

ORIGINALES BREVES

Disfunciones sexuales inducidas por los inhibidores de la recaptación de serotonina

F. Arias^a, J.J. Padín^b, M.T. Rivas^c y A. Sánchez^c

^aUnidad de Psiquiatría. Fundación Hospital de Alcorcón (Madrid). ^bHospital Virgen de la Luz. Cuenca. ^cUnidad Docente de Medicina de Familia. Zamora.

Objetivo. Valorar la incidencia de disfunciones sexuales (DS) inducidas por los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y comparar las diferencias entre éstos, lo que puede repercutir en su manejo práctico.

Diseño. Estudio naturalista, prospectivo, observacional.

Emplazamiento. Dos centros de salud urbanos.

Pacientes. Doscientos treinta y cinco pacientes (164 mujeres y 71 varones) ambulatorios que iniciaron tratamiento con alguno de los siguientes IRS: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y venlafaxina, con relaciones sexuales habituales con pareja estable, con un diagnóstico psiquiátrico susceptible de tratamiento con IRS. La asignación a cada grupo se realizó según criterios clínicos.

Intervenciones. Cuestionario autoadministrado que evaluaba DS inducida por el tratamiento, valorando la presencia de alteraciones de la libido, la excitación sexual o el orgasmo. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses.

Resultados. Un 62,6% (147 pacientes) de los casos comunicó alguna DS inducida por los IRS. Había diferencias entre los distintos antidepresivos con las siguientes incidencias: 39% con fluoxetina, 75,5% con paroxetina, 78,8% con sertralina, 28,9% con citalopram y 80% con venlafaxina. En un 78,2% de los casos la DS persistió o empeoró durante el seguimiento. En un modelo de regresión logística predictivo de la presencia de DS inducida por los IRS, las categorías mujer y la presencia de problemas sexuales previos tuvieron un efecto protector y el tratamiento con paroxetina, sertralina o venlafaxina incrementaron el riesgo de provocarla.

Conclusiones. La DS es posiblemente uno de los efectos adversos más frecuentes y persistentes de los IRS, por lo que es necesario valorar su presencia de forma sistemática en pacientes sexualmente activos en tratamiento con IRS. Además pueden existir diferencias entre los distintos IRS en su capacidad de inducir estas DS, lo que tiene relevancia en el momento de seleccionar un antidepresivo.

Palabras clave: Antidepresivos; Disfunción sexuales; Inhibidores recaptación serotonina; Tolerancia.

SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR-INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION

Objective. To assess the incidence of serotonin reuptake inhibitor (SRI) antidepressant-induced sexual dysfunction (SD) and to compare the sexual side effects of SRI.

Design. Naturalistic, prospective, observational study.

Setting. Two urban health centers.

Patients. 235 outpatients (164 women, 71 males) who began treatment with some of the following SRI: fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram and venlafaxine, who had engaged in regular sexual practices with stable partner, who were suffering from different mental disorders who were being treated with SRI. The assignment to each group was according to clinical criteria.

Interventions. Patients completed questionnaires that allowed reporting of both SD induced by the illness and the treatment, evaluating changes in libido, arousal, and orgasm. The patients were observed over 6 months of treatment.

Results. 147 patients (62.6%) reported one or more SD related to SRI treatment. There were differences in the incidence between the different SRI: 39% with fluoxetine, 75.5% with paroxetine, 78.8% with sertraline, 28.9% with citalopram and 80% with venlafaxine. In 78.2% of patients the SD showed no improvement by the end of this period. In a predictive logistical regression model of the presence of SD induced by the SRI, the female category and the presence of previous sexual problems were favourable predictors and the treatment with paroxetine, sertraline or venlafaxine were increased the risk of SD.

Conclusions. SD is one of the most frequent and persistent SRI adverse effect. We recommended to inquiry about SD in patients who were treated with SRI. Significant differences were found in the occurrence of SD between the different SRI. Such data would be particularly valuable to physicians when choosing a specific antidepressant from this therapeutic group.

(Aten Primaria 2000; 26: 389-394)

Correspondencia: Francisco Arias Horcadas.
Unidad de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. Avda. Villaviciosa, s/n. 28922 Alcorcón (Madrid).

Correo electrónico: farias@fhalcon.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 31-I-2000.

Introducción

Aunque en los ensayos clínicos dirigidos a valorar la eficacia de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) apenas se notificaron disfunciones sexuales (DS) inducidas por éstos¹, existe un creciente interés acerca de las mismas al constatar que estas DS se hallaban claramente infravaloradas²⁻⁴. Los IRS provocan una amplia variedad de DS, desde las más habituales como descenso en la libido, disminución de la excitación y retardo en el orgasmo^{2,3}, a otras más anecdóticas como priapismo, incluyendo priapismo clitorideo^{5,6}, erección prolongada⁷, anestesia genital⁸, anestesia peneana⁹, erección espontánea¹⁰, orgasmos espontáneos¹¹, eyaculación espontánea¹², aumento de la libido y orgasmos dolorosos¹³ u obsesiones sexuales¹⁴. La forma de recogida de los datos es fundamental para explicar las discrepancias respecto a la incidencia de estos efectos adversos^{13,15,16}; así, si son recogidos aquellos referidos espontáneamente, como puede suceder en los ensayos clínicos, la incidencia es muy baja^{4,17} comparada con la obtenida indagando directamente la presencia de DS^{18,19}. Se sugiere que las DS provocadas por los IRS pueden constituir los efectos secundarios más incidentes y más persistentes^{18,19}, lo que está relacionado con el incumplimiento del tratamiento⁴ y la disminución de la calidad de vida de estos pacientes²⁰. Estos efectos son dosis-dependiente^{3,15,21,22} y pueden ocurrir incluso a dosis muy bajas de IRS²². Por otro lado, los escasos estudios que comparan la tolerancia entre los distintos IRS sugieren diferencias en cuanto a la capacidad de producción de estos efectos adversos, la severidad o el tipo de DS originada¹⁷⁻¹⁹.

En la patogenia de estas DS puede estar implicada la potenciación de la

TABLA 1. Características de la muestra

	FLX (n = 41)	PAR (n = 94)	SER (n = 52)	CIT (n = 38)	VLF (n = 10)
Edad: años (DE) ^a	39,0 (10,8)	37,1 (8,0)	38,1 (9,3)	39,2 (9,1)	41,4 (10,2)
Varones (%)	11 (26,8)	23 (24,5)	19 (36,5)	14 (36,8)	4 (40)
Casados (%)	36 (87,8)	85 (90,4)	45 (86,5)	35 (92,1)	6 (60)
Trastornos depresivos (%) ^b	23 (56,1)	12 (12,8)	9 (17,3)	5 (13,2)	9 (90)
Trastornos de ansiedad (%) ^b	2 (4,9)	73 (77,7)	2 (3,8)	20 (52,6)	0
Trastorno obsesivo-compulsivo (%) ^b	6 (14,6)	1 (1,1)	39 (75,0)	13 (34,2)	0
Otros trastornos (%) ^b	10 (24,4)	8 (8,5)	2 (3,8)	0	1 (10)
Dosis, mg (DE)	29,3 (13,8)	27,2 (9,5)	138,5 (57,4)	31,3 (12,8)	156,2 (47,6)
Uso de benzodiacepinas (%)	29 (70,7)	65 (69,1)	35 (67,3)	27 (71,1)	6 (60)

FLX: fluoxetina; PAR: paroxetina; SER: sertralina; CIT: citalopram; VLF: venlafaxina, DE: desviación estándar.

^aANOVA. F=1,25; p < 0,05. ^bχ² = 219; p < 0,0001.

neurotransmisión serotoninérgica, pero no de forma exclusiva. En cada fase de la respuesta sexual humana intervienen una serie de complejos mecanismos biológicos sobre los que pueden interferir estos antidepresivos²³⁻²⁵. La complejidad de estos mecanismos se refleja en la diversidad de procedimientos que pueden ser útiles para tratar estas disfunciones: sildenafil, extracto de ginkgo biloba, amantadina, psicoestimulantes, bupropion, yohimbina, ciproheptadina, buspirona, betanecol, nefazodona, neostigmina, trazodona, moclobemida, amineptino, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, desipramina o ginseng^{15,16,20,23-26}. En general, funcionan mediante la estimulación dopaminérgica, disminuyendo la transmisión serotoninérgica o por bloqueo alfaadrenérgico. Otros procedimientos aconsejados son disminuir la dosis^{3,21}, esperar a desarrollar tolerancia^{15,16,23} o el descanso de fines de semana del antidepresivo²⁷.

A pesar de la relevancia del tema, se dispone de escasos estudios con muestras amplias que valoren su incidencia, los efectos diferenciales de los distintos IRS y la repercusión en el paciente y su pareja^{18,19}. Los objetivos del presente estudio son valorar la incidencia de DS inducida por los IRS y comparar las diferencias en este sentido entre estos antidepresivos, lo que puede repercutir en el manejo práctico de estos fármacos.

Material y métodos

Se trata de un estudio naturalista, observacional y prospectivo donde se evaluaron 235 pacientes ambulatorios que iniciaron tratamiento con alguno de los siguientes IRS: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y venlafaxina, procedentes de 2 unidades de salud mental (Zamora y

Cuenca), con relaciones sexuales habituales con pareja estable. Se incluyeron pacientes con cualquier diagnóstico psiquiátrico susceptible de tratamiento con IRS. Los diagnósticos se establecieron según criterios DSM-IV. Como criterios de exclusión se consideraron el uso de forma concomitante de psicofármacos distintos a los IRS o a las benzodiacepinas, emplear otras medicaciones o la presencia de enfermedades médicas que puedan interferir en la función sexual o un nivel educativo bajo que limitara la capacidad de rellenar el cuestionario.

La evaluación se realizó con un cuestionario autoadministrado de elaboración propia, que valoraba DS inducida por la enfermedad, DS inducida por el tratamiento, tipo de DS producida, valorando libido, frecuencia de relaciones sexuales, satisfacción durante las relaciones, capacidad de alcanzar el orgasmo y, en los varones, dificultad en la erección o eyaculación, con respuestas binarias cerradas preguntando la presencia o ausencia de éstos. Además se evaluó la evolución de estos efectos durante el tratamiento y la valoración global de la disfunción e interferencia sobre la relación de pareja.

Tras la valoración basal al inicio del tratamiento antidepresivo, donde se evaluaban características sociodemográficas, clínicas y funcionamiento sexual previo a la enfermedad y durante ésta, la primera evaluación de la DS inducida por el tratamiento se realizó al mes. Posteriormente, los pacientes fueron reevaluados hasta el sexto mes de tratamiento en las sucesivas visitas que el paciente tuviera programadas, independientemente de la presencia o ausencia de DS en entrevistas previas. Se consideró la presencia de una DS si en cualquiera de los controles realizados el paciente respondió afirmativamente en el cuestionario. No fueron incluidos los pacientes con menos de un mes de seguimiento. Aquellos sujetos que no completaron los 6 meses de seguimiento se incluyeron usando la información disponible hasta el momento. Las dosis de antidepresivos fueron ajustadas según criterios clínicos, al igual que la selección del antide-

presivo utilizado. El uso concomitante de benzodiacepinas con fines ansiolíticos fue habitual, fundamentalmente al inicio del tratamiento y de forma transitoria.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, posteriormente un análisis bivariante con la prueba de ji-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas (edad) entre grupos de tratamiento se realizó con un ANOVA de una vía. Posteriormente se desarrolló un modelo de regresión logística con objetivo predictivo de la presencia de DS inducidas por el tratamiento donde se incluyeron en el modelo inicial aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivalente o que eran consideradas clínicamente relevantes (edad, sexo, estado civil, diagnóstico psiquiátrico, uso de benzodiacepinas, problemas sexuales previos a la enfermedad o inducidos por la enfermedad y antidepresivo usado). La variable tipo de antidepresivo se codificó según una categoría de referencia que fue la del antidepresivo con menos inducción de DS. Se siguió una estrategia de análisis hacia atrás, usando la prueba de razón de verosimilitud para la inclusión de las variables.

Resultados

La muestra analizada está compuesta de 164 mujeres y 71 varones, con una edad media de 38,2 años (DE, 9,1; rango, 19-67 años), 207 de ellos casados (88,1%), 92 amas de casa (39,1%) y 122 activos laboralmente (51,8%), con un nivel educativo básico (n = 156, 66,7%). Los diagnósticos psiquiátricos incluían: 58 (24,7%) trastornos depresivos, 97 (41,3%) trastornos de ansiedad, 59 (25,1%) trastornos obsesivo-compulsivos y 21 (9%) de otros trastornos (trastornos de personalidad, somatomorfos y de la alimentación). En 162 (68,9%) pacientes se prescribieron inicialmente benzodiacepinas con fines ansiolíti-

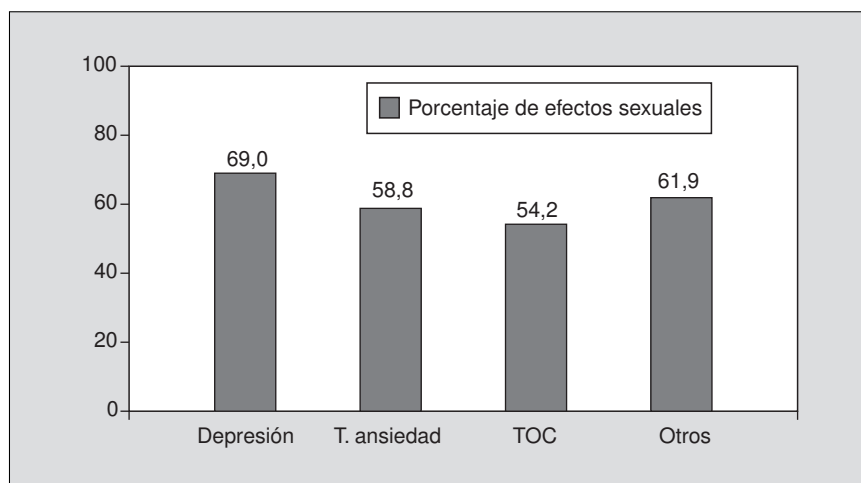


Figura 1. Disfunciones sexuales debidas a la enfermedad. TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. Diferencias estadísticamente no significativas.

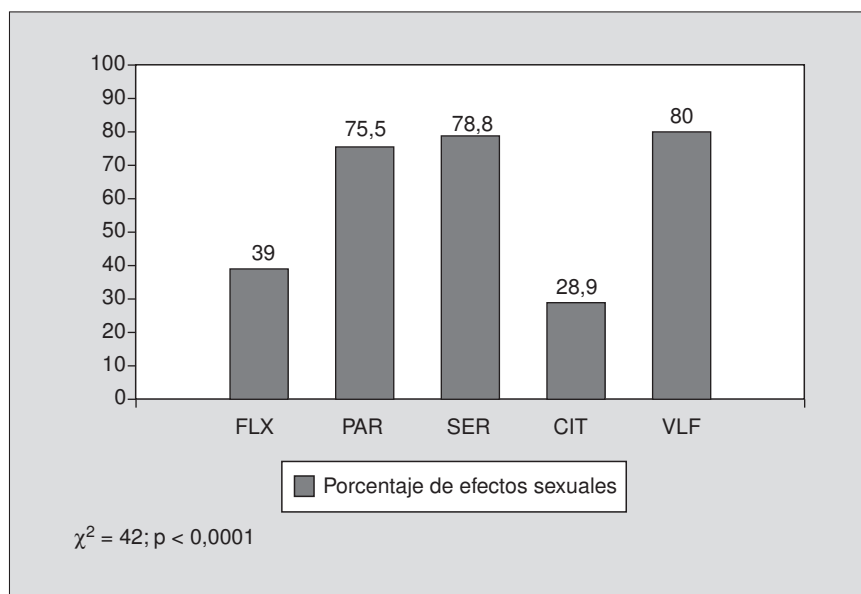


Figura 2. Disfunciones sexuales inducidas por el tratamiento. FLX: fluoxetina; PAR: paroxetina; SER: sertralina; CIT: citalopram, y VLF: venlafaxina.

cos. En la **tabla 1** se detallan las características basales de los diferentes grupos de tratamiento. Había divergencias en la edad y el diagnóstico de los distintos grupos. Treinta (12,8%) de los pacientes tuvieron problemas sexuales previamente a su enfermedad. Además, 142 (60,4%) expresaron DS atribuidas a su patología psiquiátrica presente, sin que existieran diferencias según el diagnóstico establecido (**fig. 1**). Los efectos sexuales más frecuentes fueron descenso de la libido en 118 (87,4% sobre total de DS) pacientes,

descenso en la frecuencia de las relaciones sexuales, 115 (85,2%), y alteración en la fase de excitación en 107 (83,6%). De éstos, 63 (44,4%) pacientes expresaron que esta disfunción influyó negativamente en su relación de pareja, en 37 de ellos de forma clínicamente significativa (grado de influencia en la relación de pareja de carácter moderado o grave). Respecto a las DS inducidas por el tratamiento, 147 sujetos (62,6%) comunicaron alguna durante el seguimiento. Había diferencias significativas entre los diferentes grupos de

tratamiento (**fig. 2**). De los sujetos con DS debida al tratamiento, 106 (72,1%) indicaron un descenso de la libido, 102 (69,4%) un descenso en la frecuencia de las relaciones, 90 (61,2%) una alteración en la fase de excitación, 111 (75,5%) un retraso en el orgasmo o anorgasmia y 46 varones (64,8% respecto total de varones) presentaron dificultades en la erección o eyaculación retardada. En 32 (21,8%) pacientes la DS remitió o mejoró durante el seguimiento, mientras que en la mayoría persistió o empeoró (**fig. 3**). La evaluación global del paciente sobre la influencia de la DS en la relación de pareja fue de grado moderado o grave en 57 (38,8%) pacientes. Los sujetos tratados con paroxetina, sertralina y venlafaxina tuvieron mayor afectación de la libido, la fase de excitación y la capacidad de tener orgasmo que aquellos tratados con citalopram o fluoxetina (**fig. 4**).

En el modelo de regresión logística, las categorías mujer y la presencia de problemas sexuales previos tuvieron un efecto protector y el tratamiento con paroxetina, sertralina o venlafaxina incrementaron el riesgo de provocar DS inducida por los antidepresivos (**tabla 2**).

Discusión

Este estudio destaca, en primer lugar, la necesidad de valorar la función sexual en los pacientes psiquiátricos, vayan a ser o no tratados psicofarmacológicamente. Cuando se explora de modo directo, un 60% de los pacientes estudiados refiere DS antes de iniciar el tratamiento. En los trastornos depresivos son frecuentes una serie de DS^{16,23,26,28}. Baier y Philipp²⁹, en una revisión sobre la DS en la depresión, señalan cifras de un 60% de disminución de la libido, 40% de incapacidad de llegar al orgasmo y 55% de varones con dificultad en la erección, cifras similares a las nuestras para diversos trastornos psiquiátricos. En la poca información disponible sobre los trastornos de ansiedad, se sugiere que estas disfunciones son de similar o más frecuencia, severidad y persistencia que en la depresión^{30,31}. Nuestro hallazgo principal es la elevada incidencia de DS inducida por los IRS, que apoya los últimos datos en este sentido. Montejo et al¹⁹ obtienen una cifra similar, un 57,5%, en 308 pacientes ambulatorios, y Modell

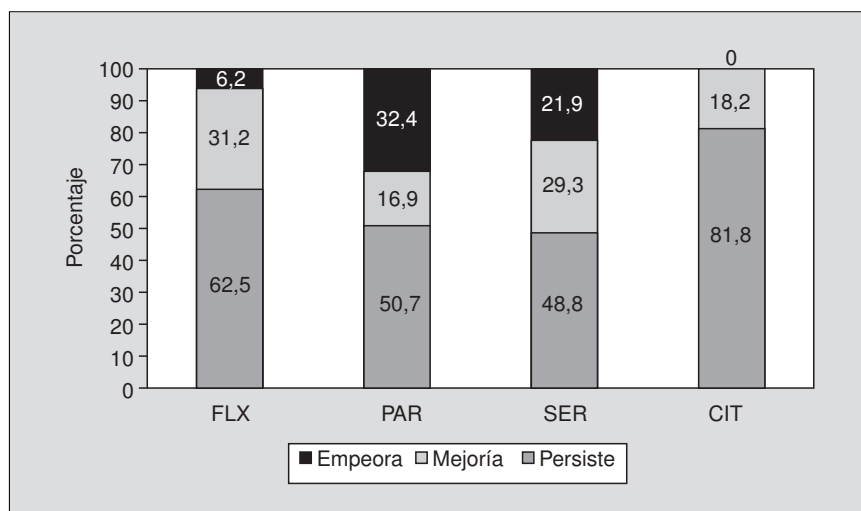


Figura 3. Evolución de las disfunciones sexuales durante el tratamiento. El porcentaje es sobre el total de pacientes de ese grupo que ha referido algún efecto adverso sexual. FLX: fluoxetina; PAR: paroxetina; SER: sertralina; CIT: citalopram. La venlafaxina se ha excluido por el pequeño tamaño de los subgrupos.

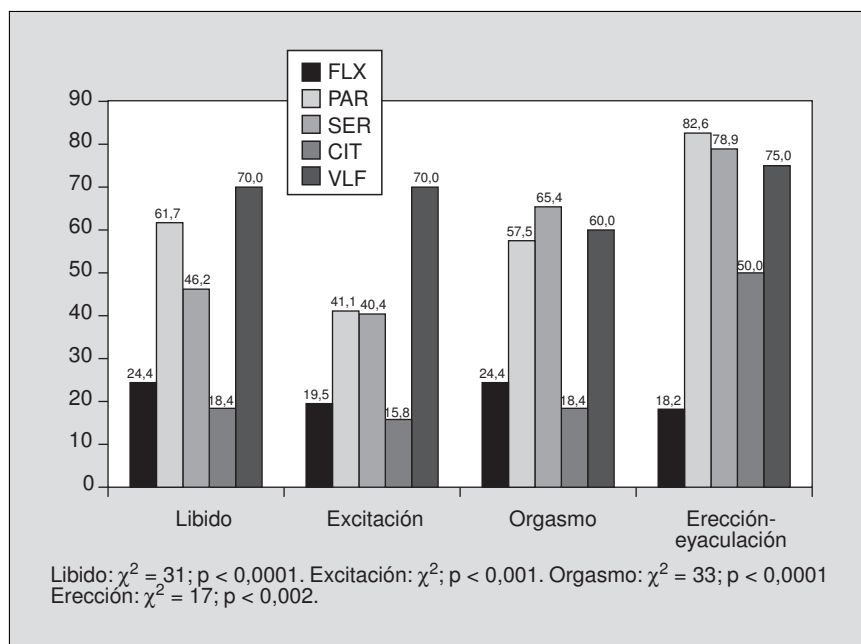


Figura 4. Tipo de disfunciones sexuales inducidas por el tratamiento. El porcentaje es sobre el total de pacientes de ese grupo, excepto para alteraciones en la erección-eyaculación, que es sobre el total de varones. FLX: fluoxetina; PAR: paroxetina; SER: sertralina; CIT: citalopram, y VLF: venlafaxina.

et al¹⁸ un 73% en una muestra de 107 pacientes, concluyendo que estos problemas son la norma más que la excepción. El hecho de ser una muestra muy seleccionada puede sobrevalorar nuestra estimación; así se trata de pacientes jóvenes y con relaciones sexuales habituales. Sin embargo, la

edad no parece ser un factor claramente influyente en estas DS²⁰. Estos datos sostienen que las DS son probablemente los efectos secundarios más frecuentes de estos antidepresivos y, además, de los más persistentes. Así, en la mayoría de los pacientes la DS se mantiene mien-

tras toma el antidepresivo a lo largo de, al menos, los primeros 6 meses. Montejo et al¹⁹ indican igualmente que un 82,8% de las DS no cambian durante el seguimiento medio de 4-6 meses. Sería necesario evaluar la evolución a más largo plazo, pero una alternativa terapéutica aconsejada, como es esperar que se desarrolle tolerancia¹⁶, parece poco efectiva. Al suprimir el tratamiento, de cualquier forma, estas disfunciones remiten completamente^{2,3,19}.

El porcentaje de DS inducido por estos antidepresivos contrasta con los datos aportados por los ensayos clínicos aleatorios (ECA) o estudios observacionales que recogen los efectos secundarios que se manifiestan espontáneamente^{15,17,24}. En los ECA se obtienen incidencias de 1,9% de DS para la fluoxetina o un 12-13% de eyaculación anormal y sobre un 1,5-2% de DS femenina con paroxetina, sertralina y venlafaxina¹. Estudios observacionales aportan cifras similares, 1,9-2,6% de DS^{4,17,32}. Estas discrepancias en las incidencias de DS entre ambos métodos de recogida de la información son debidas a que el paciente no habla abiertamente de su funcionamiento sexual y a que posiblemente no relaciona los problemas en su función sexual con el tratamiento prescrito, lo que subraya la importancia de explorar directamente la función sexual en estos pacientes^{13,23}.

Otro aspecto destacable es el reconocimiento de que existen diferencias en la capacidad de inducir DS entre los distintos IRS. De esta forma, exceptuando el grupo de venlafaxina sobre la que no pueden extraerse conclusiones firmes debido a su escaso tamaño muestral, paroxetina y sertralina provocan mayores problemas a este nivel que fluoxetina y citalopram. Las diferencias entre los IRS se han observado en otros estudios^{17,19} pero no en todos¹⁸. En un trabajo, los pacientes tratados con sertralina comunicaban más DS que con fluoxetina¹⁷, y en otro, paroxetina producía mas impotencia y retardo de eyaculación que otros IRS¹⁹. En estudios abiertos con fluoxetina, donde se exploró directamente la incidencia de DS, se obtienen cifras similares a la nuestra, un 34-42,9%^{2,13,21}. Para el citalopram disponemos de escasos datos en este sentido, aunque se ha descrito la ausencia de DS con este fármaco tras haberla padecido con otros IRS³³. La

TABLA 2. Modelo de regresión logística predictivo de la presencia de disfunción sexual inducida por antidepresivos

	Nivel de referencia	OR	IC (95%) de OR	p
Sexo	Varón	0,36	0,17-0,73	< 0,005
Problemas sexuales previos	Ausente	0,38	0,16-0,92	< 0,05
Fluoxetina	Citalopram	2,0	0,75-5,3	< 0,2
Paroxetina		11,6	4,6-29,1	< 0,0001
Sertralina		11,2	4,0-30,6	< 0,0001
Venlafaxina		12,2	2,1-71,5	< 0,01

$\chi^2 = 55,8$; gl = 6; p < 0,0001. Sensibilidad = 83,7%; especificidad = 51,1%; total clasificaciones correctas = 71,5%.

justificación de estas diferencias entre los distintos IRS no está establecida. La acción a nivel del sistema serotoninérgico es influyente, pero no las explica si tenemos en cuenta que el citalopram es el más selectivo³⁴. Posiblemente influye el subtipo de receptor serotoninérgico afectado, el efecto relativo de cada IRS sobre los distintos sistemas de neurotransmisores, la mayor potencia anticolinérgica de la paroxetina, la inhibición de la producción de óxido nítrico implicado en los mecanismos de la erección por parte de la paroxetina o el bloqueo dopaminérgico de la sertralina^{20,23,25,30}.

Los IRS pueden afectar cualquier fase de la respuesta sexual humana. Así, provocan descenso de la libido, disminución de la excitación sexual y retraso orgásmico y anorgasmia, siendo estos últimos posiblemente los más relevantes por su frecuencia y su repercusión en la calidad de vida. Otros autores observan cifras igualmente elevadas de eyaculación retardada asociada principalmente con paroxetina¹⁹. El retardo en la eyaculación, en ocasiones, puede ser valorado positivamente, y así se han evaluado estos fármacos para el tratamiento de la eyaculación precoz^{35,36}. En un ECA comparando diversos IRS, observaron que la paroxetina era la que tenía mayor efecto en el retardo de la eyaculación³⁶. Sin embargo, con frecuencia este efecto es mal tolerado y muchos varones se quejan de no alcanzar el orgasmo. La DS previa a la enfermedad se observó en un porcentaje similar al referido en la población general²⁹ y ésta resultó un factor protector para la inducción de DS por los IRS, posiblemente debido a la dificultad de valorar la función sexual estando ya previamente alterada. Así, se ha indicado que pacientes con trastornos de ansiedad con dificultades sexuales

previas no expresan problemas adicionales debidos a los fármacos³⁰. Por otro lado, las mujeres presentaron menos DS debidas al tratamiento que los varones. Se ha comunicado que los varones tienen mayor riesgo de DS con los IRS^{17,30,37}, pero puede ser de mayor severidad en mujeres¹⁹. Por último, obtenemos que el uso de paroxetina y sertralina tiene un riesgo al menos 4 veces superior de inducir DS respecto al citalopram, una vez controlados los posibles factores de confusión. El tipo de patología psiquiátrica no influyó en la presencia de DS inducida por el tratamiento, por lo que las diferencias entre los IRS no se justifican por el distinto uso de éstos en los trastornos incluidos, al igual que sugieren otros autores¹³. Tampoco el uso concomitante de ansiolíticos fue relevante en la predicción de estas DS, al igual que en otro estudio¹⁹. En general, se considera que las benzodiacepinas tienen un efecto inespecífico y leve sobre la función sexual²³. Este estudio presenta una serie de limitaciones. Una es el pequeño tamaño muestral de algunos grupos de tratamiento, lo que limita las conclusiones extraídas fundamentalmente del grupo de venlafaxina. Otra limitación importante es el uso de un cuestionario autoadministrado desarrollado por los autores no validado. La principal desventaja en este sentido se refiere a la dificultad de los pacientes para diferenciar entre las distintas fases de la respuesta sexual humana y para diferenciar entre efectos sexuales inducidos por la enfermedad y por el tratamiento. El cuestionario era rellenado delante del entrevistador, que resolvía las dudas planteadas, y se incluyeron pacientes con un nivel educativo adecuado. Por este motivo, consideramos que las cifras globales de DS son más fiables que la de los efectos

específicos sobre cada fase de la respuesta sexual humana. Por último, puede existir un sesgo de selección al no haber una asignación aleatoria a cada grupo de tratamiento. Ésta se realizaba según criterio del clínico, y así se manifiesta en la desigual distribución de los diagnósticos psiquiátricos por grupos, aunque el hecho de ser un estudio prospectivo y la falta de influencia de estos diagnósticos en la incidencia de DS debida a los fármacos puede minimizar la influencia de este sesgo. Así, se recomienda la aleatorización en los estudios naturalistas³⁸. Igualmente son necesarias investigaciones con muestras más amplias que evalúen las posibles diferencias entre los IRS, en las que se incluyan pacientes tratados con citalopram y venlafaxina, que son los menos estudiados, así como las alternativas terapéuticas disponibles para esta disfunción que repercute en la efectividad de los antidepresivos debido al problema de incumplimiento terapéutico que puede ocasionar.

Bibliografía

1. Preskorn SH. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (Supl 6): 12-21.
2. Jacobsen FM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 119-122.
3. Patterson WM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction (letter). *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 71.
4. Zajecka J, Fawcett J, Schaff M, Jeffriess H, Guy C. The role of serotonin in sexual dysfunction: Fluoxetine-associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 66-68.
5. Ahmad S. Paroxetine-induced priapism (letter). *Arch Intern Med* 1995; 155: 645.
6. Berk M, Acton M. Citalopram-associated clitoral priapism: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 121-122.
7. Murray MJ, Hooberman D. Fluoxetine and prolonged erection (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 167-168.
8. Ellison JM, DeLuca P. Fluoxetine-induced genital anesthesia relieved by Ginkgo biloba extract (letter). *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 199-200.
9. Neill JR. Penile anesthesia associated with fluoxetine use (letter). *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1603.
10. Michel A, Owen A. Venlafaxine-induced increased libido and spontaneous erections (letter). *Br J Psychiatry* 1997; 170: 193.

11. García-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Lobo A. Orgasmic sexual experiences as a side effect of fluoxetine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 69-70.
12. Benazzi F. Involuntary sperm emission with fluoxetine (letter). *Can J Psychiatry* 1995; 40: 431.
13. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 209-212.
14. Balon R. Sexual obsessions associated with fluoxetine (letter). *J Clin Res* 1994; 55: 496.
15. Lane RM. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-related sexual dysfunction; incidencia, possible aetiology and implications for management. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 72-82.
16. Segraves RT. Treatment-emergent sexual dysfunction in affective disorder: a review and management strategies. *J Clin Psychiatry* 1993; 11: 57-60.
17. Fisher S, Kent TA, Bryant SG. Postmarketing surveillance by patient self monitoring: preliminary data for sertraline versus fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 288-296.
18. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, DePalma RL. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 4: 476-487.
19. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A et al. Disfunción sexual secundaria a ISRS. Análisis comparativo en 308 pacientes. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1996; 24: 311-321.
20. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A et al. Disfunción sexual asociada al uso de psicofármacos. Importancia actual y posibilidades terapéuticas. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27 (Supl): 35-44.
21. Benazzi F, Mazzoli M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction: a dose-dependent effect? *Pharmacopsychiat* 1994; 27: 246.
22. Gagnon M, Layton S, Messier C. Sexual dysfunction and selective serotonin reuptake inhibitors (letter). *Biol Psychiatry* 1998; 44: 374.
23. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 406-413.
24. Segraves RT. Antidepressant-induced orgasm disorder. *J Sex Mar Ther* 1995; 21: 192-201.
25. Segraves RT. Psychopharmacological influences on human sexual behavior. En: Oldham JM, Riba MB, editores. *Review of Psychiatry*. Vol. 14. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995; 697-717.
26. Segraves RT. Sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 10: 75-79.
27. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1514-1516.
28. Kockott G, Pfeiffer W. Sexual disorders in nonacute psychiatric outpatients. *Compreh Psychiatry* 1996; 37: 56-61.
29. Baier D, Philipp M. La disfunción sexual en la depresión. *Focus on Depression and Anxiety* 1996; 1: 1-11.
30. Crenshaw TL, Goldberg JP. Antidepressants II: serotonin uptake inhibitors, trazodone, lithium. En: Crenshaw TL, Goldberg JP, editores. *Sexual pharmacology. Drugs that affect sexual function*. Nueva York: Norton & Company, 1996; 285-306.
31. Ware MR, Emmanuel NP, Johnson MR, Brawman-Mintzer O, Knapp R, Crawford-Harrison M et al. Self-reported sexual dysfunction in anxiety disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 530.
32. Arias F, Padín JJ, Gilaberte I, Varillas P, Sánchez R, Gómez S et al. Comparative efficacy and tolerability among different selective serotonin re-uptake inhibitors and venlafaxine in a naturalistic setting. *Int J Psych Clin Pract* 1998; 2: 255-260.
33. Pallanti S, Koran LM. Citalopram and sexual side effects of selective serotonin reuptake inhibitors (letter). *Am J Psychiatry* 1999; 156: 796.
34. Hytelt J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (Supl): 19-26.
35. Haensel SM, Klem TMAL, Hop WCJ, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 72-77.
36. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-281.
37. Piazza LA, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Miller NL et al. Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressants: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1757-1759.
38. Sacristán JA, Soto J, Galende I, Hylan RT. A review of methodologies for assessing drug effectiveness and a new proposal: randomized database studies. *Clin Ther* 1997; 19: 1510-1517.