

RESEÑA CLINICO TERAPEUTICA DE LA EYACULACION PRECOZ

Dr. Santiago Cedrés.

Ex. Prof. Adj. Medicina Interna – Sexólogo clínico.

En los pasados 25 años, el conocimiento médico sexológico sobre la eyaculación precoz (EP) ha avanzado en forma importante (Rowland, 2010). Especialmente se ha evidenciado un progreso sustancial en entender la fisiología del reflejo eyaculatorio (Borgdorff, 2008; Clements2008; Peeters, 2008; Sun2009; Truitt, 2002; Coolen, 2005), estudiar la prevalencia real (Laumann 2005; Porst 2007; Waldinger 2005; Nicolosi 2004; Lindau 2007), definir la disfunción (McMahon 2008), analizar el impacto psicológico en la persona y su pareja (Rosen 2008), diseñar instrumentos de medida y diagnóstico certero (Althof 2004; Althof 2007), crear nuevas propuestas terapéuticas y estudiar la seguridad, eficacia y satisfacción de las mismas (De Carufel 2006; McMahon 2002; Pryor 2006; Waldinger2004; Dinsmore 2007; Althof 2006; Althof 2007; Althof 2010).

DEFINICION:

Durante las últimas décadas los criterios empleados para definir la EP han sido numerosos y muy diversos.

Masters y Jonson la definieron como la incapacidad de inhibir la eyaculación durante el tiempo suficiente para que la pareja pueda alcanzar el orgasmo en el 50% de las relaciones con coito, mientras que Kaplan define la EP como la ausencia de control voluntario sobre el reflejo eyaculatorio.

Algunos autores más contemporáneos la han definido en términos absolutamente temporales, estableciendo márgenes de 1 min ,2 min ,3 min, 5 min y 7 min, antes de que tenga lugar la eyaculación y una vez producida la penetración.

Otros autores establecen como criterio el número de movimientos de frotación en el coito ("empujes"), que en ocasiones no supera el primer movimiento. De forma arbitraria se ha establecido un mínimo de 15 bamboleos (Colpi et al, 1986; Fanciullaci et al, 1988), a partir de los cuales ya no se trataría de una eyaculación precoz.

En el Consenso de la Academia Internacional de Sexología Médica este trastorno se define como una condición persistente o recurrente en la que el varón no consigue percibir y/o controlar las sensaciones propioceptivas que preceden al reflejo eyaculatorio, que origina trastornos personales y/o perturba la relación con la pareja.

Sin embargo, todos estos conceptos dificultan disponer de un parámetro cuantificable objetivamente que permita la aplicación de métodos científicos para el estudio de la EP, por lo que, para numerosos autores, es recomendable usar el IELT (tiempo de latencia de la eyaculación intravaginal), un cronómetro para medir el tiempo de coito durante un período que permita establecer una línea base y durante el tratamiento, y definir la EP como la eyaculación que ocurre menos de 1 min después de la penetración vaginal (Waldinger M, 2008). Esta consideración conceptual resulta, según estos investigadores, esencial para la investigación de tratamientos farmacológicos para la EP.

Hay que aceptar que desde el punto de vista clínico, esta definición no supone un criterio del todo válido, ya que en muchas ocasiones la EP aparece incluso antes de la penetración o la duración de la penetración, aun siendo mayor de 1 o 2 min no permite una relación gratificante.

Ante todo esto, uno de los conceptos más aceptado por el momento es el establecido en la revisión de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadísticos de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (APA, 2000), donde se define como la eyaculación persistente o recurrente como respuesta a una estimulación sexual mínima antes, durante o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee.

Supone un trastorno marcado o una dificultad interpersonal, y los síntomas de la EP no se deben exclusivamente a los efectos directos de una sustancia, como la retirada de opiáceos. Especialmente en estos últimos años han sido numerosas las propuestas centradas en el establecimiento de criterios diagnósticos que combinen parámetros basados en la evidencia con los basados en la autopercepción del paciente. En esta línea, destaca la propuesta de Waldinger, publicada recientemente en Journal of Sexual Medicine, con el objetivo de establecer los nuevos criterios para el DSM-V, cuya publicación se espera en los próximos 5 años y de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11).

Para este autor, estos nuevos criterios deberían incluir la aparición de eyaculación rápida de forma persistente e involuntaria durante la relación sexual coital con un IELT, menor de 1,5 min y, además, la eyaculación rápida debe aparecer en un 90% o más de las relaciones sexuales.

Además, establece 3 formas clínicas de EP, y a las ya conocidas de primaria o secundaria (o adquirida) añade una nueva que denomina eyaculación precoz variable natural y que estaría caracterizada por la aparición esporádica de "queja" de eyaculación rápida de forma involuntaria, independiente del IELT y considerable

como una variación normal de la ejecución eyaculatoria que no precisa tratamiento (Waldinger, 2008).

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Respondiendo a la necesidad de una nueva definición, basada en la evidencia, la Sociedad Internacional de Medicina Sexual (International Society for Sexual Medicine -ISSM) estableció en 2007 un Comité Ad Hoc para la definición de Eyaculación Precoz o Prematura, que integraba 21 expertos de reconocimiento internacional que se reunió en Ámsterdam desde el 19 al 21 de Octubre 2007. El mismo incluía los investigadores más reconocidos del mundo en eyaculación precoz y expertos de todos los continentes, de ambos sexos y diversa trayectoria científica y académica.

El panel de expertos estableció que para realizar una correcta definición de EP era necesario tomar en cuenta los siguientes parámetros: tiempo en eyacular, incapacidad para retrasar la eyaculación y consecuencias negativas de la disfunción. Se concluyó que actualmente la evidencia objetiva para la definición se limita a hombres con EP de larga data y que realizan coito vaginal. Se podría aplicar a otras actividades sexuales además del coito vaginal, pero el panel reportó que hay insuficientes datos objetivos para elaborar una definición basada en la evidencia para la EP en otras actividades sexuales.

Althof SE, Abdo CHN, Dean J, et al. Publican entonces la nueva definición con criterios diagnósticos en "International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation" en el Journal of Sexual Medicine 2010;7: 2947–2969, que es la siguiente:

“La Eyaculación Precoz en la que siempre o casi siempre ocurre antes del minuto de penetración vaginal, con incapacidad de demorarla en todas o casi todas las penetraciones vaginales y que ocasiona consecuencias negativas para la persona, como estrés, molestia, frustración o la pérdida de satisfacción sexual”.

Se debe a una falta del aprendizaje de la recepción y la integración de las sensaciones placenteras percibida durante el acto sexual, que lleva a no saber reconocer el momento en que se puede prolongar el mismo.

En ocasiones normales el hombre atraviesa 3 fases durante la relación sexual:

Deseo: el hombre comienza a percibir síntomas de excitación.

Excitación: ocurre la erección.

Orgasmo: Fase final en la cual el hombre eyacula.

La fase de "excitación" es la que más debe extenderse y representa la fase crítica donde se debe controlar la eyaculación. Cuando esto no se puede hacer, se llega al orgasmo en forma rápida generando frustración para el varón y para la pareja.

No se conoce la causa exacta de esta disfunción. Antes se pensaba que era un trastorno únicamente psicológico. Hoy se sabe que es un estado más complejo que también involucra factores orgánicos.

Las causas biológicas tienen más peso cuando la eyaculación precoz persiste en el tiempo.

CLASIFICACION:

La clasificación actual de este trastorno eyaculatorio es la siguiente:

EP Primaria: Cuando el paciente reconocía dificultades en el control eyaculatorio desde el inicio de su vida sexual.

EP Secundaria: Cuando las dificultades en el control eyaculatorio se instalaron luego de un tiempo de respuesta eyaculatoria normal.

EP Anteportas: El paciente eyacula previo a la penetración vaginal. Es la forma más severa de presentación de la EP.

PREVALENCIA:

La EP es una entidad muy común con unas tasas medias de prevalencia, que oscilan entre el 16 y el 23% de los varones y supone alrededor del 30% de las demandas de atención sexológica (Perelman et al, 2006).

The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB) en una muestra de 13.618 varones de 29 países, aportó una prevalencia de EP del 27%. Los datos que aporta la investigación en España van en esta dirección y así, en el Instituto Andaluz de Sexología, la EP es la segunda demanda en orden de frecuencia, lo que supone un 29% de los casos (Cabello, 2004).

Para otros autores como Matesanz (2000) representa un 48% de los motivos de consulta, o el 22,6% en la Clínica CEPTECO de León (2006).

En el Departamento de Sexología del Centro Interdisciplinar de Psicología y Salud, CIPSA, de una muestra de 304 pacientes varones, el 26% acuden aludiendo como motivo de consulta Eyaculación Precoz (2006)

En la práctica clínica, la EP es un motivo de consulta muy frecuente, haciéndose difícil apreciar su real prevalencia. Muy pocos portadores de EP buscan ayuda (9%), de los que lo hacen 91,5% reporta que no tuvo éxito buscando tratamiento, y en la mayoría de los casos (81,9%), es el propio paciente quien busca iniciar la conversación durante la consulta (Porst, 2007).

ETIOLOGIA:

Durante las dos últimas décadas, varios estudios han sugerido que la EP primaria y secundaria puede ser causada por motivos orgánicos y/o disturbios neuro biológicos. Anteriormente se pensaba que la condición era psicógena exclusivamente, o por disfunción del vínculo de pareja. Ejemplos de estos factores orgánicos son: hipersensibilidad del glande del pene (Xin 1997), mayor representación cortical de nervios pudendos (Fanciullacci, 1988;), alteraciones en neurotransmisores centrales serotoninérgicos (Waldinger, 1998; Giuliano 2007), disfunción eréctil (Chia, 2002), prostatitis (Screponi, 2001; Xing, 2003), varicocele (Lotti, 2009), distiroidismos (Carani, 2005; Corona, 2004). Sin embargo, ninguno de estos factores orgánicos ha sido demostrado en estudios de gran escala.

Estudios recientes han sugerido que en algunos pacientes, particularidades neurobiológicas y genéticas podrían contribuir en la fisiopatología de la EP, condición que se acentuaría por factores psicológicos y ambientales (Waldinger 2008; Jern, 2007).

CONSECUENCIAS:

Los varones afectados de EP refieren con mayor frecuencia que el problema se encuentra vinculado a la penetración y su capacidad de autocontrol disminuye cuanto más excitante resulta la práctica sexual realizada o el grado de estimulación peneana que reciben (Symonds, 2003).

Además, diferentes investigaciones nos permiten concluir que los efectos a escala individual y relacional de la EP son significativos, y aparece un grave deterioro de la autoestima y la autoconfianza sexual, una mayor insatisfacción sexual general, ansiedad anticipatoria y de desempeño, y conflictividad relacional (Hartmann, 2005).

11 estudios observacionales desde 1997 hasta 2007 se han realizado reportando consecuencias psicosociales y de calidad de vida en el paciente y en la pareja (Rosen, 2008). Estos estudios emplearon diferentes metodologías, variables, y se realizaron con enfoques cuantitativos y cualitativos.

Todos concluyeron altos niveles de estrés personal. El mismo impacta peor si el varón no tiene pareja, lo que contamina más la vida social del paciente para lograr nuevos encuentros (Symonds, 2003). Hombres con EP presentan menores niveles de autoestima y autoconfianza, y 1/3 de los pacientes reportan ansiedad en respuesta a su situación sexual (Rowland, 2007). Obviamente, también se vincula con malestar por parte de la mujer (Porst, 2007; Hobbs, 2008). Ambos miembros de la pareja definen deterioro de la relación por la EP y un descenso generalizado en su calidad de vida (Rosen, 2008; Rowland, 2007; Patrick, 2005).

ESTUDIO EN NUESTRO PAIS:

Se realizó un estudio sobre Eyaculación Precoz en los varones > 18 años que consultaron en un Centro Médico Sexológico entre las fechas: 1/12/2010 y 1/3/2011, el que fue presentado en el XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual en Setiembre 2011 en Buenos Aires.

Todos los pacientes fueron valorados desde el punto de vista bio psico social, y con evaluación psicológica y médico-sexológica.

Se incluyeron 50 pacientes. La gran mayoría se trataba de EP primaria, y al cuestionar disfunciones sexuales asociadas, 35/50 presentaban EP pura, 7/50 asociaba DE, 5/50 asociaba DSH y 3/50 asociaba DE + DSH.

Se registraron importantes niveles de ansiedad en 39 de los 50 pacientes estudiados (valorada mediante Test de Hamilton de ansiedad y entrevista, donde se interrogaban tensiones, temores, insomnio, función cognitiva, depresión, aspectos somático musculares, somático sensoriales, síntomas cardiovasculares, respiratorios, genitourinarios, gastrointestinales, y del sistema nervioso autónomo).

Al valorar los niveles de estrés, se definió como leve en 9/50 pacientes, moderado en 24/50, severo en 7/50. 10/50 pacientes no puntuaron estrés.

Al analizar la respuesta de la pareja, se evidenció pérdida del deseo sexual, reactivo a la disfunción eyaculatoria del varón, insatisfacción sexual.

La mayoría de las mujeres informó que veía afectado gravemente el vínculo por causa de la disfunción sexual masculina.

HISTORIA CLINICA:

Hay cuestionarios estandarizados, dos de los mas conocidos son el "Premature Ejaculation Profile" (PEP) y el "Index of Premature Ejaculation (IPE)", que validados al idioma español sirven como herramienta diagnóstica. Pero nada sustituye a la historia médica con respecto a la sexualidad. A continuación se presentan algunas preguntas recomendadas para establecer el diagnostico de EP:

PREGUNTAS RECOMENDADAS PARA ESTABLECER DIAGNOSTICO Y REPERCUSIONES DE LA EP:

Para Diagnóstico:

- ¿cuanto es el tiempo entre la primera penetración y la eyaculación?
- ¿se siente capaz de retrasar la eyaculación?
- ¿se siente molesto, o frustrado por su EP?

Para diferenciar primaria de secundaria:

- ¿Cuándo experimentó EP por primera vez?
- ¿Ha padecido EP desde su inicio sexual y con casi todas sus parejas sexuales?

Para descartar Disfunción eréctil asociada:

- ¿Son sus erecciones suficientemente rígidas como para penetrar?
-

- ¿Tiene dificultades en mantener la erección hasta que culmina la relación sexual?
- ¿Ha apurado la relación sexual por miedo a perder la erección?

Para valorar el impacto en la pareja:

- ¿Nota disconformidad en su pareja por su EP?
- ¿Su pareja evade las relaciones sexuales?
- ¿Su EP está afectando la globalidad de su vínculo con su pareja?

Por tratamientos previos:

- ¿Anteriormente ha recibido tratamiento alguno para su EP?

Para valorar el impacto en la calidad de vida:

- ¿Usted evade la relación sexual por miedo a sentirse mal?
- ¿Se siente ansioso, deprimido o avergonzado por su EP?

EXAMEN FISICO:

Para la EP primaria, el exámen físico es muy recomendable, pero no mandatorio, ya que algunos de los pacientes pueden sentirse invadidos frente al exámen médico. Sin embargo, en la EP adquirida, el exámen físico dirigido es fundamental, sobre todo en vistas a despistar patología tiroidea y prostática.

MECANISMOS COMPENSATORIOS:

Por lo general, los hombres que demandan ayuda terapéutica para solucionar este trastorno, manifiestan haber intentado estrategias "caseras" que resultaron ser en todo caso inadecuadas, como por ejemplo:

- Uso de preservativos.
- Uso de pomadas anestésicas en el pene.
- Ingesta de alcohol o sedantes.
- Masturbarse antes del coito.
- Duchas frías previas a la relación sexual.
- Auto infringirse dolor durante el coito.
- Pensar en otra cosa no sexual o de contenido desagradable.
- Repetir la relación sexual coital.

ESTOS TRUCOS SON ABSOLUTAMENTE INADECUADOS pues la solución reside en justamente lo contrario: reconocer las sensaciones sexuales que anteceden a la eyaculación para poder controlar ese momento y poder alargarlo.

TRATAMIENTO:

La Tabla a continuación ilustra todas las recomendaciones farmacológicas para la EP.

Fármaco	Dosis (mg)	Ingesta	IELT*	Nivel de Evidencia
Dapoxetina	30-60	A demanda	2.5-3	1^a
Paroxetina	10-40	Diario	8	1^a
Clorimipramina	12.5-50	Diario	6	1^a
Sertralina	50-200	Diario	5	1^a
Fluoxetina	20-40	Diario	5	1^a
Citalopram	20-40	Diario	2	1^a
Paroxetina	10-40	Diario	11.6	1^a
Lidocaína	10-40	A demanda	1.4	1^b
Clorimipramina	12.5-50	A demanda	4	1^a

*IELT: tiempo de latencia intra vaginal

El uso de anestésicos para disminuir la sensibilidad del glande es probablemente el tratamiento más antiguo (Schapiro, 1943). El uso de anestésicos tópicos como la lidocaína crema o spray tiene eficacia moderada en retrasar la eyaculación (Dinsmore, 2007; Berkovitch, 1995; Busato 2004). Sin embargo no se recomienda su uso por asociarse con anestesia del glande, y absorción vaginal del producto, a menos que se use preservativo.

La introducción de inhibidores de la recaptación de Serotonina (ISRS): paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram y los antidepresivos tricíclicos ha revolucionado el tratamiento. Estos fármacos bloquean la recaptación axonal de serotonina de neuronas serotoninérgicas por los transportadores 5-HT, resultando un aumento de la neurotransmisión de 5-HT y estimulación de autoreceptores 5-HT post sinápticos (Waldinger, 2007)

Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) usados para tratar los trastornos del humor pueden retrasar la eyaculación y es por eso que son utilizados "fuera de su indicación" para la EP. Al igual que en la depresión, los ISRS debe ser administrados en forma diaria por 1 a 2 semanas para ser efectivos en EP. Dentro de los ISRS utilizados en EP, se encuentran fluoxetina, sertralina y paroxetina. Si bien la eficacia se podría mantener por bastante tiempo, puede ocurrir taquifilaxia (descenso de la respuesta al fármaco luego de su administración crónica) luego de 6 a 12 meses de uso (Waldinger, 2007) Sumado a ese efecto, estos fármacos pueden producir disminución de la libido, anorgasmia, aneyaculación y disfunción eréctil (Hatzimouratidis 2010)

Por estas y otras razones, se diseña Dapoxetina, ISRS (Hellstrom 2009) indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz que no necesita ser consumido todos los días, si no que se consume a demanda adaptándose a las necesidades de la pareja.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO A DEMANDA: DAPOXETINA

Dapoxetina, es el primer y único ISRS aprobado para el tratamiento de la eyaculación precoz diseñado para ser administrado a demanda (Pryor, 2006; Buvat, 2009; Hellstrom 2005; McMahon 2010; Giuliano 2008)

Actúa a nivel supraespinal inhibiendo el reflejo de expulsión eyaculatoria. Como los demás inhibidores de la recaptación, la dapoxetina ejerce sus efectos mediante la inhibición del transportador de la recaptación serotonina, con una mínima actividad sobre la recaptación de la dopamina y de norepinefrina. Sin embargo, a diferencia de los inhibidores de la recaptación de serotonina cuyos efectos aparecen después de varios días o semanas de tratamiento, la dapoxetina es de acción muy rápida y corta. En las ratas, la dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo paragigantocelular externo (LPGi), una estructura encefálica necesaria para el reflejo. Las fibras simpáticas posganglionares que inervan las vesículas seminales, los conductos deferentes, la próstata, los músculos bulbouretrales y el cuello de la vejiga hacen que se contraigan de forma coordinada para lograr la eyaculación. La dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas, prolongando la latencia de la descarga refleja de la neurona motora pudenda (DRNP) y reduciendo su duración.

Farmacocinética: luego de su administración oral, la dapoxetina se absorbe rápidamente. Después de una dosis de 30 o 60 mg las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen al cabo de 1 h y 1.7 horas, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta es del 42%, debido a que el fármaco experimenta un metabolismo hepático de primer paso significativo. La presencia de alimentos en el estómago reduce ligeramente las concentraciones máximas y aumenta el tiempo para alcanzarlas, siendo la biodisponibilidad ligeramente superior, sin que estas diferencias tengan significancia clínica. A las 24 horas de las dosis, las concentraciones plasmáticas residuales son inferiores al 4% de las concentraciones máximas. La administración de dosis repetidas no modifica prácticamente su perfil farmacocinético y no se observa acumulación del fármaco (a diferencia de lo que ocurre con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina).

El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma (>99%) y se distribuye rápidamente, siendo su volumen de distribución de unos 162 litros.

Se metaboliza mediante las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1) hepáticas, ocasionando varios metabolitos. El principal, el N-óxido de dapoxetina es inactivo y aunque algunos de los otros metabolitos son farmacológicamente activos, suponen menos del 3% de la dosis administrada.

La mayor parte de una dosis de dapoxetina se elimina en la orina, sobre todo en forma de metabolitos conjugados. No se detecta fármaco intacto en la orina.

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la dapoxetina relacionadas con los grupos étnicos o la edad.

La insuficiencia renal ligera o moderada no parece afectar la eliminación. En la insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min) no se dispone de experiencia suficiente.

En la insuficiencia hepática leve la farmacocinética permanece inalterada. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la C max de dapoxetina libre está aumentada en un 55% y la AUC libre en un 120%. En insuficiencia hepática grave, la Cmax de la fracción libre de la dapoxetina permaneció inalterada pero la AUC de la misma aumentó en más de 3 veces.

INDICACIONES Y POSOLOGIA

Adultos: la dosis recomendada es de 30 mg, tomada aproximadamente 1 a 3 horas antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas. Si el efecto de 30 mg es insuficiente y los efectos secundarios son aceptables, la dosis puede ser aumentada a la dosis máxima recomendada de 60 mg. Si el paciente ha tenido una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se realizará un escalado a 60 mg. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de EP tanto primaria como secundaria (Porst 2010)

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La dapoxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de su formulación. Igualmente su administración está contraindicada en enfermedades cardíacas tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, (NYHA clase II-IV), una cardiopatía isquémica significativa, una valvulopatía significativa y alteraciones de la conducción (bloqueo AV de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal) no tratadas con un marcapasos permanente

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o con Tioridazina está contraindicado.

La dapoxetina está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas graves. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y no se recomienda utilizarla en pacientes con insuficiencia renal grave. Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis de 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento de la CYP2D6 o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP2D6, debido a que, en ambos casos, pueden aumentar los niveles plasmáticos del fármaco de forma significativa.

INTERACCIONES

Al igual que los ISRS de administración diaria, dapoxetina no debe ser administrada con fármacos que bloqueen la monoaminoxidasa tipo A, como los IMAO, dado que se puede producir aumento de los niveles de serotonina. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por confusión, convulsiones e hipertensión elevada así como por otros síntomas menos graves. Se recomienda un plazo de al menos 2 semanas entre la retirada de una medicación IMAO y el inicio de un tratamiento con dapoxetina y al menos de 1 semana entre la discontinuación de un tratamiento con dapoxetina y el inicio de una medicación IMAO.

La dapoxetina se deberá administrar con precaución o no administrar a los pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nelfinavir y atazanavir debido a que éstos pueden afectar significativamente su farmacocinética. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) puede también ocasionar un aumento significativo en la exposición de dapoxetina, especialmente en metabolizadores pobres del CYP2D6. La dosis máxima de dapoxetina debe ser de 30 mg si dapoxetina se combina con cualquiera de estos fármacos

La dapoxetina es un inhibidor moderado de las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9 y en principio podría afectar la farmacocinética de los fármacos que son metabolizados por estos sistemas. Sin embargo los estudios realizados con dapoxetina y: desimipramina, omeprazol, midazolam y gliburida señalan que estas interacciones no tienen ninguna significancia clínica.

Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 (p.ej el **sildenafil o el tadalafilo**) modifican ligeramente el perfil farmacocinético de la dapoxetina, pero estas variaciones no tienen ninguna consecuencia clínica. No obstante, se recomienda precaución si se administran estos fármacos concomitantemente con la dapoxetina por los efectos combinados que podrían tener sobre la presión ortostática^(Dresser 2009)

No hay datos de evaluación del efecto del uso crónico de la **warfarina** con dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina. En un estudio farmacocinético, la dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética ni a la farmacodinamia (TP o INR) de la warfarina tras la administración de una dosis única de 25 mg.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre las concentraciones sinápticas de serotonina es recomendable evitar el consumo de la **hierba de San Juan** o hipérico (*Hypericum perforatum*) conjuntamente con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Esta interacción podría originar un síndrome serotoninérgico y, de hecho se han documentado varios casos de este síndrome provocado por el consumo de hipérico concomitantemente con la administración de los fármacos tipo fluoxetina.

El **jugo de pomelo** contiene la 6,7-dihidroxi bergamotina, una furanocumarina que inhibe la CYP 3A4 de los enterocitos y por lo tanto aumenta los niveles plasmáticos de los fármacos que son metabolizados por este sistema como la dapoxetina. Se recomienda que este zumo de fruta no sea consumido durante el tratamiento con este fármaco, ya que puede producirse un aumento de los efectos adversos.

La administración concomitante de una dosis única de **etanol** de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina (dosis única de 60 mg); sin embargo, la dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y disminuyó significativamente el estado de alerta del individuo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron *cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio*. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las *náuseas* (2,2 % de los pacientes tratados con dapoxetina) y los mareos (1,2 %)

Ocasionalmente se ha observado pérdidas del conocimiento (*síncopes*) a las 3 horas de la administración de una dosis de dapoxetina, muchas veces asociadas a procedimientos clínicos como extracciones de sangre, o maniobras ortostáticas y mediciones de la presión arterial.

EFICACIA CLÍNICA

En un análisis integrado de dos estudios, doble ciego, randomizados, controlados (1.958 pacientes) de dapoxetina que fue publicado (Pryor JL, 2006) se observó un aumento 3 a 4 veces en el tiempo de retraso de la eyaculación (IELT basal: 0.9 min; IELT a las 12 semanas: placebo 1.75 min, dapoxetina 30 mg 2.78 min y dapoxetina 60 mg 3.32 min)

Se reportó mejoría en el control de la eyaculación en 51% y 58% de los pacientes de los grupos dapoxetina 30 mg y 60 mg, respectivamente. Ambas dosis de dapoxetina fueron efectivas a la primera dosis.

En un subanálisis de estos dos estudios, 32% de los hombres reportaron una mejoría en dos categorías (de una escala de 5 puntos, "muy pobre" a "muy bien") o mayor en el control y satisfacción de la relación sexual luego del tratamiento. (Shabsigh R, 2008; Patrick 2008) Más del 95% de éstos hombres, tasaron su EP como "un poco mejor", "mejor" o "mucho mejor".

En otro estudio randomizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado contra placebo, fase II incluyendo 1162 hombre en 22 países, la media del IELT promedio aumentó de 0.9 minutos a nivel basal (todos los grupos) 1.9 min, 3.2 min y 3.5 min con placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg, respectivamente (Buvat J, 2009).

Todas las medidas de PEP y IELT mejoraron significativamente con dapoxetina vs placebo a la semana 12 y 24 ($p < 0.001$ para todos).

Finalmente, en un estudio randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, de fase III (1238 hombres en USA y Canadá) dapoxetina redujo el distress personal y la dificultad interpersonal asociadas con la eyaculación precoz (Kaufman JM, 2009)

COMBINACION DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CON PSICOLÓGICO:

Una amplia gama de intervenciones psicológicas para el tratamiento de la EP se han desarrollado. La técnica conductista mas frecuentemente indicada es la de stop-start (Masters, 1970; Semans 1956). Esta técnica está desarrollada para detectar niveles de excitación. El varon desarrolla habilidades para identificar momentos donde el control eyaculatorio es mandatorio. Son series de ejercicios que comienzan con auto estimulación, estimulación de la pareja y luego ejercicios de freno y arranque durante el coito. Este proceso deriva en aumento del IELT, la confianza sexual y la autoestima.

La intervención psicologica implica varias variables además del aumento del IELT:

- Aumentar la confianza y mejorar la performance sexual
- Diminuir la ansiedad sexual
- Aumentar la comunicación con la pareja
- Resolver problemas interpersonales que pueden estar manteniendo o empeorando la EP.

Importancia de la pareja:

Incluir la pareja en el tratamiento es muy importante, pero no mandatorio para el éxito del tratamiento (Donahay, 2000). Algunos pacientes pueden no entender por que el especialista intenta incluir la pareja en el tratamiento. Si no se integra, pueden ser resistentes a cambiar la modalidad del vínculo sexual. Una pareja que coopere puede mejorar la autoconfianza del varón, autoestima y sentido de la masculinidad, y asistir al varón en desarrollar el control eyaculatorio. No hay estudios controlados sobre el impacto de involucrar la pareja en el tratamiento de EP. Sin embargo, una revisión demostró la importancia de incluir la mujer en el tratamiento de la DE para el éxito del tratamiento. (Mohr, 1990)

Beneficio de la combinación entre tratamiento medico y psicoterapia:

Hay tres estudios que reportan combinación de terapia farmacológica con conductista para la EP (Tang, 2004; Li, 2006; Yuan, 2008) y un estudio que reporta tratamientos consecutivos, primero farmacoterapia y luego terapia cognitivo-conductual (Steggall, 2008). En los tres estudios, la combinación tuvo mejores resultados que solamente

tratamiento farmacológico, evaluando el IELT. Al combinar se agrega al efecto farmacológico objetivos asistenciales como:

- Factores del paciente (ansiedad, autoconfianza)
- Factores de la pareja (disfunción sexual de la pareja)
- Factores de la relación (falta de comunicación)
- Factores sexuales en el vínculo (satisfacción sexual)
- Factores contextuales (estresores vitales)

Rol de la educación sexual:

El rol de la educación sexual es fundamental para asistir aspectos que no se tratan con la medicación (Althof, 2006; Althof, 2007; Perelman, 2003; Perelman 2006). Educando a la población sobre la EP, se logra derribar falsos mitos y creencias. La educación ayuda a pacientes que evitan la actividad sexual, con problemas de comunicación con la pareja, con falsos conceptos, ansiedad sexual anticipatoria y temor al desempeño sexual frente a la mujer.

La educación sexual ayudando a pacientes a mejorar su retraso eyaculatorio, junto con los ejercicios conductuales, resolviendo problemas de ansiedad y vinculares de la pareja, asociado al tratamiento farmacológico, son la mejor estrategia para el tratamiento de estos pacientes. Una vez que se ha logrado la autoconfianza y mejorado el tiempo de retraso eyaculatorio, entonces será posible discontinuar los fármacos (McMahon, 2002).

Conclusiones:

Hemos realizado una puesta al día sobre los nuevos aspectos de mayor jerarquía de la Eyaculación Precoz.

Los criterios diagnósticos, las cifras de prevalencia, la repercusión en la autoestima del paciente y en su pareja, las características clínicas, las causas y las diferentes modalidades terapéuticas son elementos fundamentales a la hora de asistir a los pacientes con esta disfunción sexual.

Las nuevas herramientas farmacológicas alientan al médico clínico para la detección de estos pacientes y definición de estrategias terapéuticas, entendiendo como modalidad de elección para el tratamiento la combinación de fármacos, terapia sexológica y educación sexual.

BIBLIOGRAFIA:

Althof S, Leiblum S, Chevret M, Hartmann U, Levine SB, McCabe M, Plaut M, Rodrigues O, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: LueT, BassonR, RosenR, GiulianoF, KhouryS, MontorsiF, eds.

Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and women. Edition 2004. Paris: Edition 2004; 2004:73–115.

Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3:465–75.

Althof S, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. In: Seftel A, ed. *Urologic clinics of North America*. Philadelphia: Saunders; 2007:581–9.

Althof S. Sex therapy in the age of pharmacotherapy. *Annu Rev Sex Res* 2006;Volume XVII:116–32.

Althof S. Treatment of rapid ejaculation: Psychotherapy, pharmacotherapy, and combined therapy. In: Leiblum S, ed. *Principles and practice of sex therapy*. 4th edition. New York: Guilford Press; 2007:212–40.

Althof SE, Brock GB, Rosen RC, Rowland DL, Aquilina JW, Rothman M, Tesfaye F, Bull S. Validity of the patient-reported clinical global impression of change as a measure of treatment response in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2243–52 (epub).

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360–1.

Borgdorff AJ, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008;54:449–56.

Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018–21.

Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957–67.

Cabello F., Eyaculación Prematura. Manual de Sexología y Terapia Sexual 2004:1036-1041

Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6472–9.

Chia S. Management of premature ejaculation: A comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. Int J Androl 2002;25:301–5.

Clement P, Peeters M, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. Br J Pharmacol 2008;154:1150–9.

Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. Eur Urol 2004;46:555–8.

Coolen L. Neural control of ejaculation. J Comp Neurol 2005;493:39–45.

Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur Urol 2004;46:615–22.

De Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional sexological treatment for premature ejaculation. J Sex Marital Ther 2006;32:97–114.

Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wylie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wylie M. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): A novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. BJU Int 2007;99:369–75.

Donahey K, Miller S. Applying a common factors perspective to sex therapy. J Sex Educ Ther 2000;25:221–30.

Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Impot Res 2006;18:104–10.

Fanciullacci F, Colpi G, Beretta G. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. Andrologia 1988;20:326–30.

Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* . 2008 Sep;102(6):668-75.

Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: Opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007;30:79–84.

Hartmann U, Schedlowski M, Kruger T. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005; 22: 93-111

Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:334–47 (epub).

Hellstrom WJ, Althof S, Gittelman M, Steidle C, Ho KF, Kell S, Nilson-Beijber A. Dapoxetine for the treatment of men with premature ejaculation (PE):dose-finding analysis. *J Urol* 2005;173:238 (abstract 877).

Hellstrom WJ. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* . 2009;5:37-46

Hobbs K, Symonds T, Abraham L, May K, Morris MF. Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:512–7.

Jern P, Santtila P, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, Von Der Pahlen B, Varjonen M, Vikström N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;4:1739–49.

Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, et al. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):651-8.

Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39–57.

Li P, Zhy G, Xu P, Sun J, Wang P. Interventional effect of behavioral psychotherapy on patients with premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12:717–9.

Lindau S, Schumm P, Laumann E, Levinson W, O'Muircheartaigh C, Waite L. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762–4.

Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: Possible mechanisms. *J Sex Med* 2009;6:2878–87.

Masters W, Johnson V. *Human sexual inadequacy*. Boston, MA: Little, Brown; 1970.

McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5:1590–606.

McMahon CG, Kim SW, Park NC, Chang C, Rivas D, Tesfaye F, Rothman M, Aquilina J. Treatment of premature ejaculation in the asia-pacific region: Results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med* 2010;7:256–68.

McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res* 2002;14:S19.

Mohr D, Bentler L. Erectile dysfunction: A review of diagnostic and treatment procedures. *Clin Psychol Rev* 1990;10:123–50.

Nicolosi A, Laumann E, Glaser D, Moreira E, Paik A, Gingell C. Global study of sexual attitudes and behaviors investigator's group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004;64:991–7.

Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358–67.

Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The premature ejaculation profile: Validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int* 2008;103:358–67.

Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):824-8.

Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:438–53.

Perelman M. A new combination treatment for premature ejaculation. A sex therapist's perspective. *J Sex Med* 2006;3:1004–12.

Perelman M. Sex coaching for physicians: Combination treatment for patient and partner. *Int J Impot Res* 2003;15:S67–74.

Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010;7:2231–42.

Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;51:816–24.

Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: An integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929–37.

Rosen R, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological quality of life and sexual relationship consequences. *J Sex Med* 2008;5:1296–307.

Rowland D, Mc Mahon C, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger M, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010;7:1668–86.

Rowland D, Patrick D, Rothman M, Gagnon D. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007;177:1065–70.

Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374–9.

Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198–202.

Semans J. Premature ejaculation. *South Med J* 1956;49:352–8.

Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102 (7):824-8.

Steggall M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for PE: Results of a small-scale study. *Sex and Relationship Therapy* 2008;23:365–76.

Sun XQ, Xu C, Leclerc P, Benoit G, Giuliano F, Droupy S. Spinal neurons involved in the control of the seminal vesicles: A transsynaptic labeling study using pseudorabies virus in rats. *Neuroscience* 2009;158:786–97.

Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation effect a man's life. *J Sex Marital Ther* 2003;29:361–70.

Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. Clinical efficacy of viagra with behavior therapy against premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004;10:366–7.

Truitt W, Coolen L. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002;297:1566–9.

Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:292–7.

Waldinger M, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: A contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008;5:1079–87.

Waldinger M. Premature ejaculation: Different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008;34:1–13.

Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998;168:2359–67.

Waldinger MD, Schweitzer DH. Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* . 2008 Apr;5(4):966-97.

Waldinger MD. Premature ejaculation: Definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67:547-68.

Xin Z, Choi Y, Rha K. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;158:451-5.

Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:451-3.

Yuan P, Dai J, Yang Y, Guo J, Liang R. A comparative study on treatment for premature ejaculation: Citalopram used in combination with behavioral therapy versus either citalopram or behavioral therapy alone [Chinese]. *Chin J Androl* 2008;22:35-8.