, probablemente debido a su acción en el folículo estimulante de la hormona (FSH).³²

Manejo clínico: recomendaciones y tratamiento

Kaplan³³ observó que varios pacientes con esquizofrenia que presentaban disfunción sexual habían tenido terapia sexual antes del inicio de la fase psicótica de la dolencia. La autora afirma que se debería comenzar con terapia sexual en cuanto se determine que la dolencia remite y que la disfunción sexual no está inducida por la droga, ni es una defensa contra un posible brote de la dolencia. Ella también menciona la preocupación del uso de la terapia sexual con los individuos con disfunción sexual, ya que la eliminación de dichos síntomas puede romper la homeostasis del paciente y precipitar una recaída. Se debe evaluar este riesgo tanto para los pacientes como para sus compañeros, proporcionando la información necesaria y aconsejándolos para participar en experiencias sexuales satisfactorias y prevenir comportamientos indebidos.

Debido a la falta de estudios doble-ciegos y la tendencia a no recomendar tratamientos o estrategias negativas, la eficacia relativa de las intervenciones disponibles para el tratamiento de las disfunciones sexuales inducidas por

antipsicóticos no se pueden estimar adecuadamente. La alternativa adecuada de medicación es el primer paso para evitar una disfunción sexual iatrogénica en la esquizofrenia. Los pacientes con mayor riesgo de presentar trastornos sexuales son aquellos que utilizan medicamentos antipsicóticos de primera generación, principalmente en dosis altas (efecto que depende de la dosis).³⁴ En la presencia de una disfunción sexual inducida por medicamentos, se debe titular la dosis del antipsicótico para la dosis más baja posible sin incurrir en la estabilización del cuadro clínico. El paciente que pueda mantenerse con una dosis menor, presentará también menor incidencia de otros síntomas adversos, como la sedación y el parkinsonismo, que también interfieren en la actividad sexual.

La retirada de un antipsicótico de primera generación y el intercambio por uno de segunda generación como la olanzapina o la quetiapina se debe realizar en la vigencia de la hiperprolactinemia y de alteraciones de la función sexual acameadas por la misma. Si la disfunción persiste y el paciente estuviera utilizando anticolinérgicos, se deberá discontinuar el uso de este medicamento porque existen pruebas de que las propiedades anticolinérgicas de algunos antidepresivos pueden causar disfunción sexual.³⁵ La acetilcolina probablemente no tenga un impacto directo en la función sexual, pero puede ser importante en el equilibrio adrenérgico-colinérgico, necesario para un buen funcionamiento sexual.³⁶

Los medicamentos que pueden influenciar el equilibrio simpático y parasimpático se han utilizado en el tratamiento de la disfunción sexual inducida por antidepresivos. Agentes colinérgicos como el betanecol, pueden mejorar la disfunción eréctil en dosis de 10–20 mg tres veces al día³⁶ y la neostigmina en dosis de 7.5–15 mg 30 minutos antes de la relación sexual, ya que aumenta la libido y revierte la disfunción eyaculatoria.³⁷

La ciproheptadina, un antagonista 5HT₂ con propiedades antihistaminérgicas y adrenolíticas también ha sido utilizada para la mejoría de la función sexual y el tratamiento de la anorgasmia ocasionada por antidepresivos en dosis de 4 mg cuatro veces al día.³⁸ La yohimbina, un bloqueador α_2 adrenérgico ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la impotencia. A pesar de ser una droga con una larga historia clínica, no estuvo sujeta a rigurosa investigación clínica en humanos.³⁹ Las dosis eficaces van de 54 mg–162 mg tomada de dos a cuatro horas antes de la relación sexual o 54 mg tres veces al día. Existe un relato en la literatura, citado anteriormente, sobre el uso de bajas dosis de imipramina (25–50 mg/día) para el trastorno orgásmico inducido por la tioridazina, aunque el mecanismo de dicho efecto no está claro.¹¹

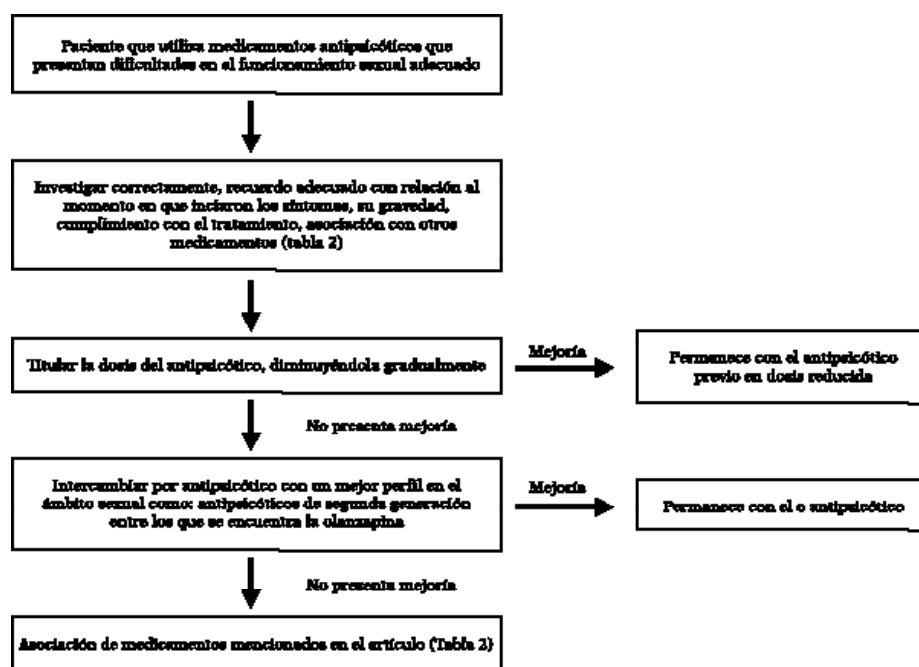
La amantadina provoca la liberación de la dopamina en las terminales nerviosas. En pacientes con esquizofrenia, la amantadina produjo disminución de los niveles de prolactina secundarios al tratamiento con antipsicóticos y parece mejorar la función sexual en las dosis de 100 mg/día en pacientes del sexo masculino.¹² La bromocriptina, un agonista dopaminérgico en dosis de 2.5 mg dos o tres veces al día puede

Tabla 2
Las principales drogas y respectivas dosis utilizadas en el tratamiento de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos

Droga	Dosis	Tipo de acción
Bromocriptina	2.5 mg 2-3 cada día	Agonista dopaminérgico
Ciproheptadina	4 mg cuatro veces al día	Antagonista serotoninérgico (5HT ₂)
Amantadina	100 mg cada día	Libera e inhibe la recaptura de dopamina y noradrenalina en las terminales sinápticas
Sildenafil	50 mg cada semana	Inhibidor de la fosfodiesterasa
Imipramina	25-50 mg cada día	Desconocido

Costa A, Silva de Lima M, Mari JJ. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 2. Núm 3. 2002.

Figura 1
Manejo clínico de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos en la esquizofrenia



Costa A, Silva de Lima M, Mari JJ. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 2. Núm 3. 2002.

mejorar la libido en pacientes con hiperprolactinemia, volver al ciclo menstrual normal en pacientes amenorréicas y aumentar los niveles de testosterona sérica,⁸ mientras que exagera la psicosis. Otros medicamentos como el Ginkgo Biloba,⁴⁰ la mianserina,⁴¹ un antagonista 5-HT_{2A/2C} y α_2 , estuvieron sujetos a estudio para el tratamiento de pacientes con disfunción sexual y el sildenafil,⁴² inhibidor de la fosfodiesterasa para disfunción eréctil inducida por los antidepresivos. Mientras tanto, solamente el sildenafil se utilizó en dos casos de pacientes con disfunción inducida por antipsicóticos.^{13,14} Estas intervenciones farmacológicas descritas anteriormente luego de que se han iniciado no deben ser interrumpidas antes de las dos semanas de uso. Las principales drogas y las respectivas dosis utilizadas en el

tratamiento de las disfunciones sexuales inducidas por antipsicóticos están descritas en la Tabla 2.

Los efectos sexuales adversos pueden y deben ser diagnosticados, discutidos abiertamente y tratados sin comprometer la estabilidad del estado mental del paciente, alcanzando directamente de ese modo, el cumplimiento con el tratamiento y la calidad de vida.

La Figura 1 muestra un resumen del manejo clínico de las disfunciones sexuales inducidas por los antipsicóticos. Es importante señalar que tal algoritmo debe ser analizado dentro del contexto del cuadro clínico global del paciente, evitando las intervenciones radicales que pueden amenazar la estabilidad clínica del paciente. **PSI**

Referencias

1. Teusch L, Scherbaum N, Böhme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28:84-92.
2. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophr Bull*. 1997;23:567-582. Review.
3. Milner K, Tomori O, Florence T, et al. Psychotropic medications and sexual dysfunction. In: Buckley PF, ed. *Sexuality among patients with serious mental illness*. Washington, DC: American Psychological Association Press, 1998.
4. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med*. 1990;20:843-848.
5. Lingjaerød O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*. 1987;334:1-100.
6. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
7. Beau Y, Guillard P. Trial therapy with bromocriptine of secondary endocrine effects after psychotropic treatment. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1980;138:179-186.
8. Matsuoka I, Nakai T, Miyake M, Hirai M, Ikawa G. Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1986;40:639-646.
9. Jeffries JJ, Walker C. Cyproheptadine and drug-induced anorgasmia. *Can J Psychiatry* 1987;32:79.
10. Smith S. Neuroleptic-Associated Hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med*. 1992;37:737-740.
11. Aizenberg D, Shiloh R, Zemishlany Z, Weizman A. Low-dose imipramine for thioridazine-induced male orgasmic disorder. *J Sex Marital Ther*. 1996;22:225-229.
12. Valevski A, Modai I, Zbarski E, Zemishlany Z, Weizman A. Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clin Neuropsychopharmacol*. 1998;21:355-357.
13. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatry*. 1999;14:353-355.
14. Lare SB, Labbate LA. Sildenafil and erectile dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:2055-2056.
15. Blair JH, Simpson GM. Effect of antipsychotic drugs on reproductive functions. *Dis Nerv Syst*. 1966; 27:645-647.
16. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Soldinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 1976;133:82-85.
17. Laughren TP, Brown WA, Petrucci JA. Effects of thioridazine on serum testosterone. *Am J Psychiatry*. 1978;135:982-984.
18. Schnieden H. Effect of psychoactive drugs on the motility of human spermatozoa. *ICRS J Int Res Commun*. 1974;2:1322.
19. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:57-61.
20. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170:463-467.
21. Windgassen K, Wesselmann U, Schulze Monking H. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology*. 1996;33:142-146.
22. Gruen PH, Sachar EJ, Langer G, et al. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:108-116.
23. Langer G, Sachar PH, Gruen FS, Halpern FS. Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency. *Nature*. 1977;266:639-640.
24. Rubin RT. Prolactin and schizophrenia. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987:803-806.
25. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:144-149.
26. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124:2-34.
27. Kane JM, Cooper TB, Sachar EJ, Halpern FS, Bailine S. Clozapine: plasma levels and prolactin response. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;73:184-187.
28. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:407-418.
29. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophrenia Res*. 1997;26:41-54.
30. Dickson RA, Dalby JT, Williams R, Edwards AL. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995;157:1102-1103.
31. Asfour M, L'Hermite M et al. Hypogonadism, galactorrhea and hyperprolactinaemia: evaluation of pituitary gonadotrophins reserve before and under bromocriptine. *Acta Endocrin (Copenh)*. 1977;84:738-749.
32. Segal S, Polishuk WZ, Ben-David M. Hyperprolactinemic male infertility. *Fertil Steril*. 1976;27:1425-1427.
33. Kaplan HS. *The New Sex Therapy*. New York; Bruner/Mazel; 1974.
34. Kane JM. Antipsychotic drug side effects: their relationship to dose. *J Clin Psychiatry* 1985;46:16-21.
35. Gross MD. Reversal by bethanechol of sexual dysfunction caused by anticholinergic antidepressants. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1193-1194.
36. Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:275-284.
37. Kraup-Taylor F. Loss of libido in depression. *Br Med J*. 1972;1:305.
38. Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A. Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropsychopharmacol*. 1995;18:320-324.
39. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts. *Int J Impot Res*. 2000;12 Suppl 1:S70-74.
40. Cohen AJ, Bartlik B, Ginkgo Biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*. 1998;24:139-143.
41. Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z, Granek M, Jeczmen P, Weizman A. Mianserin, a 5-HT_{2a/2c} and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropsychopharmacol*. 1997;20:210-214.
42. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 1999;57:967-989.

