

Uso de paroxetina a demanda en eyaculación precoz

Pedro Rivera G, Rodrigo González I, Felipe González I*, Oscar Storme C**

Unidad de Urología. Departamento Especialidades. Facultad de Medicina. *Universidad de Chile.

**Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

Actas Urol Esp 2005; 29 (4): 387-391

RESUMEN

USO DE PAROXETINA A DEMANDA EN EYACULACIÓN PRECOZ

Introducción: Se han descrito variadas definiciones de Eyaculación precoz (EP), lo que ha determinado distintas prevalencias y tasas de éxito para las diferentes terapias con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de paroxetina como tratamiento de la eyaculación precoz administrada sólo ante la necesidad (4-6 horas previa al coito) comparada al esquema de dosis diaria.

Pacientes y método: Se diseñó un estudio prospectivo tipo crossover conformado por 14 pacientes. EP fue definida como la ocurrida antes de completar un minuto a la penetración vaginal. Un grupo A de 7 pacientes recibió paroxetina 20 mg /d por tres semanas seguido por paroxetina 20 mg 4-6 horas antes del encuentro sexual por tres semanas. El grupo B de los otros 7 pacientes recibió el mismo esquema anterior reemplazando paroxetina por placebo externamente idéntico. Posterior a tres semanas de suspensión de terapia, se realizó el crossover. Se compararon las frecuencias coitales y tiempo de latencia eyaculatoria con el test de t student.

Resultados: El tiempo de latencia eyaculatoria (TLE) pretratamiento fue de 0.4 minutos. En el grupo A el TLE promedio fue de 4.3 minutos en el tratamiento con paroxetina diaria; 5.8 minutos cuando recibieron paroxetina a demandada; 0.9 con placebo diario y 0.6 con placebo a demanda ($p < 0,001$). Para el grupo B el TLE durante la administración de placebo diario fue de 0.8 minutos y con placebo a demanda fue de 1.1 minutos. Al recibir paroxetina diariamente el TLE fue de 3.3 y durante la fase de paroxetina a demanda se incrementó a 6.1 minutos ($p < 0,001$). Reacciones adversas: trastornos gastrointestinales en 3 pacientes, disminución de la libido (que no afectó frecuencia coital) en 2 y anorexia en 1.

Conclusiones: El tratamiento de la eyaculación precoz con paroxetina en dosis diaria y en esquema a demanda aparecen como opciones similarmente eficaces.

Palabras clave: Eyaculación precoz. Paroxetina.

ABSTRACT

USE OF PAROXETINE ON-DEMAND IN PREMATURE EJACULATION

Introduction: It has been described varied definitions of premature ejaculation (PE), which has determined different prevalences and rates of success for the different therapies with selective serotonin re-uptake inhibitors. Our goal was evaluate the effectiveness of paroxetine like treatment of premature ejaculation administered on-demand (4-6 hours previous to intercourse) compared to the scheme of daily dose.

Patients and method: A prospective study type crossover was designed with 14 patients. Grupo A: 7 patient received paroxetine 20 mg /d by three weeks followed by paroxetine 20 mg 4-6 hours before the intercourse by three weeks. Group B: the other 7 patients received the same scheme but replacing by placebo. Later to three weeks of therapy suspension, crossover was made.

Results: The intravaginal ejaculatory latency time (IELT) pre-treatment was 0,4 minutes. In the group A the IELT average was of 4,3 minutes in the treatment with daily paroxetine; 5,8 minutes when they received paroxetine on-demand; 0,9 with daily placebo and 0,6 with placebo on-demand ($p < 0.001$). For group B the IELT during the daily placebo was 0,8 minutes and with placebo on-demand it was of 1,1 . When they received daily paroxetine the IELT was 3,3 minutes and during the phase of paroxetine on-demand it was increased to 6,1 ($p < 0.001$).

Conclusions: The treatment of premature ejaculation with paroxetine in daily dose and scheme on-demand appears similar like effective options.

Keywords: Premature ejaculation. Paroxetine.

La Asociación Americana de Psiquiatría define la eyaculación precoz como "la eyaculación persistente o recurrente frente a estimulación sexual mínima antes, durante o después de una penetración de corta duración o antes de que la persona lo desee"¹.

Esta definición está lejos de constituir un parámetro objetivo para determinar en forma certera un diagnóstico clínico. De ahí que el afrontamiento de este trastorno a tenido cambios vertiginosos con el advenimiento del desarrollo de la neurofisiología y neurofarmacología. Dentro de las sustancias más investigadas en esta área está la serotonina. El efecto inhibitorio de la serotonina en la libido, eyaculación y orgasmo ha sido bien documentada. Este efecto ha sido asociado a la disminución en los niveles de dopamina en SNC inducida por serotonina²⁻⁵.

Empíricamente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado ser efectivos en el tratamiento de los pacientes portadores de eyaculación precoz (EP). Deveaugh-Geiss et al. en un estudio multicéntrico reportaron disfunción eyaculatoria en el 42% de los 520 pacientes tratados con clomipramina 200mg diarios por 10 semanas⁶. En tanto, Patterson describió retardo o ausencia de eyaculación en 45 de un total de 60 varones tratados por depresión con fluoxetina 20 mg diarios⁷. Kara et al, en un estudio doble ciego randomizado con placebo demostró un incremento de hasta 7 veces de la latencia eyaculatoria después de 1 semana de tratamiento con fluoxetina⁸. Crenshaw reportó un incremento dosis dependiente en el control eyaculatorio de 46 varones tratados con fluoxetina manteniendo, un pequeño porcentaje de ellos, la mejoría a los 6 meses después de la suspensión del tratamiento⁹. Waldinger et al. describió un significativo aumento del control eyaculatorio con el uso de paroxetina en un estudio doble ciego de 17 hombres con eyaculación precoz¹⁰.

En general, todos los estudios citados tienen como factor común la indicación del fármaco en forma diaria, homologándolo al uso terapéutico en depresión. El objetivo de este proyecto es determinar la efectividad de la paroxetina administrada 4 a 6 horas previo al contacto sexual en comparación al esquema habitual de una dosis diaria.

PACIENTES Y MÉTODO

Para la obtención de este objetivo se diseñó un estudio tipo cross-over controlado descriptivo prospectivo. Se seleccionó un grupo de 14 pacientes consultantes espontáneos en policlínico de urología por historia sugerente de eyaculación precoz que cumplieron la totalidad de los criterios de inclusión descritos en la Tabla 1. Se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos de 7 pacientes cada uno, incorporándose al siguiente protocolo de tratamiento con paroxetina y placebo externamente idéntico a la droga (Fig. 1):

Grupo A: Paroxetina 20 mg diarios en una toma matutina por 3 semanas; luego paroxetina 20 mg, 4 a 6 horas previas al contacto sexual por tres semanas; suspensión de medicación por 3 semanas (washout) para reiniciar la administración de placebo 1 tableta diaria en una toma matutina por 3 semanas seguido de placebo solamente 4 a 6 horas previas al contacto sexual por tres semanas.

Grupo B: Placebo 1 tableta diaria en una toma matutina por 3 semanas; luego placebo, 4 a 6 horas previas al contacto sexual por tres semanas; suspensión de medicación por 3 semanas (washout) para reiniciar la administración de Paroxetina 20 mg diarios en una toma matutina por 3 semanas; luego paroxetina 20

Tabla 1
Criterios de Inclusión

Criterios de Inclusión
21 – 40 años
Heterosexualidad
Pareja estable > 1 año
Consulta primaria
Ausencia de tratamientos
Educación formal >12 años
Trabajo estable
Consentimiento informado de pareja
Ausencia comorbilidad
Latencia eyaculatoria <1 minuto*

* Latencia eyaculatoria intravaginal definida como el tiempo desde el inicio de la penetración hasta la eyaculación (Waldinger, M. D., Hengeveld, M. W., Zwinderman, A. H. and Olivier, B.: An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatr Clin Pract*, 2: 287, 1998).

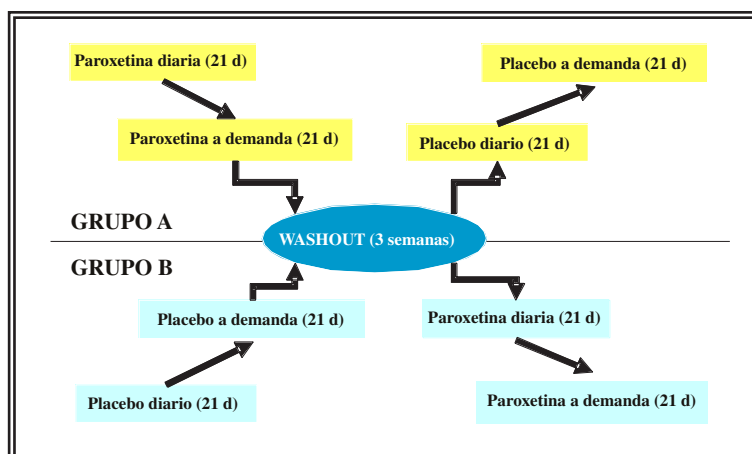


FIGURA 1. Protocolo de administración de paroxetina y placebo.

mg, 4 a 6 horas previas del contacto sexual por tres semanas.

Los pacientes debieron completar una cartilla ad hoc consignando frecuencia coital, tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLE), calidad de libido, erección y orgasmos. El mismo médico controló a los pacientes cada 2 semanas. No se llevó a cabo ningún tipo de consejería sexual.

Para el análisis estadístico se ocupó el software EPI Info 2000 aplicando test t student y análisis de varianzas ($p < 0,05$)

RESULTADOS

El promedio de edad de los pacientes fue de 32,5 años (20-40 años). El tiempo de latencia eyaculatoria (TLE) pretratamiento fue de 0.4 minutos para ambos grupos (grupo A: 0,49 m) (grupo B: 0,44 m). 3 pacientes relataron eyaculación "precoital". La frecuencia coital pretratamiento Grupo A: 2,2 coitos/semana, Grupo B: 2,3 coitos/semana ($p > 0,5$).

En el grupo A: El TLE promedio fue de 4.3 minutos en el tratamiento con paroxetina diaria; 5.8 minutos cuando recibieron paroxetina a demanda; 0.9 minutos con placebo diario, y 0.6 minutos con placebo a demanda ($p < 0,001$).

En tanto, en el Grupo B: El TLE durante la administración de placebo diario fue de 0.8 minutos. Con placebo a demanda fue de 1.1 minutos. Al recibir paroxetina diariamente el TLE fue de 3.3

minutos y durante la fase de paroxetina a demanda se incrementó a 6.1 minutos ($p < 0,001$) (Fig. 2).

Las frecuencias coitales de ambos grupos postratamiento no sufrieron cambios estadísticamente significativos (Grupo A: 2,8 veces/semana; Grupo B: 2,7 veces/semana ($p > 0,05$)).

Dentro de los efectos adversos consignados por los pacientes estuvieron: disminución de libido (2 pacientes), Anorexia (1 paciente con baja de peso objetiva de 4 kilos). Ningún paciente relató trastornos eyaculatorios, ni tampoco existió abandono de tratamiento.

DISCUSIÓN

La eyaculación precoz (EP) es la disfunción sexual más común en varones menores de 40 años. Su prevalencia estimada en población general presenta gran variabilidad (4 a 39%). La gran mayoría de los estudios de prevalencia aplican definiciones no validadas o muestran graves falencias en su metodología¹¹.

La definición de este trastorno a resultado controvertida desde que Gross en 1887 reportó el primer caso documentado de "rapid ejaculation". Se ha definido como la condición en que la eyaculación sobreviene previo al deseo de la pareja,

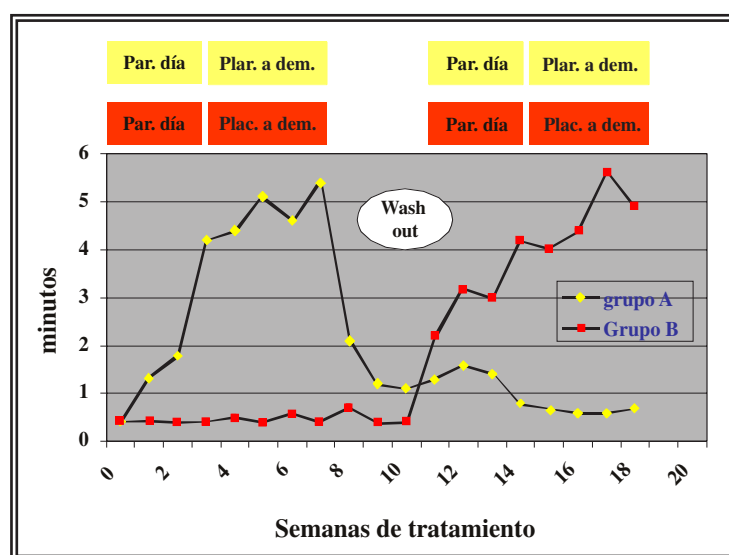


FIGURA 2. Latencia eyaculatoria intravaginal (minutos) en grupo A y B según esquemas de paroxetina diaria o demanda vs placebo diario a demanda.

premisa en la que se basa la definición de la Asociación Americana de Psiquiatría la que añade su persistencia o recurrencia frente a estimulación sexual mínima antes, durante o después de una penetración de corta duración. No obstante, se hizo necesario, ante el avance de los estudios terapéuticos, objetivar esta definición por lo que se llegó al concepto de latencia eyaculatoria intravaginal definida como el tiempo (<1 minuto) entre el inicio de la penetración y la eyaculación intravaginal, parámetro operacional diseñado por Waldinger et al¹².

Desde 1990 múltiples estudios psicofarmacológicos han mostrado que los antidepresivos serotoninérgicos son efectivos en retardar la eyaculación en varones portadores de EP primaria. Estos resultados y la información obtenida de la experimentación en animales sugieren que la EP no corresponde sólo a un trastorno psicológico sino a un fenómeno neurobiológico más complejo. La eficacia de estas drogas en el retardo en la eyaculación combinado a sus discretas reacciones adversas los han convertido en los medicamentos de primera línea para el tratamiento de esta patología.

La función eyaculatoria, aunque es un reflejo autonómico espinal, está sujeta a modulación por núcleos cerebrales (área pre-óptica media, núcleo paraventricular). Particularmente importante son las neuronas serotoninérgicas del núcleo paragigantocelularis (nPGC), que envían proyecciones inhibitorias descendentes a la médula lumbosacra.

En estudios en rata se ha demostrado que la serotonina y los receptores 5-HT están involucrados en el proceso eyaculatorio. Se sabe que los receptores 5-HT_{2C} y los 5-HT_{1A} determinan la velocidad de la eyaculación, de tal modo que al estimular los receptores 5-HT_{2C} con agonistas selectivos de 5-HT_{2C} retardan la latencia eyaculatoria en las ratas, mientras que al estimular los receptores 5-HT_{1A} la acortan¹³.

Waldinger et al. enuncian que los hombres con eyaculación prematura tienen hiposensibilidad de los receptores 5-HT_{2C} e hipersensibilidad de los 5-HT_{1A}¹⁴.

Multiplicidad de estudios han demostrado diferencias marginales de eficacia entre los distintos tipos de ISRS, correspondiendo casi la

totalidad de la literatura a esquemas diarios homologados a los usados en trastornos depresivos. El éxito del uso a demanda de estos medicamentos aparece como una atractiva opción a fin de disminuir efectos adversos y costos terapéuticos.

Los resultados de esta experiencia resultan llamativos al comprobarse la mantención del retardo eyaculatorio obtenido en el esquema diario al pasarse a dosis a demanda con diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo.

La paroxetina presenta metabolismo de primer paso hepático mediado por la enzima citocromo P450 2D6. A su vez se comporta como potente inhibidor de esta enzima, por lo que es entendible que luego de dosis repetidas los niveles plasmáticos obtenidos en pacientes sean satisfactorios^{15,16}.

La prolongación del TLE durante la primera y segunda semanas de tratamiento lo sugieren como un efecto agudo del bloqueo de la recaptación de serotonina. No atribuible a cambios psicopatológicos del individuo, en primer término por la ausencia de patología evidente en los individuos estudiados y, en segundo término, a la ausencia de evidencia reportada en cuanto a efecto antidepresivo precoz de la paroxetina, y menos a su uso en demanda.

En esta serie destaca la buena tolerancia a la droga demostrada por los pacientes, ya que no se reportaron trastornos gastrointestinales ni eyaculatorios. Este hecho es probablemente explicable por las bajas dosis usadas en este estudio, en comparación a las ocupadas internacionalmente para el tratamiento de la depresión.

En consecuencia, este reporte muestra que el tratamiento de la eyaculación precoz con paroxetina en dosis diaria y en esquema a demanda aparecen como opciones similarmente eficaces.

REFERENCIAS

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4th ed., text revision. Washington, D. C.: American Psychiatric Association, 2000.
2. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *J. Urol* 1998; 159(6):1935-1938.
3. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92(2):111-118.

4. Godpodinoff ML: Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989;15(2):130-134.
5. Althof SE: Evidence based assessment of rapid ejaculation. *Int J Impot Res* 1998;10 Suppl 2:S74-S76;
6. DeVeauugh-Geiss J, Landau P, Katz R: Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 1989; 25(1):36-40.
7. Patterson WM. Fluoxetine induced sexual dysfunction (Letter to the Editor). *J. Clin Psychiat* 1993;54(2):71.
8. Kara H, Aydin S, Agargun MY, Odabas O, Yilmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996;156(5):1631-1632.
9. Crenshaw R.: Treatment of premature ejaculation with fluoxetine. Presentado en American Psychiatric Association Meeting, May 1992.
10. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH: Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Amer J Psychiat* 1994;151:1377-1379.
11. Simons JS, Carey M P. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. *Arch Sex Behav* 2001; 30(2):177-219.
12. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B: An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatr Clin Pract* 1998;2:287-293.
13. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 1981;15:785.
14. Wldinger MD, Berendsen HH, Blok BF. et al. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants induced inhibited ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111.
15. Bloomer JC, Woods FR, Haddock RE, Lennard MS, Tucker GT: The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of paroxetine by human liver microsomes. *Brit J Clin Pharmacol* 1992;33:531.
16. Preskorn SH: Pharmacokinetics of anti-depressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiat, suppl* 1993;54:14.

Dr. P. Rivera Garay
Trizano 150
Temuco (Chile)

(Trabajo recibido el 23 de noviembre 2004)