

## DAPOXETINA

### ► *PRILIGY?* (Janssen Cilag)

#### EYACULACIÓN PRECOZ

La eyaculación precoz o prematura es definida por la *International Society for Sexual Medicine (ISSM)* como una disfunción sexual caracterizada por eyaculación que siempre o casi siempre se produce no más tarde de un minuto tras la penetración vaginal, por la incapacidad de retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales y por las consecuencias personales negativas, tales como angustia, malestar, frustración y/o rechazo de las relaciones sexuales. El tiempo transcurrido desde la penetración vaginal hasta la eyaculación se denomina **tiempo de latencia eyaculatoria vaginal** (*IELT, intravaginal ejaculatory latency time*) y es el parámetro numérico más relevante utilizado para definir el criterio diagnóstico.

En general, la eyaculación prematura tiene un efecto muy negativo sobre la autoconfianza personal y sobre las relaciones de la pareja, aunque existen notables variaciones según el entorno y condición cultural y social del paciente. No son infrecuentes los cuadros de ansiedad y depresión; y todo ello conduce a sentimientos de culpabilidad y vergüenza, motivo por los cuales el paciente frecuentemente es reacio a solicitar ayuda especializada y, en ocasiones, cuando lo hace recurre a ambientes marginales con pocos escrúpulos éticos y nulo rigor científico.

Hay datos contrastados (Hellstrom, 2009) que indican que un 25% de las parejas de los pacientes con eyaculación tienen un grado de satisfacción pobre o muy pobre, mientras que un 50% de los pacientes experimentan una incomodidad personal, con dificultades en las relaciones interpersonales en una tercera parte.

Como se ha indicado, a pesar de la elevada prevalencia de la eyaculación precoz, un porcentaje inferior al 10% de los pacientes que manifiestan tener este problema acude a un médico para intentar solucionarlo.

La eyaculación precoz se suele clasificar en **primaria** y **secundaria** o adquirida. La primera se manifiesta en la primera experiencia sexual y se mantiene como un problema a lo largo de toda la vida, mientras que las formas adquiridas se caracterizan por un inicio gradual o repentino en un momento de la vida, pero tras haber mantenido relaciones sexuales satisfactorias con anterioridad. En las formas secundarias, el tiempo transcurrido entre la penetración y la eyaculación suele ser algo mayor que en las formas primarias de eyaculación precoz.

La eyaculación precoz es considerada globalmente como la disfunción sexual masculina más común, con una prevalencia estimada del 22-38% de los varones adultos; la correspondiente a la forma primaria es de un 2-5%.

La etiología de este cuadro es desconocida y, aunque se han formulado numerosas hipótesis biológicas y psicológicas, ninguna de ellas – ansiedad, hipersensibilidad del pene, disfunción de los receptores serotoninérgicos, etc. – es capaz de explicar por completo el síndrome. Es más, se considera que la ansiedad, la depresión y otros estados emocionales alterados parecen ser más la consecuencia que la causa de la eyaculación precoz. A diferencia de la disfunción eréctil, la eyaculación precoz no está relacionada con la edad del paciente y se ignoran si existen factores de riesgo o facilitadores.

La eyaculación consiste en un proceso bifásico de emisión y expulsión de semen. La emisión implica la secreción de líquido seminal a partir de la próstata y de la vesícula seminal, seguida de la contracción de la musculatura lisa del tracto seminal y la deposición del espermatozoide en la zona posterior de la uretra. Tras ello, el semen es expulsado a través del meato uretral.

Los mecanismos responsables del control de la eyaculación provienen del nivel supraespinal y implican a diferentes neurotransmisores reguladores, especialmente serotonina. En este sentido, se han identificado al menos tres tipos de receptores serotoninérgicos implicados en la eyaculación: 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>1b</sub>, and 5HT<sub>2c</sub>. La activación del receptor 5-HT<sub>1a</sub> parece dar lugar a efecto proeyaculatorio, mientras que los otros dos, 5-HT<sub>1b</sub> and 5-HT<sub>2c</sub>, parecen ser responsables de retrasar la eyaculación. Por ello, se ha sugerido que base fisiopatológica de las alteraciones eyaculatorias podría estar en una alteración de los niveles centrales de serotonina y/o una modificación de la sensibilidad relativa de determinados receptores serotoninérgicos en los centros neuronales moduladores de la eyaculación.

Por lo que se refiere al **tratamiento**, cuando el cuadro de eyaculación precoz crea pocos conflictos personales, el tratamiento suele limitarse a un asesoramiento psicosexual especializado. Sin embargo, es importante que el diagnóstico sea realizado por un especialista médico – urólogo – para descartar la existencia de otras patologías subyacentes – disfunción eréctil, prostatitis, etc. – que pueden condicionar o agravar el problema. Se han utilizado diversas estrategias psicológicas para el tratamiento de las formas adquiridas de eyaculación precoz, como el programa *stop-star* desarrollado por Semans o la técnica *squeeze* de Master y Jonson, o incluso se han empleado prácticas de cuestionable éxito, como la masturbación previa a la relación sexual intravaginal, especialmente por jóvenes.

En términos generales, la tasa de éxito para el enfoque psicológico se sitúa en torno al 50-60%, aunque las mejorías alcanzadas no se mantienen durante mucho tiempo. Es más, un ensayo clínico controlado y cruzado ha confirmado que el tratamiento farmacológico es claramente superior en cuanto a eficacia y persistencia de los efectos a la psicoterapia (Wespes, 2009). De esta manera, especialmente en los cuadros primarios, se recurre directamente al tratamiento farmacológico, aunque sin desechar el asesoramiento psicológico especializado.

No obstante, es preciso indicar que actualmente esta indicación no está reconocida oficialmente para ningún medicamento. Así pues, la utilización extraoficial de ciertos medicamentos ha sido la tónica hasta ahora, lo que ha provocado numerosas situaciones de uso inadecuado con resultados no solo insatisfactorios a nivel clínico, sino también económico; todo ello condicionado por el hecho de que la eyaculación precoz es considerada por muchas personas como una condición “vergonzante” o banal, atendiendo a criterios culturales, morales o religiosos particulares.

Entre los fármacos empleados en eyaculación precoz, la aplicación de **cremas con anestésicos locales** (lidocaína-prilocaina al 5%) 20-30 minutos antes de la penetración vaginal parece incrementar significativamente el tiempo de latencia eyaculatoria (IELT), aunque si se aplica con anterioridad (45 min) el efecto puede ser negativo, al provocar disfunción eréctil debido a la insensibilidad del pene que impide la estimulación sexual. Además, requiere la utilización de un preservativo o condón para evitar que la crema anestésica pueda reducir la sensibilidad vaginal, reduciendo la intensidad o impidiendo el orgasmo de la pareja. Existe evidencia clínica de la utilidad de este tipo de terapia, sin que se hayan descrito efectos adversos significativos.

Atendiendo a la hipótesis serotoninérgica de la etiología de los trastornos eyaculatorios, el grupo de medicamentos más utilizados – sin olvidar que, hasta ahora, es una indicación no autorizada oficialmente – son los **agentes antidepressivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, especialmente paroxetina (20-40 mg/día), sertralina (25-200 mg/día) y fluoxetina (10-60 mg/día).

Este tipo de fármacos incrementan el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (IELT) entre 2,6 y 13,2 veces, en tratamientos continuados, obteniéndose los primeros resultados ya durante los primeros días desde el inicio del tratamiento, aunque son más evidentes al cabo de 1-2 semanas; esto último parece indicar que la utilidad en la eyaculación precoz no es depen-

diente de un efecto clínico antidepresivo. En general, paroxetina parece producir mejores efectos que fluoxetina, clomipramina (un antidepresivo tricíclico) y sertralina.

No obstante, conviene recordar que los ISRS producen efectos adversos relativamente frecuentes, aunque generalmente leves y transitorios (suelen mejorar o desaparecer en 2-3 semanas): fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, diarrea y aumento de sudación.

Sin embargo, la principal limitación para este tipo de medicamentos parece estar en la incidencia de efectos adversos de carácter sexual. Es como resolver un problema a costa de provocar otros. En este sentido, se ha observado una reducción de la libido en un 40-60% de los usuarios de estos fármacos, anorgasmia (30-50%, afectando tanto a hombres como a mujeres) y disfunción eréctil (10-40%). Además, se ha descrito un síndrome característico de supresión brusca del tratamiento con antidepresivos ISRS, que afecta más frecuentemente a aquellos derivados de semivida de eliminación corta. Además, se ha puesto de manifiesto la recurrencia del cuadro de eyaculación precoz en más del 90% tras la finalización del tratamiento.

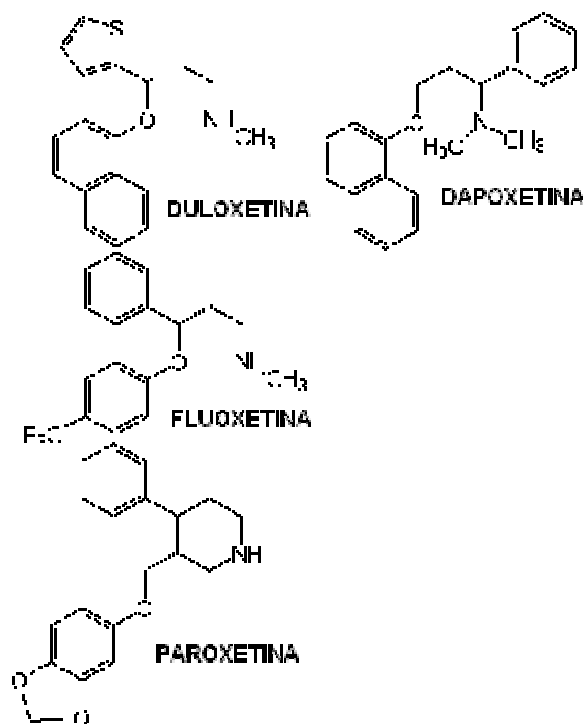
En general, los resultados obtenidos son mejores cuando el tratamiento es continuo que cuando se produce “a demanda” (solo cuando se van a tener relaciones sexuales intravaginales), aunque se ha sugerido que podrían emplearse posologías continuas de bajo nivel, junto con dosis algo más altas en los momentos requeridos.

Por otro lado, se han llevado a cabo estudios con inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), como **sildenafil**. Aunque éste no incrementa significativamente el tiempo de latencia, sí parece mejorar la confianza, la percepción subjetiva de control de la eyaculación y el grado de satisfacción global del paciente, reduciendo la ansiedad y el tiempo requerido para experimentar una segunda erección tras la eyaculación. Hay datos aislados que sugieren que la combinación de sildenafil con antidepresivos ISRS mejora la eficacia de estos últimos en la eyaculación precoz.

Finalmente, se ha descrito la utilización de **tramadol**, cuya actividad sobre la eyaculación podría deberse a efectos antinociceptivos asociados a la estimulación de los receptores  $\mu$  (mu) opioides, modulando la sensibilidad de algunos receptores serotoninérgicos e incluso inhibiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Sea como fuere, algunos datos clínicos parecen haber demostrado que tramadol es capaz de multiplicar por 4-6 veces el tiempo de latencia (IELT) después de dos meses de tratamiento, con una mejora subjetiva – percepción personal – del control de la eyaculación.

## ACCIÓN Y MECANISMO

Dapoxetina es un agente inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (ISRS) autorizado para el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años. Los mecanismos responsables del control de la eyaculación provienen del nivel supraespinal y implican a diferentes neurotransmisores reguladores, especialmente serotonina. En este sentido, se han identificado al menos tres tipos de receptores serotoninérgicos implicados en la eyaculación: 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>1b</sub>, and 5HT<sub>2c</sub>. La activación del receptor 5-HT<sub>1a</sub> parece dar lugar a efecto proeyaculatorio, mientras que los otros dos, 5-HT<sub>1b</sub> and 5-HT<sub>2c</sub>, parecen ser responsables de retrasar la eyaculación. Por ello, se ha sugerido que base fisiopatológica de las alteraciones eyaculatorias podría estar en una alteración de los niveles centrales de serotonina y/o una modificación de la sensibilidad relativa de determinados receptores serotoninérgicos en los centros neuronales moduladores de la eyaculación.



## ASPECTOS MOLECULARES

Dapoxetina está estrechamente relacionada químicamente con duloxetina, fluoxetina, paroxetina y otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Presenta dos estereoisómeros (R y S), aunque solo el S es el farmacológicamente activo.

El fármaco es rápidamente absorbido en el tracto intestinal tras su administración oral, alcanzándose el nivel plasmático máximo al cabo de 1,4-2,0 h, seguido de un paulatino descenso hasta alcanzar un 5% de la  $C_{m\acute{a}x}$  a las 24 h.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de dapoxetina en varones con eyaculación precoz han sido adecuadamente contrastadas mediante varios ensayos clínicos controlados tanto con placebo como con comparadores activos.

Se trata de estudios aleatorizados, de grupos paralelos y doblemente ciegos, realizados sobre un total de más de 6.000 varones adultos heterosexuales, emparejados sexualmente desde hacía al menos 6 meses y monógamos. En la mayor parte de los estudios se exigió un tiempo de latencia eyaculatoria vaginal (IELT, *intravaginal ejaculatory latency time*) no superior a dos minutos.

Como criterios de eficacia se utilizaron varios parámetros el propio IELT, así como el Perfil de Eyaculación Precoz (PEP<sup>1</sup>) y la Impresión Clínica Global de Cambio (CGIC<sup>2</sup>). Como criterios secundarios se midieron aspectos como el perfil de toxicidad comparado de dapoxetina, tanto en lo relativo al comportamiento sexual como a la incidencia de ansiedad<sup>3</sup>, alteraciones del estado de ánimo<sup>4</sup> y síndrome de retirada del tratamiento<sup>5</sup>.

Globalmente, los datos aportados por el análisis conjunto (Pryor, 2006) de dos amplios ensayos clínicos, realizados sobre 2.614 sujetos con eyaculación precoz (2.341 valorables en términos de eficacia), mostraron que dapoxetina produjo tras 12 semanas de tratamiento continuado un incremento significativo sobre el placebo en tiempo de latencia eyaculatoria (IELT) de 1 minuto (dosis de 30 mg) y de 1,5 minutos (dosis de 60 mg), pasando desde un valor basal de 0,9 minutos a 1,75 con placebo (PBO), 2,78 con dapoxetina 30 mg (DAP30) y 3,32 con dapoxetina 60 mg (DAP60). También la diferencia entre las dos dosis de dapoxetina fue estadísticamente significativa.

<sup>1</sup> El PEP (*Premature Ejaculation Profile*) es un instrumento validado que compara cuatro aspectos relacionados con la eyaculación precoz (percepción del control sobre la eyaculación, perturbación personal relacionada con la eyaculación, satisfacción de la relación sexual y dificultades interpersonales relacionadas con la eyaculación), cada uno de los cuales medidos mediante escalas de cinco puntos.

<sup>2</sup> El CGIC (*Clinical Global impresión of Change*) registra la variación experimentada en la condición general del individuo, mediante una escala de siete puntos, que va desde -3 (mucho peor) hasta +3 (mucho mejor).

<sup>3</sup> Utilizando la Escala Hamilton de Ansiedad, HAM-A.

<sup>4</sup> Mediante la *Beck Depression Inventory II*, BDI-II; y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS).

<sup>5</sup> A través del *Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS) checklist*.

En este mismo análisis y basándose en los datos CGIC se alcanzó una variación importante (al menos un aumento de un minuto en el IELT) en el 22%, 47% y 51% de los tratados con placebo, dapoxetina 30 y dapoxetina 60, respectivamente.

En cuanto a los resultados valorados por los propios usuarios, todos los parámetros fueron mejorados de forma significativa, en comparación con la situación basal y con el placebo. En este sentido, los porcentajes de sujetos que expresaron haber obtenido un control “bueno” o muy bueno” sobre la eyaculación fueron del 8,7% (PBO), 23,9% (DAP30) y 30,2% (DAP60) a las 12 semanas. En cuanto al grado de satisfacción de la relación sexual, menos del 21% de los pacientes la consideraban buena o muy buena antes del tratamientos, mientras que al final del mismo los porcentajes de sujetos que hicieron esta valoración fueron del 24,6% (PBO), 38,7% (DAP30) y 46,5% (DAP60). A estos porcentajes hay que añadir los correspondientes a aquellos que consideraron que su condición de eyaculación precoz era “algo mejor”, “mejor” o “mucho mejor” (CGIC), del 26% (PBO), 58% (DAP30) y 67% (DAP60).

Asimismo, la proporción de parejas de los sujetos incluidos en el estudio valoró su grado de satisfacción como moderado, bueno o muy bueno en el 53-58% antes del tratamiento, porcentajes que se mantuvieron tras el tratamiento con placebo, pero aumentaron al 72% (DAP30) y 78% (DAP60).

En otro subanálisis coinjunto de estos dos estudios clínicos (Shabsigh, 2008) se estudió la utilidad de la variable de mejora de dos o más categorías en el control de la eyaculación, examinando la relación de esta variable con el IELT y el grado de satisfacción con las relaciones sexuales. Antes del tratamiento, el 96,8% de los sujetos manifestaban tener un control de la eyaculación escaso o muy escaso, mientras que después del tratamiento un 32% de los sujetos experimentaron mejoras en al menos dos categorías de este parámetro.

En otro estudio aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo realizado en Estados Unidos y Canadá (Kaufman, 2009) sobre 1.238 varones adultos con eyaculación precoz, se les asignó aleatoriamente a un grupo de tratamiento con placebo o dapoxetina 60 mg, utilizado a demanda del paciente durante 9 semanas, seguido de 7 semanas de seguimiento.

Antes del tratamiento solo el 5% de los sujetos consideraban que su condición de eyaculadores precoces no les afectaba poco o nada, porcentaje que cambió al final de las 9 semanas a un 54,3% (DAP60) y 35,3% (PBO). Igualmente, el 43,0% (PBO) y el 40,9% (DAP60) consideraban antes del tratamiento que su condición no representaba ninguna dificultad en las relaciones de pareja, variando al final del tratamiento hasta el 64,2% (PBO) y 76,8% (DAP60). Utilizando una variable compuesta, consistente en un aumento en al menos dos categorías de percepción del control de la eyaculación y la reducción de al menos una categoría en la insatisfacción personal relacionada con la eyaculación, los correspondientes porcentajes de sujetos que alcanzaron este criterio compuesto fueron del 47,6% (DAP60) y 25,9% (PBO).

La percepción sobre el control de la eyaculación fue valorado como bueno o muy bueno por el 0,2% de los sujetos antes del tratamiento y por el 39,7% (DAP60) y 20,4% (PBO) después de las 9 semanas. El grado de satisfacción con las relaciones sexuales fue valorado como bueno o muy bueno por el 9,5% (DAP60) y 7,9% (PBO) antes del tratamiento y por el 54,7% y 34,0%, respectivamente, después del mismo.

En otro estudio (Buvat, 2007) realizado en 22 países de Europa y Sudamérica, a lo largo de 24 semanas de tratamiento, el IELT aumentó desde un valor basal de 0,9 minutos a 1,9 (placebo), 3,2 (dapoxetina 30) y 3,5 (dapoxetina 60), a las 12 semanas, manteniéndose estos valores hasta la semana 24. Por otro lado, los porcentajes de hombres que valoraron que su condición era ligeramente mejor, mejor o mucho mejor fueron del 57,7% (DAP30), 72,4% (DAP60) y 32,0% (PBO) (Buvat, 2008a).

En este mismo estudio internacional, menos del 5% de las mujeres de los sujetos incluidos valoraban como bueno o muy bueno el control de la eyaculación de sus parejas, mientras que al final de las 24 semanas de tratamiento, este porcentaje aumentó a un 25,0% (DAP30), 32,3%

(DAP60) y 14,4% (PBO). De igual manera, la satisfacción con la relación sexual fue valorada como buena o muy buena por menos del 16% de las parejas antes del tratamiento, aumentando a un 33,8% (DAP30), 39,1% (DAP60) y 19,4% (PBO) (Buvat, 2008b).

Otro estudio doblemente ciego y controlado con placebo (Safarinejad, 2008) analizó la eficacia de dapoxetina a dosis fija (30 mg/12 h) o placebo en 212 sujetos con eyaculación precoz, durante 12 semanas. Al final del mismo, los sujetos tratados con dapoxetina incrementaron 2,9 veces el IELT medio, frente a 1,4 veces con placebo. Por otro lado, el número medio de relaciones sexuales aumentó de 1,14-1,16 a 2,2 (DAP60) y 1,4 (PBO). Tres meses después de finalizado el tratamiento, los valores de IELT eran 1,4 (DAP60) y 1,3 (PBO) veces los basales.

Otro estudio doblemente ciego y controlado con placebo (Safarinejad, 2006) comparó la administración de dosis fijas de dapoxetina (60 mg/día, DAP60), paroxetina (20 mg/día, PAR20) y placebo (PBO) en 340 pacientes con eyaculación precoz durante un periodo de 12 semanas. Al final del mismo, el periodo medio de latencia eyaculatoria (IELT) aumentó desde 31-38 segundos a 179 (DAP60), 370 (PAR20) y 55 (PBO). Por otro lado, los valores del grado de satisfacción de las relaciones sexuales utilizando el *International Index of Erectile Function (IIEF)* aumento desde 10-11 hasta 14 (DAP60), 17 (PAR20) y 12 (PBO), mientras que la frecuencia semanal media de relaciones sexuales pasó de 1,3-1,4 a 2,2 (DAP60), 2,5 (PAR20) y 1,4 (PBO).

El perfil de seguridad presenta evidentes similitudes con otros fármacos antidepresivos de tipo ISRS, si bien con algunas particularidades. Los efectos adversos más frecuentemente reportados con dapoxetina en los ensayos clínicos controlados consisten en náusea (11% DAP30, 21% DAP60), diarrea, cefalea, mareos (5,8% DAP30, 11% DAP60) y somnolencia, generalmente de carácter leve y transitorio. En el ensayo multinacional (Buvat, 2007), las frecuencias descritas de eventos adversos fueron del 38,4% (PBO), 56,2% (DAP30) y 68,1% (DAP60), aunque la correspondiente a eventos adversos graves fue inferior al 5% con dapoxetina y 1% con placebo. En general, menos de un 10% de los sujetos suspendieron el tratamiento por motivos de efectos adversos, fundamentalmente náusea (<4%).

Una minoría de pacientes tratados con dapoxetina (0,06% DAP30, 0,23% DAP60) experimentaron un síncope o pérdida del conocimiento. La mayoría de estos casos descritos en los ensayos clínicos controlados tuvieron un origen vasovagal, no relacionado con el tratamiento.

Aunque, en mayor o menor grado, todos los antidepresivos de tipo ISRS se han asociado a un síndrome de retirada<sup>6</sup> tras la supresión repentina de tratamientos crónicos, alguno de los estudios clínicos controlados utilizando dosis de 60 mg de dapoxetina, tanto en forma fija como a demanda, no mostró indicios de síndrome de abstinencia tras dos meses de tratamiento, en relación al placebo.

## ASPECTOS INNOVADORES

Dapoxetina es un agente inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (ISRS) autorizado para el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años. Los mecanismos responsables del control de la eyaculación provienen del nivel supraespinal y implican a diferentes neurotransmisores reguladores, especialmente serotonina. En este sentido, se han identificado al menos tres tipos de receptores serotoninérgicos implicados en la eyaculación: 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>1b</sub>, and 5HT<sub>2c</sub>. La activación del receptor 5-HT<sub>1a</sub> parece dar lugar a efecto proeyaculatorio, mientras que los otros dos, 5-HT<sub>1b</sub> and 5-HT<sub>2c</sub>, parecen ser responsables de retrasar la eyaculación.

Dapoxetina está estrechamente relacionada químicamente con duloxetina, fluoxetina, paroxetina y otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El fármaco

---

<sup>6</sup> Caracterizado por disforia, irritabilidad, agitación, mareos, parestesia, ansiedad, cefalea, confusión y/o inestabilidad emocional, entre otros síntomas.

es rápidamente absorbido en el tracto intestinal tras su administración oral, alcanzándose el nivel plasmático máximo al cabo de 1,4-2,0 h, seguido de un paulatino descenso hasta alcanzar un 5% de la  $C_{m\acute{a}x}$  a las 24 h.

Los datos procedentes de varios amplios estudios clínicos controlados muestran un efecto estadísticamente superior al placebo en varios parámetros. Los resultados moderadamente satisfactorios van desde el incremento del periodo de latencia eyaculatoria intravaginal (IELT) hasta el grado de satisfacción sexual tanto para el sujeto como para la pareja, pasando por la mejora de la insatisfacción personal y del control de la eyaculación. No obstante, el tratamiento no parece producir efectos a largo plazo, ya que tras su suspensión, la condición eyaculatoria vuelve a su estado previo al tratamiento.

Mientras que su superioridad sobre placebo es manifiesta, no ocurre lo mismo con otros anti-depresivos de tipo ISRS, especialmente con paroxetina. En efecto, la utilización en dosis fijas de ambos productos, incluso con la dosis más elevada de dapoxetina (60 mg/día) muestra una significativa superioridad de paroxetina (20 mg/día), tanto en términos de IELT como de satisfacción sexual y frecuencia de relaciones sexuales, y con una similar tolerabilidad. Bien es cierto, que no se dispone de estudios comparativos en dosificación bajo demanda.

El perfil de seguridad presenta evidentes similitudes con otros fármacos antidepresivos de tipo ISRS, si bien con algunas particularidades. Los efectos adversos más frecuentemente reportados con dapoxetina en los ensayos clínicos controlados consisten en náusea, diarrea, cefalea, mareos y somnolencia, generalmente de carácter leve y transitorio. En general, menos de un 10% de los sujetos suspendieron el tratamiento por motivos de efectos adversos, fundamentalmente náusea (<4%). En cualquier caso, la incidencia

El perfil de seguridad presenta obvias similitudes con el de otros antidepresivos de tipo ISRS, aunque también tiene algunas peculiaridades, derivadas de su eliminación relativamente rápida. En este sentido, los estudios clínicos controlados utilizando dosis de 60 mg de dapoxetina, tanto en forma fija como a demanda, no han mostrado un síndrome de abstinencia tras tratamientos de hasta dos meses. Se ha citado la aparición esporádica (0,06-0,23%) de síncope, aunque posiblemente no esté relacionado directamente con el tratamiento.

La eyaculación precoz es una disfunción sexual que tiene un efecto muy negativo sobre la autoconfianza personal y sobre las relaciones de la pareja. No son infrecuentes los cuadros de ansiedad y depresión; y todo ello conduce a sentimientos de culpabilidad y vergüenza, motivo por los cuales el paciente frecuentemente es reacio a solicitar ayuda especializada y, en ocasiones, cuando lo hace recurre a ambientes marginales con pocos escrúpulos éticos y nulo rigor científico.

Un 25% de las parejas de los pacientes con eyaculación tienen un grado de satisfacción escaso o muy escaso, mientras que un 50% de los pacientes experimentan una incomodidad personal, con dificultades en las relaciones interpersonales en una tercera parte. A pesar de ello, apenas un porcentaje inferior al 10% de los pacientes que padecen este problema acude a un médico para intentar solucionarlo.

La utilización de antidepresivos ISRS en el tratamiento eventual o continuado de la eyaculación precoz es relativamente antigua, a pesar de lo cual hasta ahora no se había autorizado en España – ni en la mayoría de los países desarrollados – esta indicación. Tal utilización se fundamenta en la potencial responsabilidad de la serotonina en el control de la eyaculación, a través de varios mecanismos, no bien conocidos. La multiplicidad de receptores serotoninérgicos y la utilización crónica de agentes ISRS podrían conducir a la activación de autorreceptores y a la pérdida de la sensibilidad de uno o varios tipos de receptores, amén de la incidencia de efectos adversos y de un síndrome de abstinencia tras su supresión brusca.

Dapoxetine parece soslayar, al menos en parte, estas limitaciones al ser un fármaco de acción relativamente rápida – al menos, en comparación con otros ISRS – y no utilizarse en dosis fijas crónicas, sino a demanda del propio paciente.

En resumen, un medicamento moderadamente eficaz y seguro en eyaculación precoz, que es habitualmente tratada *off-label* con fármacos antidepresivos ISRS – algunos, como paroxetina, con mejores resultados a dosis fijas que dapoxetina – y que parece inaugurar oficialmente una nueva etapa de una condición infravalorada clínicamente y sujeta a fuertes condicionantes sociales e ideológicos.

## COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Dapoxetina
DDD <sup>7</sup>	30 mg (oral)
Coste DDD	11,67 €

## VALORACIÓN

DAPOXETINA	
▶ PRILIGY (Janssen Cilag)	
Grupo Terapéutico (ATC): B04BX. TERAPIA GENITOURINARIA. Otros preparados urológicos.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL:</b> <b>INNOVACIÓN MODERADA.</b> <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	??
<b>Novedad clínica:</b> Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar. <i>Supone la consolidación de una nueva vía terapéutica, con amplia evidencia clínica disponible.</i>	?

## BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Priligy. Ficha técnica. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70874&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Efficacy and safety of dapoxetine for premature ejaculation (PE): results from a placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel-group study in 22 countries. *Urology*. 2007; 70(3): 15.
- Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Patient-reported treatment benefit of dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE) in 22 countries. *J Sex Med*. 2008; 5(suppl 1): 30.
- Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Improvement in sexual functioning of female partners of men with premature ejaculation (PE) treated with dapoxetine (DPX). *Eur Urol Suppl*. 2008; 7(3): 186.
- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int*. 2008; 102(6): 668-75.
- Hellstrom WJG. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5: 37-46.
- Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int*. 2009; 103(5): 651-8.
- Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised-controlled trials. *Lancet*. 2006; 368(9539): 929-37.
- Safarinejad MR. Safety and efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(6): 1259-65.
- Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(5): 243-52.
- Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, Bull SA, Tesfaye F, Rothman M. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int*. 2008; 102(7): 824-8.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007; 67(4): 547-68.
- Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Vardi Y. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation.

<sup>7</sup> Dosis Diaria Definida, según la OMS.

[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Pocket/Male\\_Sexual\\_Dysf.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Pocket/Male_Sexual_Dysf.pdf) (23 de junio de 2009).



CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS