

Hemihidrato del clorhidrato de paroxetina para eyaculación precoz en la población mexicana: un ensayo clínico, multicéntrico y paralelo, para estudiar la eficacia y seguridad de dosis diaria de 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina en el tratamiento de la eyaculación precoz

Rubio-Aurioles Eusebio,¹ Jaspersen-Gastelum Jorge,² Berber Arturo,³ López Luz María,⁴ Mora-Hernández José.⁴



■ RESUMEN

Introducción: La eyaculación precoz (EP) es común e impacta en la salud y el bienestar. El tratamiento diario con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina es eficaz, pero en la actualidad la información con respecto a la población en México es insuficiente.

Objetivo: Documentar la eficacia y seguridad de dosis diarias de 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina para la EP.

■ ABSTRACT

Introduction: Premature ejaculation (PE) is common with an important impact. Daily treatment with paroxetine hydrochloride hemihydrate is effective, but information on Mexican population is lacking.

Aim: To document the efficacy and safety of daily doses of 15 mg and 20 mg of paroxetine hydrochloride hemihydrate for PE.

Methods: Randomized, double blind, placebo controlled, prospective and parallel trial. Men with PE

1Asociación Mexicana para la Salud Sexual, A. C. (AMSSAC), México, D. F. 2Hospital Star Médica Centro, México, D. F. 3Fundación para el Avance de la Ciencia, México, D. F. 4More Pharma Corporation México, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Eusebio Rubio-Aurioles, Asociación Mexicana para la Salud Sexual, A. C., Tezoquipa 26, Colonia La Joya, Tlalpan, C. P. 14000, México, D. F. Teléfono (5255) 5573-3460, fax (5255) 5513-1065. Correo electrónico: eusebio@amssac.org

Método: Ensayo prospectivo y paralelo, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego. Varones diagnosticados con EP con base en el Manual de Diagnóstico y Estadística para Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR), de por lo menos seis meses de duración, con un tiempo de latencia de eyaculación intravaginal (TLEI) ≤ 3 min (180 s). Se formaron tres grupos: placebo, 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina por 12 semanas.

Principales mediciones de resultados: TLEI; dominios del índice de EP (IEP): control, satisfacción y angustia; dominios de función eréctil y deseo del Índice Internacional de Función Eréctil; eventos adversos.

Resultados: Las mejoras en la media aritmética de TLEI fueron de 98.8 ± 45.1 (84.8- 112.9) (segundos \pm desviación estándar [intervalo de confianza de 95%]) a 160.1 ± 151.8 (109.5-210.8) en el grupo que recibió placebo, de 79.4 ± 35.7 (68.8-90.0) a 277.1 ± 241.0 (200.0-354.2) para el de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y de 80.2 ± 38.1 (68.6-91.8) a 586.6 ± 441.8 (434.8-738.3) para el grupo de 20 mg. Las comparaciones entre los tres grupos al final del tratamiento fueron significativas ($p < 0.001$); ambas terapéuticas activas fueron superiores al placebo: 15 mg ($p = 0.037$) y 20 mg ($p < 0.001$). Estas diferencias también fueron significativas cuando se usó la media geométrica, así como en los sujetos con TLEI ≤ 1 min y TLEI ≤ 2 min. Los dominios de control, satisfacción y angustia del IEP presentaron mejoras estadísticamente superiores al placebo para la dosis de 20 mg y para el control y la satisfacción con la dosis de 15 mg.

Conclusiones: La terapéutica con dosis diaria de 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina durante 12 semanas fue efectiva y segura en el tratamiento de la eyaculación precoz en sujetos masculinos mexicanos.

Palabras clave: hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, eyaculación precoz, México.

using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR) criteria for at least 6 months, with an intravaginal ejaculatory latency time (IELT) ≤ 3 minutes. Three groups were formed: placebo, 15 mg or 20 mg paroxetine hydrochloride hemihydrate for 12 weeks.

Main outcome measures: IELT; Index of PE (IPE) domains: control, satisfaction and distress; Erectile function and desire domains of the International Index of Erectile Function, adverse events.

Results: Arithmetic mean IELT improvements were from 98.8 ± 45.1 (84.8- 112.9) [\pm standard deviation (95% Confidence Interval)] to 160.1 ± 151.8 (109.5-210.8) in the placebo group and from 79.4 ± 35.7 (68.8-90.0) to 277.1 ± 241.0 (200.0-354.2) for 15 mg and from 80.2 ± 38.1 (68.6-91.8) to 586.6 ± 441.8 (434.8-738.3) in the 20 mg group. The comparisons between the three groups at end of treatment were significant ($p < 0.001$); both active treatments were superior to placebo: 15 mg ($p = 0.037$), 20 mg ($p < 0.001$). These differences were also significant when the geometric means were used, as well as with subjects with IELT ≤ 1 min and IELT ≤ 2 min. The control, satisfaction, and distress domains of the IPE reported improvements statistically superior to placebo for the dose of 20 mg, and for control and satisfaction with 15 mg.

Conclusions: Daily paroxetine hydrochloride hemihydrate of 15 mg and 20 mg, was effective and safe for treating premature ejaculation in Mexican males.

Key words: paroxetine hydrochloride hemihydrate, premature ejaculation, Mexico.



■ INTRODUCCIÓN

La eyaculación precoz es una disfunción sexual frecuente con un impacto importante en muchos hombres. Los estimados de prevalencia de la eyaculación precoz varían, pero el acuerdo común es que la prevalencia de todos los tipos de eyaculación precoz se encuentra entre 20% y 25% de la población masculina.¹⁻³ Algunos informes documentan que el impacto de la eyaculación precoz puede ser muy importante en los varones y la pareja.⁴⁻⁵

El tratamiento de la eyaculación precoz ha incluido técnicas psico-conductuales, anestésicos y medidas para reducir la sensibilidad, como el uso de condones. En fechas recientes la administración de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) ha probado ser eficaz.

El hemihidrato del clorhidrato de paroxetina se ha estudiado para el tratamiento de la eyaculación precoz. Waldinger y colaboradores⁶ publicaron una revisión sistemática con meta-análisis de varios estudios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina;⁷⁻¹⁵ los autores concluyeron que, con tratamiento diario, la eficacia general de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, clomipramina, esertralina y fluoxetina era comparable, pero con hemihidrato de clorhidrato de paroxetina se obtuvo la demora de eyaculación más prolongada.

Aunque en algunos estudios se analiza el tratamiento a demanda,¹⁶⁻¹⁸ los resultados no permiten alcanzar conclusiones claras. Actualmente, un informe que comparó el tratamiento a demanda con el diario encontró que 77.8% prefirió el hemihidrato del clorhidrato de paroxetina diaria y 22.2% continuar con la terapia a demanda.¹⁹

Recientemente se publicó un informe sobre la eficacia de una dosis diaria de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y la administración a demanda²⁰ con base en la medición del TLEI, el cual incluyó a 20 mexicanos con eyaculación precoz; se observaron mejoras significativas con ambos regímenes: el de dosis diaria y el de dosis a demanda. No obstante, el informe es muy breve y comprendió a un número limitado de pacientes (10 en cada grupo).

■ OBJETIVOS

Documentar aún más la eficacia y seguridad de dosis diarias de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina en el tratamiento de la eyaculación precoz en sujetos mexicanos. Además, investigar el efecto de un régimen de dosis diaria de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, una posología aún no reportada en la bibliografía.

■ MÉTODOS

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Los participantes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: varones de 20 a 70 años de edad; relación estable con una pareja femenina e intención de continuar con la misma mientras durara el estudio; diagnóstico de eyaculación precoz con base en los criterios establecidos en el Manual de Diagnóstico y Estadística para Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR),²¹ durante al menos seis meses antes de la inclusión; TLEI \leq 3 min en por lo menos 75% de un mínimo de tres relaciones sexuales.

El tiempo transcurrido entre estas relaciones debía ser de al menos 18 horas durante la fase de selección, con el acuerdo de evitar el embarazo o una cirugía planeada durante el estudio. Las participantes femeninas no debían quedar embarazadas en el momento de la inclusión y las parejas, tanto hombre como mujer, debían convenir ser partícipes y comprometerse con firmar la forma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Cualquier condición médica o quirúrgica que pudiera relacionarse con el inicio de la eyaculación precoz para EP secundaria; antecedente de infarto al miocardio o derrame cerebral en los últimos seis meses, o trastorno hemorrágico; hepatitis B o C, infección por VIH; cirugía para implante de pene en cualquier momento; abuso de alcohol o drogas en los últimos dos años o cualquier alteración médica o psiquiátrica que pudiera interferir con los procedimientos y evaluaciones del estudio; diabetes sin control, hipotensión (definida como presión arterial sistólica/diastólica < 90/50 mmHg), hipertensión descontrolada; diagnóstico de disfunción eréctil o una calificación ≤ 21 en el dominio de función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF)²² al momento de la inclusión. Otros criterios de exclusión fueron: tratamiento con un medicamento de investigación durante el último mes o cinco veces la vida media del medicamento; uso de medicamentos que pudieran mejorar el efecto del hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, inclusive ISRS (se estableció un periodo de 60 días de lavado para estos medicamentos); intolerancia conocida a los ISRS; deseo sexual hipoaditivo no causado por la EP; disfunción sexual en la pareja femenina que pudiera interferir con la participación y cualquier otra condición clínica significativa susceptible de interferir con los procedimientos del estudio. También se excluyó a los empleados de los sitios de la investigación y los parientes de los investigadores.

Adicionalmente se instruyó a los sujetos para que continuaran usando su método anticonceptivo y que evitaran cambios en los tipos o naturaleza durante la realización del estudio. También se les pidió que evitaran el empleo de cualquier

otra forma de tratamiento para la EP, entre ellas terapias psico-conductuales. El alcohol se limitó a dos bebidas por día.

El estudio se condujo según los lineamientos de las mejores prácticas clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional para Armonización (ICH) y de acuerdo con la legislación mexicana. Los Comités de Ética e Investigación (IRB) locales y las autoridades sanitarias aprobaron el protocolo de investigación en cada uno de los sitios en los que se reclutó a los participantes. Todos los participantes y sus parejas femeninas firmaron el consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio.

MEDICAMENTO DEL ESTUDIO

El patrocinador del estudio preparó el medicamento y el placebo. Se proporcionaron tabletas idénticas que contenían placebo o los regímenes de dosis alternativas de 15 mg o 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico de grupo, prospectivo y en paralelo, controlado por placebo, aleatorizado y doble ciego realizado en dos sitios en la Ciudad de México: la Asociación Mexicana para la Salud Sexual, A. C. y el Hospital Star Médica Centro.

El estudio tuvo tres fases: selección y medidas de línea base, tratamiento y discontinuación. La fase de selección y medidas basales duró dos semanas; mientras, los participantes debían tener al menos tres relaciones sexuales e informar el resultado en su diario del paciente. Una vez que todos los criterios de inclusión y exclusión se cumplieron, la aleatorización se realizó en la segunda visita, en la cual se asignó de manera aleatoria simple a los pacientes a uno de los tres grupos: placebo, 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina o 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, en todos los casos como administración diaria. Los participantes

recibieron el tratamiento durante seis semanas iniciales y regresaron para la tercera visita, en la que se revisaron los diarios, se registró la información del TLEI y respondieron los cuestionarios del Índice de Eyaculación Precoz (IEP) e IIEF; además se investigó y registró algún evento adverso que hubieran tenido. Los participantes recibieron una segunda dotación del mismo tratamiento, según se distribuyó en forma aleatoria antes, y lo tomaron durante seis semanas adicionales. Regresaron para la cuarta visita, en la que se midieron de nuevo todas las variables. Recibieron después un paquete de discontinuación con cuatro dosis a tomar en intervalos de 48 horas hasta la suspensión. Dos semanas después se les evaluó durante la quinta visita en busca de posibles eventos adversos adicionales.

La medición de las variables principales de punto final, los puntos finales secundarios y las medidas de seguridad se realizaron en la segunda visita que tuvo lugar dos semanas después de la primera, cuando se efectuó la distribución aleatoria; en la tercera visita, que se dio seis semanas después de la distribución aleatoria, y la cuarta visita que ocurrió al cabo de 12 semanas de la distribución aleatoria. Las variables de seguridad y evaluación adicional se determinaron en la quinta visita, dos semanas después de la cuarta.

PRINCIPALES MEDIDAS UTILIZADAS

El punto final primario del estudio fue el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal (TLEI). Esta medida se obtuvo solicitando la cooperación de la pareja femenina para que midiera con un cronómetro el tiempo transcurrido entre la penetración y la eyaculación. La información se registró en los diarios de los pacientes, que fueron completados por el sujeto.

Para medir las dimensiones subjetivas, los varones participantes respondieron el Índice de Eyaculación Precoz (IEP),²³ el cual tiene tres dominios: satisfacción sexual, control sobre la eyaculación y angustia respecto a la eyaculación precoz. Cada uno de estos dominios posee

buenas características psicométricas (validez y fiabilidad) y genera una calificación en un intervalo de 0 a 100.

Los dominios de función eréctil y deseo del IIEF²² fueron los usados para evaluar las posibles modificaciones a estos dos aspectos.

Las medidas de seguridad adicionales incluyeron el registro de eventos adversos y una comparación de los valores de laboratorio y electrocardiográficos (línea de base vs. punto final). Se registraron los signos vitales en todas las visitas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la hipótesis de eficacia del estudio (superioridad de los tratamientos con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina sobre placebo para mejorar el TLEI), se compararon las medias de los tres grupos de tratamiento con un análisis de varianza (ANOVA); las posibles diferencias entre el grupo de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y el de placebo y el grupo de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y el de placebo se investigaron con la prueba *post hoc* de Dunnett t3. Para el TLEI se calculó y analizó la media aritmética de las tres últimas relaciones sexuales registradas en los diarios de los pacientes (cuando el periodo entre dos de ellas fuera de al menos 18 horas). Como lo recomienda la bibliografía,²⁴ la media geométrica del TLEI también se calculó y analizó con el mismo método. En todos los casos se aplicó la convención de última observación trasladada al valor final (LOCF).

Para la comparación de los tres dominios del IPE, se investigaron las posibles diferencias entre los tres grupos con la prueba de Kruskal-Wallis. Se usó la prueba U de Mann-Whitney a fin de evaluar las posibles diferencias entre el grupo de placebo y cada uno de los grupos de tratamiento.

Las variables de seguridad se valoraron comparando la frecuencia de eventos adversos e investigando la importancia estadística con pruebas de *Ji cuadrada*. Las variables demográficas se compararon mediante ANOVA y pruebas

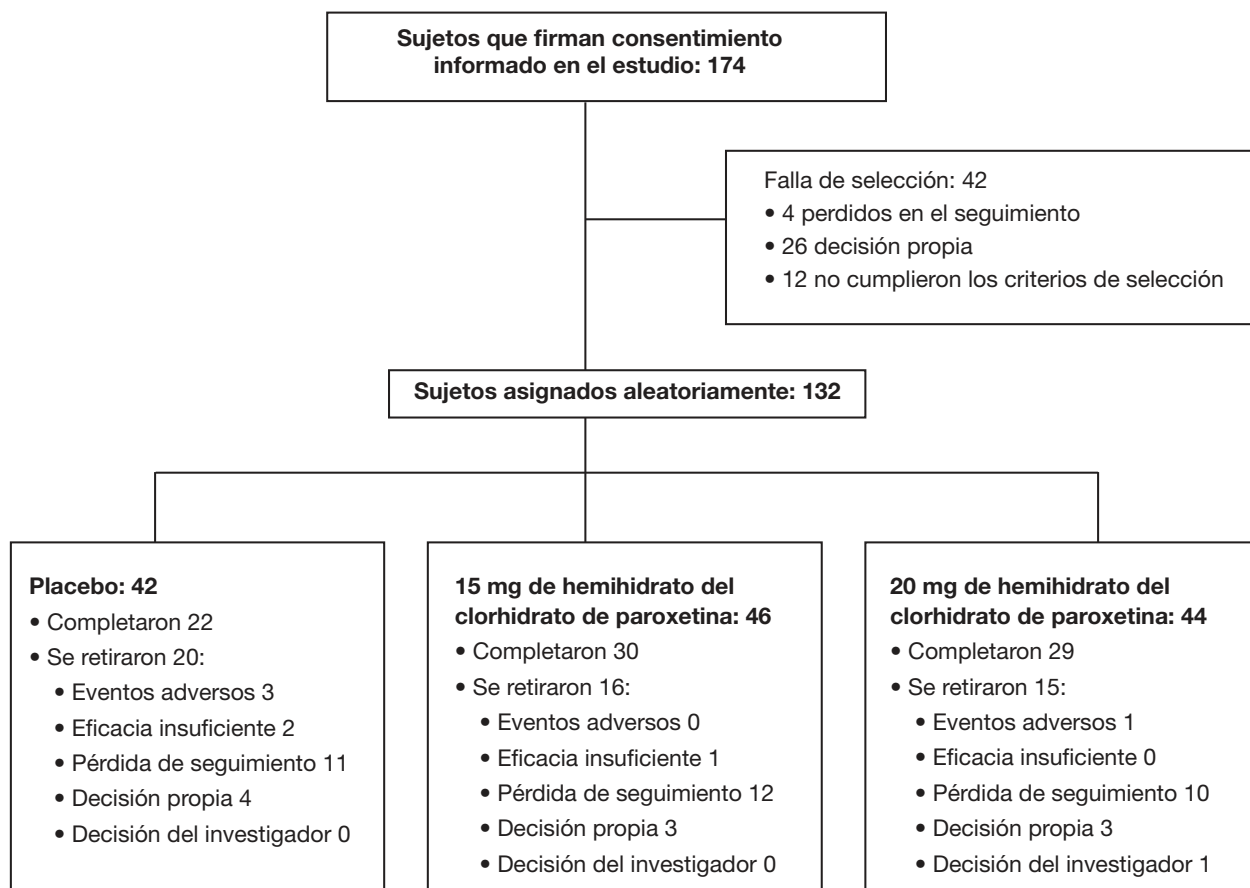


Figura 1. Asignación de los pacientes que ingresaron al estudio.

de Ji cuadrada según fuera adecuado. El análisis estadístico se realizó con el programa SSPS versión 16²⁵ y Epi Info versión 3.3.²⁶

■ RESULTADOS

DISPOSICIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Ingresó un total de 174 sujetos (con sus parejas) en el estudio. De ellos, se asignó a 132 en forma aleatoria a uno de tres grupos: placebo, 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina. La mayoría (26) de los que se clasificaron como falla de escrutinio (42) decidió no continuar con el

estudio antes que se les distribuyera aleatoriamente. La **Figura 1** ilustra el flujo de participantes en las fases del estudio. Cuarenta y cuatro sujetos se asignaron para recibir placebo, 46 a 15 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y 44 a 20 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina.

INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA Y DE LÍNEA BASE

La **Tabla 1** presenta la información demográfica y basal de los individuos aleatorizados. Los tres grupos fueron comparables respecto a peso, altura, frecuencia respiratoria, ritmo cardiaco, presión

Tabla 1. Características demográficas y basales de los participantes.

	Placebo	15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	<i>p</i>
<i>N</i>	42	46	44	
Edad en años (media ± desviación estándar)	37.9 ± 10.2	39.7 ± 9.7	43.8 ± 10.9	< 0.05*
Peso en kilogramos	75.2 ± 10.4	75.0 ± 10.3	80.3 ± 15.7	> 0.05*
Altura en centímetros	169.2 ± 6.6	169.7 ± 6.9	169.1 ± 7.4	> 0.05*
Frecuencia respiratoria en minutos	21.0 ± 2.2	20.4 ± 2.5	20.8 ± 2.4	> 0.05*
Ritmo cardiaco en latidos por minuto	68.4 ± 7.9	68.4 ± 6.4	68.2 ± 7.5	> 0.05*
Presión sanguínea sistólica en mmHg	118.7 ± 12.5	117.2 ± 11.5	123.4 ± 13.9	> 0.05*
Presión sanguínea diastólica en mmHg	76.5 ± 9.3	76.8 ± 8.9	79.9 ± 7.7	> 0.05*
Temperatura °C	36.4 ± 0.3	36.5 ± 0.2	36.4 ± 0.3	> 0.05*
Eyaculación prematura de por vida <i>n</i> (%)	21 (50)	18 (39.1)	24 (54.5)	> 0.05**
Eyaculación prematura adquirida <i>n</i> (%)	21 (50)	28 (60.9)	20 (45.5)	> 0.05**
TLEI basal (media aritmética ± desviación estándar [intervalo de confianza de 95%])	98.8 ± 45.1 37.9 ± 112.9	79.4 ± 35.7 (68.8 - 90.0)	80.2 ± 38.1 (68.6-91.8)	< 0.05*
TLEI basal (media geométrica ± desviación estándar [intervalo de confianza de 95%])	85.7 ± 1.8 (70.9-103.7)	71.2 ± 1.6 (61.5-82)	70.9 ± 1.7 (60.4-83.1)	> 0.05*
Dominio de control del IEP (media ± desviación estándar [intervalo de confianza de 95%])	8.5 ± 11.1 (5.0-12.0)	7.2 ± 12.1 (3.6-10.8)	10.5 ± 10.8 (7.2-13.8)	> 0.05*
Dominio de satisfacción del IEP (media ± desviación estándar [intervalo de confianza de 95%])	20.8 ± 21.6 (14.1-27.6)	17.5 ± 20.0 (11.6-23.5)	20.9 ± 19.6 (14.9-26.9)	> 0.05***
Dominio de angustia del IEP (media ± desviación estándar [intervalo de confianza de 95%])	33.0 ± 22.1 (26.2-39.9)	32.3 ± 24.2 (25.1-39.5)	35.2 ± 20.6 (29.0-41.5)	> 0.05***

Nota: * Después de ANOVA; ** después de *Ji cuadrada*; *** después de la prueba de Kruskal-Wallis.

arterial, temperatura y porcentaje de pacientes con eyaculación precoz de por vida o adquirida. La edad varió entre los distintos grupos: el de placebo tuvo una edad media de 37.9 ± 10.2 ; el de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, 39.7 ± 9.7 , y el de 20 mg, 43.8 ± 10.9 años. Aunque la edad mostró diferencias estadísticas entre los grupos, no se consideró clínicamente relevante porque al parecer este factor no ejerce un impacto importante sobre la eyaculación precoz.²⁷

Respecto a los niveles basales del TLEI, cuando se realizó la comparación con las medias aritméticas, el grupo de placebo mostró un TLEI medio mayor (98.8 s) en comparación con los grupos de 15 mg (79.4) y 20 mg (80.2); esta diferencia fue significativa después de un ANOVA ($p < 0.05$), pero su dirección sólo hizo que la prueba de superioridad fuera más estricta contra el placebo. Sin embargo, cuando se compararon las medias geométricas, la significancia de la diferencia en las medidas basales del TLEI

Tabla 2. Comparaciones del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLEI) en segundos entre los tres grupos de estudio: placebo, 15 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y 20 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina. En todos los casos los valores incluidos son el resultado de las tres últimas relaciones sexuales validas, usando la convención de última observación trasladada al valor final (LOCF).

Parámetro	Placebo	15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	valor <i>p</i> después de ANOVA	valor <i>p</i> después de la prueba <i>post hoc</i> Dunnett t3	
					Placebo vs. 15 mg hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	Placebo vs. 20 mg hemihidrato del clorhidrato de paroxetina
Análisis incluyendo a la población con intención de tratamiento ITT (todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cada grupo)						
<i>N</i>	42	46	44			
Media aritmética ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	160.1 ± 151.8 (109.5-210.8)	277.1 ± 241.0 (200.0-354.2)	586.6 ± 441.8 (434.8-738.3)	< 0.001	0.037	< 0.001
Media geométrica ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	121.4 ± 2.2 (93.4-157.7)	196.4 ± 2.4 (148.8-259.3)	427.6 ± 2.3 (320.0-571.5)	< 0.001	0.038	< 0.001
Análisis incluyendo a pacientes con TLEI ≤ 60 s						
<i>N</i>	6	18	12			
Media geométrica ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	38.4 ± 2.35 (15.63-95.45)	127.1 ± 2.62 (78.64-205.77)	445.05 ± 2.08 (279.08-700.01)	< 0.001	0.048	< 0.001
Análisis incluyendo a pacientes con TLEI ≤ 120 s						
<i>N</i>	26	37	27			
Media geométrica ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	106.8 ± 2.33 (75.85-150.46)	186.5 ± 2.33 (140.58-247.64)	410.67 ± 2.34 (293.27-575.07)	< 0.001	0.038	< 0.001

desapareció. Además, la comparación de las medias basales de los tres dominios del IEP reveló que no hubo diferencias importantes entre los tres grupos en los dominios de control, satisfacción y angustia (**Tabla 1**).

TIEMPO DE LATENCIA DE EYACULACIÓN INTRAVAGINAL (TLEI)

Los participantes (pareja femenina) registraron las medias de TLEI obtenidas en las tres últimas relaciones sexuales y se compararon mediante

ANOVA; las posibles diferencias entre grupos se investigaron después con la prueba *post hoc* Dunnett t3 (**Tabla 2**). Se evidenciaron diferencias significativas cuando se calculó el ANOVA para la diferencia en las medias: 160.1 ± 151.8 s para placebo y 277.1 ± 241.0 s y 586.6 ± 441.8 s para 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina diaria, respectivamente ($F = 19.495$, $p < 0.001$). Las medias de TLEI de los grupos de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina diaria y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina diaria fueron significativamente más largas que para el de placebo al final del tratamiento con la convención LOCF ($p = 0.037$ y $p < 0.001$, en ese orden). Cuando se usaron las medias transformadas de manera logarítmica (a fin de obtener una media geométrica) para los cálculos, las diferencias siguieron siendo significativas para la comparación de ANOVA ($F = 20.811$, $p < 0.001$) y las comparaciones *post hoc* ($p = 0.038$ para el grupo de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y $p < 0.001$ para el de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina).

El estudio incluyó a varios tipos de hombres con problemas de eyaculación precoz y por tal razón se eligió el límite de TLEI de tres minutos (véase Diseño del estudio en la sección Métodos). Sin embargo, se realizaron dos análisis *post hoc* para que los hallazgos fueran comparables con otros estudios: las medias geométricas de TLEI de los pacientes con un TLEI de un minuto o menos, y de los pacientes con dos minutos se compararon usando los mismos criterios que en el análisis de la población con intento de tratamiento (ITT) (**Tabla 2**). Para ambas comparaciones, con el empleo de las medias geométricas se mantuvieron diferencias significativas en el grupo de pacientes que conforman la población ITT del estudio: para los participantes con TLEI de 60 s o menos ($F = 16.639$, $p < 0.001$, para ANOVA, $p = 0.048$ y $p < 0.001$ para el análisis *post hoc* para placebo vs. 15 mg y placebo vs. 20 mg, respectivamente) y para los participantes con TLEI de 120 s o menos ($F = 16.896$, $p < 0.001$, para ANOVA, $p = 0.038$ y $p < 0.001$ para el análisis *post hoc* para placebo vs. 15 mg y placebo vs. 20 mg,

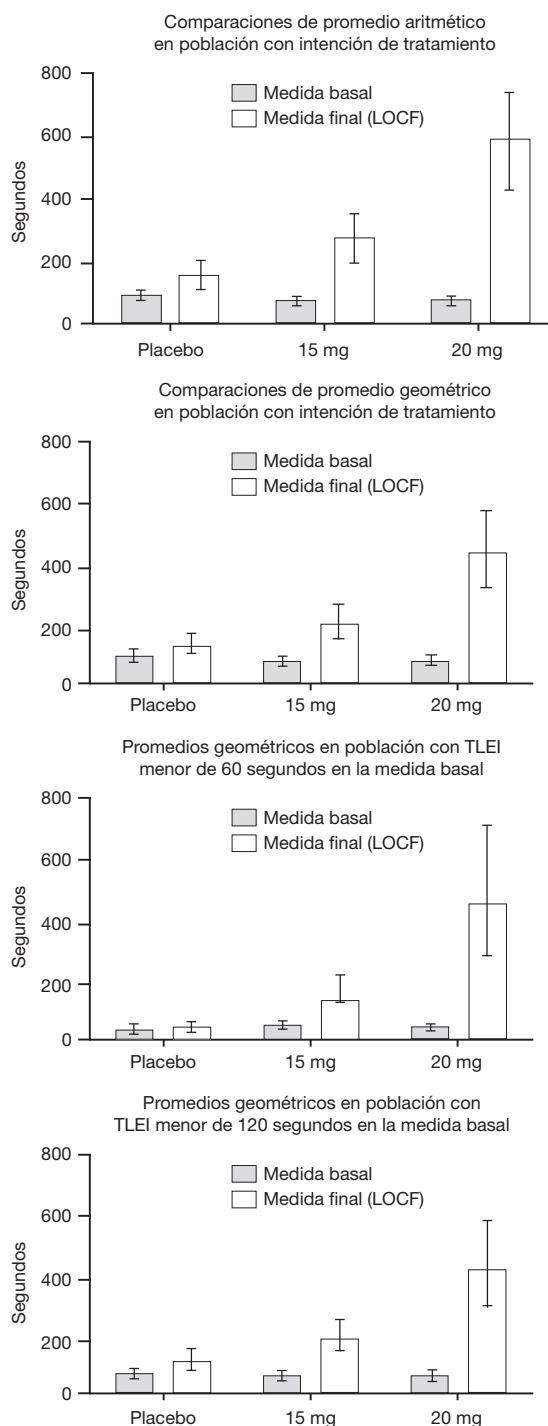


Figura 2. Comparaciones de los promedios aritméticos y geométricos en la población con intención de tratamiento y comparación de promedios geométricos en los participantes con TLEI menor de 60 s y 120 s en los valores basales con los valores al final del tratamiento usando la convención de última observación trasladada al valor final (LOCF). En todas la gráficas se muestran los intervalos de confianza de 95% en las barras.

Tabla 3. Promedio de los dominios sobre el Índice de Eyaculación Precoz, que califica control de la eyaculación, satisfacción con la experiencia sexual y angustia causada por la eyaculación precoz usando la población ITT y la convención LOCF.

Parámetro	Placebo	15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	Prueba de Kruskal-Wallis		Prueba U de Mann-Whitney			
				<i>Ji cuadrada</i>	<i>p</i>	Placebo vs. 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina		Placebo vs. 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	
						<i>U</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Media del dominio de control ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	24.7 ± 23.6 (16.7-32.6)	40.9 ± 29.2 (31.6- 50.3)	63.2 ± 30.0 (53.0-73.3)	25.895	< 0.001	486.0	0.014	214.5	< 0.001
Media del dominio de satisfacción ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	34.7 ± 25.4 (26.1-43.3)	49.5 ± 31.4 (39.5-59.6)	70.0 ± 29.4 (60.0- 79.9)	23.078	< 0.001	517.5	0.035	233.0	< 0.001
Media del dominio de angustia ± desviación estándar (intervalo de confianza de 95%)	42.0 ± 26.1 (33.2-50.8)	52.2 ± 25.5 (44.0-60.3)	68.1 ± 25.8 (59.3-76.8)	15.024	< 0.001	573.0	.118	323.5	< 0.001

respectivamente). Las medias de estas comparaciones se representan en la **Figura 2**, en la que se muestra tanto la comparación de las medias aritméticas de la población ITT como las comparaciones de las medias geométricas para la población ITT para los sujetos con TLEI ≤ 60 s y para aquéllos con TLEI ≤ 120 s.

EXPERIENCIA SUBJETIVA DE LA EYACULACIÓN PRECOZ: CONTROL, SATISFACCIÓN Y ANGUSTIA

Las escalas IEP funcionaron bien en la población del estudio. Una prueba de fiabilidad de las escalas de dominio en línea base reportó un alfa de Cronbach basada en ítems estandarizados de valor de 0.760, 0.858 y 0.858 para los dominios

de control, satisfacción y angustia, lo cual indica una buena consistencia interna del instrumento de medición.

Para comparar las diferencias en los dominios subjetivos, la prueba de Kruskal-Wallis reveló diferencias significativas en las tres calificaciones de dominio cuando la calificación media al final del estudio (usando la convención LOCF) se comparó entre los grupos de placebo, 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina (*Ji cuadrada* = 25.895, *p* < 0.001 para el dominio de control; *Ji cuadrada* = 23.078, *p* < 0.001 para el de satisfacción, y *Ji cuadrada* = 15.024, *p* < 0.001 para el de angustia). Con el objeto de investigar las diferencias entre el grupo de placebo y cada uno de los dos grupos de tratamiento activo, se

realizó la prueba U de Mann-Whitney: el grupo de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina fue superior al de placebo en los dominios de control y de satisfacción ($U = 486.0$, $p = 0.014$, y $U = 517$, $p = 0.035$, respectivamente) y el de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina fue superior al de placebo en los dominios de control, satisfacción y angustia ($U = 214.0$, $p < 0.001$; $U = 233$, $p < 0.001$, y $U = 323.5$, $p < 0.001$, en ese orden). En la **Tabla 3** se presentan estos resultados con algunos parámetros adicionales. La **Figura 3** muestra las comparaciones de las medias para cada dominio, control de eyaculación, satisfacción y sobre la angustia, con la distribución de las calificaciones de cada dominio para los valores basales y finales del tratamiento de cada uno de los tres grupos.

MEDIDAS DE SEGURIDAD: MEDICIONES DE FUNCIÓN ERÉCTIL Y DESEO SEXUAL

Las calificaciones de la función eréctil y los dominios de deseo del IIFE se compararon para cada una de las cuatro visitas del estudio y con el valor de la última observación trasladada al valor final con ANOVA. En todos los casos, las calificaciones obtenidas no fueron diferentes entre los grupos. Esta información se presenta en detalle en la **Tabla 4**.

MEDIDAS DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS

Se registró un total de 202 eventos adversos durante el ensayo. De ellos, 23 participantes del grupo de placebo (54.76%) experimentaron 43, 26 del grupo de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina (56.52%) sufrieron 72 y 29 del grupo de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina (65.90%) tuvieron 87. El riesgo relativo de experimentar un evento adverso en el grupo de 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina fue de 1.032 (intervalo de confianza de 95%: 0.771-1.382, $p > 0.05$ para la comparación contra placebo) y en el de 20 mg

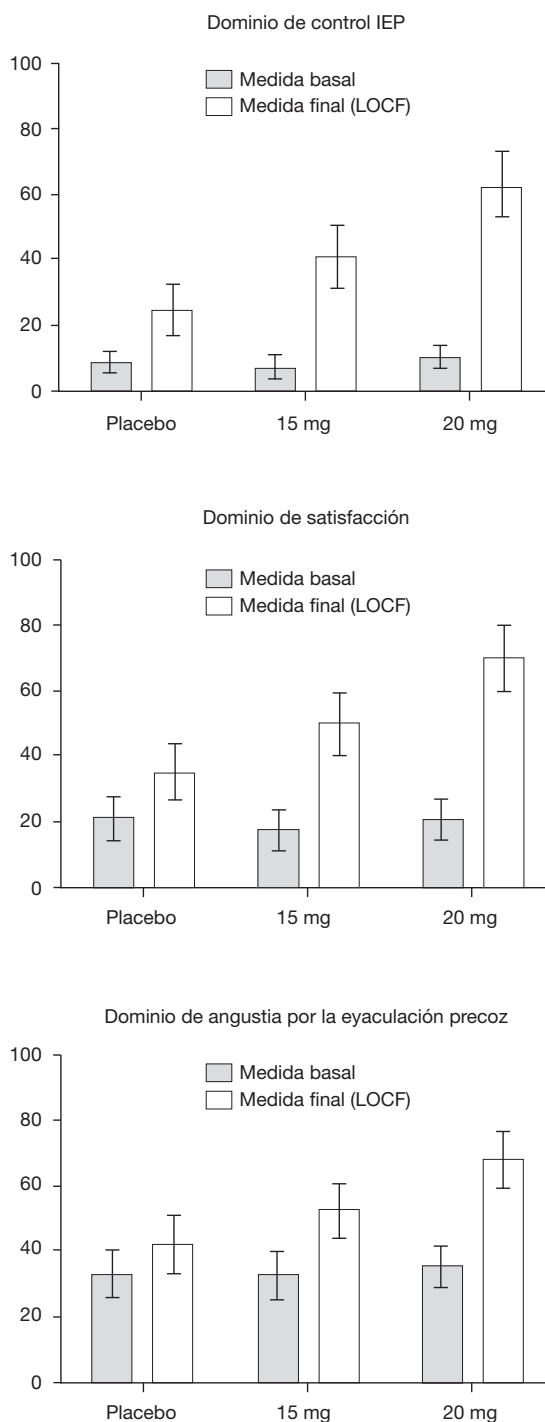


Figura 3. Comparaciones de los promedios basal y al final del tratamiento (aplicando la convención LOCF) de los tres dominios del Índice de Eyaculación Precoz (IEP) por grupo de tratamiento. En todas las gráficas se muestran los intervalos de confianza de 95%.

Tabla 4. Promedios de las calificaciones en los dominios de función eréctil y deseo (media, intervalo de confianza de 95%) del Índice Internacional de Función Eréctil por visita y grupo de tratamiento con valores *p* después de ANOVA.

Visita núm.	Placebo	15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina	<i>p</i>
Dominio de función eréctil				
1	26.0 (24.5-27.5)	26.7 (25.9-27.5)	26.7 (25.8-27.6)	> 0.05
2	27.0 (25.9-28.1)	26.8 (25.7-27.8)	25.9 (24.4-27.4)	> 0.05
3	25.8 (24.2-27.3)	26.2 (24.9-27.4)	25.4 (23.6-27.2)	> 0.05
4	25.3 (23.1-27.6)	25.9 (24.4-27.3)	26.6 (25.2-28.0)	> 0.05
LOCF	25.4 (23.7-27.1)	26.1 (24.9-27.4)	26.8 (25.6-28.0)	> 0.05
Dominio de deseo				
1	7.7 (7.2-8.2)	8.4 (7.9-8.8)	7.7 (7.3-8.2)	> 0.05
2	7.7 (7.3-8.2)	8.3 (7.8-8.7)	7.5 (7.1-7.9)	< 0.05
3	7.0 (6.4-7.7)	7.4 (6.8-8.1)	7.3 (6.8-7.8)	> 0.05
4	7.1 (6.5-7.7)	7.6 (7.0-8.3)	7.6 (7.0-8.1)	> 0.05
LOCF	7.1 (6.6-7.7)	7.6 (7.0-8.2)	7.5 (7.0-8.0)	> 0.05

de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina fue de 1.204 (intervalo de confianza de 95%: 0.936-1.547, $p > 0.05$ para la comparación contra placebo). A pesar de que estos dos cálculos sugieren que el riesgo es distinto entre los dos grupos de tratamiento, esta conclusión no puede establecerse con firmeza porque la variabilidad de la muestra y su tamaño impidieron que se alcanzara la diferencia estadística en la comparación.

La **Tabla 5** lista los eventos adversos registrados durante el estudio; se incluyen todos los que ocurrieron en más de 3% de los participantes de cualquiera de los dos grupos de tratamiento con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina. Si bien se efectuaron comparaciones estadísticas, debe tenerse cuidado porque el tamaño pequeño de la muestra (el poder de medición del estudio se calculó para la variable de eficacia del TLEI) puede producir el error tipo II en estas evaluaciones.

Los eventos adversos que alcanzaron asociación estadísticamente significativa fueron diarrea y boca seca. Otros eventos adversos frecuentes en ambos grupos de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina (presentes en más de 10% de los participantes) fueron: dolor de cabeza, somnolencia, mareo, disfunción eréctil, deseo sexual reducido y náuseas. Sin embargo, la disfunción eréctil y la caída en el deseo sexual se presentaron en 4.76% y 9.52% de los participantes del grupo de placebo.

Sólo cuatro pacientes se retiraron del estudio debido a eventos adversos y tres de ellos eran parte del grupo de placebo: dos reportaron mareo y otro experimentó gastritis atribuida al tratamiento. Un paciente del grupo de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina sufrió acatisia, ansiedad, cefalea, dolor abdominal, mareo, náuseas, temblores y hemorroides, por lo que se le retiró del estudio.

Tabla 5. Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los participantes por grupo de tratamiento*.

	Placebo <i>n</i> = 42		15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina <i>n</i> = 46		20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina <i>n</i> = 44		<i>Ji cuadrada</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Dolor de cabeza	3	7.14%	6	13.04%	9	20.45%	3.25	0.1964
Somnolencia	3	7.14%	6	13.04%	7	15.91%	1.61	0.4478
Mareo	2	4.76%	5	10.87%	8	18.18%	3.53	0.1711
<i>Diarrea</i>	0	0.00%	5	10.87%	4	9.09%	4.62	0.0992
Disfunción eréctil	2	4.76%	4	8.70%	8	18.18%	4.35	0.1134
Deseo sexual disminuido	4	9.52%	4	8.70%	6	13.64%	0.66	0.7206
Nauseas	1	2.38%	4	8.70%	5	11.36%	2.6	0.2721
Gastritis	1	2.38%	4	8.70%	1	2.27%	2.86	0.2393
<i>Boca seca</i>	0	0.00%	4	8.70%	0	0.00%	7.71	0.0211
Cansancio	0	0.00%	3	6.52%	2	4.55%	2.67	0.2636
Dolor en extremidades inferiores	0	0.00%	3	6.52%	2	4.55%	2.67	0.2626
Dolor dental	0	0.00%	1	2.17%	3	6.82%	3.58	0.1673
Dolor en espalda	1	2.38%	1	2.17%	2	4.55%	0.52	0.7715
Infección en el tracto respiratorio superior **	13	30.95%	12	26.09%	9	20.45%	1.24	0.5373

Notas:

* Los eventos adversos con significancia estadística ($p < 0.10$) se indican con cursivas.

** La infección en el tracto respiratorio superior fue un evento adverso frecuente en los tres grupos porque el estudio se realizó durante el invierno, cuando suele producirse un alto número de casos de resfriado común leve a moderado.

En general, los eventos adversos fueron ligeros a moderados y no constituyeron razón para terminar el tratamiento.

■ DISCUSIÓN

Este estudio documenta la eficacia del tratamiento diario con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina entre individuos mexicanos con eyaculación precoz. Los resultados corroboran informes anteriores que indican que la dosis

diaria de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina es efectiva para aumentar el TLEI en individuos con eyaculación precoz.⁶⁻²⁰ La inclusión de resultados de variables subjetivas utilizando una medida validada y la investigación de una dosis que no se había reportado en el pasado (15 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina) son originales del presente estudio.

El TLEI se consideró la variable primaria de eficacia y la determinación del tamaño de la prueba se calculó de modo correspondiente con esta variable.

Es necesario hacer un comentario respecto a la inclusión de hombres con TLEI ≤ 3 minutos. La Sociedad Internacional de Medicina Sexual (ISSM) publicó una nueva definición para la eyaculación precoz de por vida que requiere un TLEI de "cerca" de un minuto para establecer el diagnóstico.²⁸ Sin embargo, aún no se logra un acuerdo en cuanto a la definición de otros tipos de eyaculación precoz (esto es, adquirida, situacional).

Una revisión de los datos publicados de estudios observacionales²⁹⁻³⁰ en la que el diagnóstico de eyaculación precoz se estableció con los criterios estipulados en el DSM-IV-TR revela que con el uso del criterio de un minuto sólo 6.50% a 25.71% de los hombres diagnosticados con EP mediante los criterios de DSM-IV-TR sería incluido; el porcentaje de hombres diagnosticados con EP incluidos variaría entre 37.15% y 52.19% con el límite de 2 min que se ha utilizado en los ensayos clínicos.³¹⁻³³ El porcentaje de hombres con DSM-IV TR diagnosticados con EP se incrementa de 57.80% a 68.29% si se emplea el límite de tres minutos. Las recomendaciones internacionales publicadas para ensayos de eyaculación precoz comprende lo siguiente: *La población del ensayo debe ser representativa de los pacientes con EP y sus parejas, y se define con una serie de criterios de inclusión y exclusión.*³⁴ Ya que entre los objetivos de esta investigación estaba producir información no sólo de los sujetos con eyaculación precoz de por vida, sino también de aquéllos con otros tipos de EP, se tomó la decisión de incluir un criterio que identificara al menos a 57.8% de la población con diagnóstico clínico de eyaculación precoz. Es claro que esta decisión implicó la inclusión no sólo de un tipo de pacientes con eyaculación precoz (esto es, aquéllos con TLEI ≤ 1 minuto, cuya eyaculación precoz probablemente tiene un origen neurobiológico³⁵) sino más bien un intervalo más amplio de individuos que ameritan tratamiento para su eyaculación precoz, la cual causa angustia interpersonal y otras consecuencias negativas personales e interpersonales.

Los resultados del grupo de dosis de 20 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina concordaron con los hallazgos previos en la

bibliografía: el TLEI mostró una media aritmética mejorada de 7.31 veces y la diferencia se encontró como significativa cuando se investigó mediante el uso tanto de las medias aritméticas y geométricas en toda la población del estudio como de las comparaciones de medias geométricas para los participantes con TLEI ≤ 2 minutos y TLEI ≤ 1 minuto. Estos resultados ayudan a responder la pregunta respecto a cómo funcionaría el tratamiento con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina entre los mexicanos en el sentido de que actúa de la misma forma que en otras poblaciones consignadas en la bibliografía.⁶⁻²⁰

De acuerdo con el conocimiento de los autores, las comparaciones de TLEI para el grupo de 15 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina se informan por primera vez. Los participantes que se trataron con esta dosis más baja presentaron una media aritmética mejorada del TLEI en 3.48 veces y esta diferencia se encontró como significativa cuando se investigó con el empleo de medias aritméticas y geométricas en toda la población del estudio, y de las comparaciones de las medias geométricas para los participantes con TLEI ≤ 2 minutos y TLEI ≤ 1 minuto. Si bien un incremento de 3.48 veces en la media aritmética del TLEI es menor que el obtenido con 20 mg diarios de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, corresponde a una media del TLEI de 4.61 minutos, una cifra que se compara muy bien con la media de 2.78 y 3.32 del TLEI reportada con 30 mg y 60 mg de dapoxetina a demanda, respectivamente, en el informe con pacientes norteamericanos de Pryor y colaboradores,³¹ con la media de 3.2 minutos y 3.5 minutos de TLEI obtenida con 30 y 60 mg de dapoxetina a demanda que Buvat y colaboradores³² consignaron en el ensayo internacional que comprendió Europa, Canadá, Sudáfrica y América Latina, y con el informe reciente de 3.9 minutos y 4.2 minutos para regímenes de dosis correspondiente de dapoxetina reportados por McMahon y colaboradores.³³

Con respecto a la experiencia subjetiva de la eyaculación precoz, además del impacto sobre los tratamientos que se investigaron en este estudio usando el IPE,²³ se encontró que

ambas dosis (15 mg y 20 mg diarios) de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina fueron efectivas para mejorar las calificaciones de los dominios de control sobre la eyaculación y satisfacción con la experiencia sexual. La angustia causada por la eyaculación precoz se mejoró de manera significativa con 20 mg diarios y sólo en forma numérica con el régimen de dosis de 15 mg. Se carece de información para concluir qué proporción de la modificación en las calificaciones de los dominios del IEP corresponde a cambios clínicamente significativos, pero la observación de la dirección y cantidad de cambios en las calificaciones de la media de estas escalas, permite concluir que si bien la mejora con 20 mg fue superior en términos numéricos en todos los dominios en comparación con la de 15 mg, la proporción de cambio es muy similar: la calificación media del dominio de control mejoró 468% y 501% con respecto al valor basal para 15 mg y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, respectivamente, y el dominio de satisfacción mejoró 182% y 234% de la línea de base para 15 mg y 20 mg, en ese orden.

El dominio de angustia causada por la eyaculación precoz se modificó menos: 61.6% para 15 mg y 93.4% para 20 mg (ambos incrementos porcentuales de la línea de base). En general las calificaciones para el dominio de angustia fueron altas, lo que indica un bajo nivel de angustia, un hallazgo un tanto intrigante ya que todos los participantes del estudio declararon sentirse angustiados por la alteración que sufrían al momento de la entrevista de selección inicial. El hecho de que las calificaciones de angustia fueran altas puede explicar por qué en este dominio la dosis de 15 mg no alcanzó un resultado estadísticamente significativo. La pregunta de si los participantes del estudio tenían una angustia hasta cierto punto baja o había problemas con la validez de la escala en este grupo de pacientes (esto es, la escala midió la construcción en una forma diferente debido a la variabilidad cultural) no puede contestarse con este estudio, pero es un tema de investigación futura.

En general, puede concluirse que la eficacia del tratamiento diario con 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina se confirmó en este grupo de mexicanos. El estudio también demostró la eficacia de la dosis diaria de 15 mg. El tratamiento diario con 15 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina parece ser una opción terapéutica, ya que no existe información publicada que permita afirmar que todos los pacientes requieren el grado de incremento en el TLEI que se logra con la dosis diaria de 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina. La pregunta más relevante respecto a qué pacientes se tratarán mejor con 15 mg en contraposición con 20 mg queda como un asunto a investigar.

El perfil de seguridad de ambos regímenes de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina diaria resultó comparable al bien conocido perfil de efectos secundarios³⁶ de la sustancia activa. Cabe destacar la conservación de los niveles de función eréctil y deseo sexual según los mide el IIEF, lo cual indica que, como grupo, los individuos con eyaculación precoz pueden tratarse con hemihidrato del clorhidrato de paroxetina con muy bajas posibilidades de presentar efectos sexuales secundarios. Sólo un paciente tuvo que retirarse del estudio debido a eventos adversos: un sujeto del grupo de 20 mg que desarrolló acatisia, ansiedad, dolor de cabeza, dolor abdominal, mareo, náuseas, temblores y hemorroides. La acatisia es un evento adverso molesto y raro, pero conocido, que ocurre con todos los ISRS.³⁷ Una pregunta que no fue posible responder en el presente estudio fue si la reducción de la dosis a 15 mg ofrecería ventajas en el perfil de seguridad. A pesar de que las comparaciones numéricas indican que esto es posible, el tamaño pequeño de la muestra impidió alcanzar tal conclusión en firme. Investigaciones futuras podrían aclarar si, además de ser efectivo, el tratamiento de 15 mg diarios ofrece un mejor perfil de eventos secundarios.

El estudio tuvo algunas limitaciones adicionales que vale la pena considerar. La principal fue el tamaño de la muestra, el cual, como se señaló, impidió lograr un análisis más detallado de las diferencias entre los perfiles de seguridad de los dos tratamientos activos. El estudio se diseñó para medir la eficacia de ambos regímenes terapéuticos, pero el

análisis de otras diferencias debe realizarse con una muestra más grande. Otra limitación consistió en el empleo de distribución aleatoria simple; el ligero desequilibrio en las características de los pacientes de los tres grupos de estudio podría haberse evitado con el uso de un proceso de distribución aleatoria más sofisticado. La exclusión de hombres sin pareja y de hombres con diferentes parejas de otro género que no fueran las mujeres incluidas en el estudio, también causó una limitación porque los resultados no pueden extrapolarse a esas poblaciones.

En conclusión, el tratamiento de la eyaculación precoz con dosis diarias de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina de 15 mg y 20 mg mostró ser efectivo y seguro en el tratamiento de este trastorno médico entre los pacientes varones mexicanos incluidos en este ensayo clínico.

■ RECONOCIMIENTOS

Este estudio fue financiado por More Pharma Corporation México. Los autores agradecen la participación del equipo de investigación de AMSSAC: LTS. Maritza Jiménez-Landa, Dra. Claudia Rampazzo-Bonaldo, Dra. Verónica Delgado-Parra, Dra. Claudia Fouilloix y Dra. Dora María Salas; el equipo de investigación del Hospital Star Médica Centro: Dr. Ramón Salgado-Medina, Dr. Ricardo Magallón-Piña, Dra. Socorro Isunza-González, Dr. Juan Manuel Cavalli-Magenties y Dr. David Estévez-Ancir y a Infinity Research México, que realizó el monitoreo y la captura de datos.

■ DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Rubio-Aurioles es investigador, asesor y conferencista de More Pharma México, Jansen Cilag México, Bayer Schering, Eli Lilly y Boehringer Ingelheim México y asesor de Pfizer México. El Dr. Jaspersen-Gastélum ha sido investigador para Bayer Schering, Janssen Cilag, Ferring, AMGEN y More Pharma. El Dr. Berber ha sido investigador y asesor de More Pharma México, Grünenthal México y Darier México. La Dra. López y el Ing.

Mora-Hernández son empleados y accionistas de More Pharma Corporation.

CLINICAL TRIAL IDENTIFICATION NUMBER:
NCT01024491

REFERENCIAS

1. 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;51:816-824.
2. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006;175:842-848.
3. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T for the GSSAB Investigators' Group. 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.
4. Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological, quality of life and sexual relationship consequences. *J Sex Med* 2008;5:1296-1307.
5. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex & Marital Ther* 2003;29:361-370.
6. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004;16:369-381.
7. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psych* 1994;151(9):1377-1379.
8. Ludovico GM, Corvasce A, Pagliarulo G, Cirillo-Marucco E, Marano A, Pagliarulo A. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *Brit J Urol* 1996;77:881-882.
9. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized, dose-response study. *Brit J Urol* 1997;79:592-595.
10. Giammusso B, Morgia G, Spampinato A, Motta M. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. [Italian] La paroxetina nel trattamento dell'ejaculazione precoce. *Arch Ital Urol Androl* 1997;69:11-13.
11. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman A, Olivier B. Effect of ISRS antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-281.

12. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:293-297.
13. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomised, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-560.
14. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomised, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:467-470.
15. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res* 1999;11:241-245.
16. McMahon C, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind, placebo-controlled, crossover studies. *J Urol* 1999;161:1826-1830.
17. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004;46(4):510-516.
18. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2486-2489.
19. Salonia A, Rocchini L, Sacca A, Pellucchi F, Ferrari M, Del Carro U, Ribotto P, Gallina A, Zanni G, Deho' F, Rigatti P, Montorsi F. Acceptance of and discontinuation rate from paroxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:2868-2877.
20. Zapata-González A, Castillo-Chavira G, Camacho-Trejo VF, Schwartz-Velazco A, Ibáñez JA. Paroxetine use in premature ejaculation: continued versus sporadic treatment. *Rev Mex Urol* 2009;69(2):49-52.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
22. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-244.
23. 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;3:465-475.
24. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Geometric mean IELT and premature ejaculation: Appropriate statistics to avoid overestimation of treatment efficacy. *J Sex Med* 2008;5:492-499.
25. SPSS Statistical Package for the Social Sciences Version 16. SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor Chicago, Illinois 60606.
26. Epi Info. Database and statistics software for public health professionals. Version 3.3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 26/04/2004.
27. Laumann EO, Paik, A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
28. 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 WJG, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Se-graves R. An evidenced-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;5:1590-1606.
29. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman MJ, Jamieson C. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358-367.
30. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E. Premature ejaculation: Results from a Five-Country European Observational Study. *Eur Urol* 2008;53:1048-1057.
31. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WGJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S for the Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:939-947.
32. 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;55:957-968.
33. McMahon C, Kim SW, Park NC, Chang C, Rivas D, Tesfaye F, Rothman M, Aquilina J on behalf of the dapoxetine 3003 study investigators. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: Results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med* 2009, published early online DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01560.x.
34. McMahon CG. Interventional and treatment preference studies – Part I – Defining and selecting the study population. *J Sex Med* 2008;5:1805-1816.
35. Waldinger MD, 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;5:1079-1087.
36. Prescribing information Paxil® brand of paroxetine hydrochloride tablets and oral suspension. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/ogd/rld/20710s8.PDF>. Acceso: junio 23, 2008.
37. Kolisak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Am Pharm Assoc* 2009;49(2):E28-E38.