

Contribución Original

Olayo-Lortia Jesús,¹
Ferreira-Nuño Armando¹,
Morales-Otal Adriana¹

¹Laboratorio de Neurohistología y Conducta, Área de Neurociencias, Departamento de Biología de la Reproducción; Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa D.F., México

La arena de selección múltiple de pareja: Un modelo innovador para el estudio de la eyaculación rápida en la rata

The multiple partner choice arena: An innovative model for studying rapid ejaculation in rats

Resumen

Introducción: La eyaculación precoz en el humano es una de las disfunciones sexuales más comunes en la población mundial, el conocimiento de la neurobiología de esta disfunción a través de modelos animales es importante debido a que con estos modelos se pueden proponer mejores opciones terapéuticas como tratamiento para tratar esta disfunción. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un modelo innovador, la Arena de Selección Múltiple de Pareja (ASMP), en la cual se ha demostrado que las ratas macho en este modelo animal eyaculan más rápido, de tal forma que esta arena podría ser útil para evaluar diferentes fármacos que puedan retrasar la eyaculación precoz en el humano.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue demostrar que la administración la respuesta de Dapoxetina retrasa la eyaculación rápida de ratas macho, cuando son evaluadas en la ASMP.

Métodos: Se realizaron dos pruebas de conducta sexual masculina en la Arena de Selección Múltiple de Pareja (ASMP) a dos grupos de ratas que fueron tratadas con el Vehículo y con 30 mg / kg de Dapoxetina respectivamente.

Resultados: Los machos tratados con Dapoxetina, aumentaron significativamente el número de montas y número de intromisiones que requieren para eyacular, así mismo la latencia de intromisión y de eyaculación cuando se compara con el grupo vehículo.

Conclusiones: Los machos que son tratados con Dapoxetina en la ASMP dejan de comportarse como eyaculadores rápidos.

Palabras clave.

Dapoxetina, eyaculación Rápida, inhibidores de la recaptura de serotonina, modelo animal.

Abstract

Introduction: Premature ejaculation in humans is one of the most common sexual dysfunctions of global population. The knowledge of the neurobiology of this dysfunction through animal models is important because these models can propose better therapeutic options to treat this dysfunction. Our research group has developed an innovative model, the Multiple Partner Choice Arena, which have shown that male rats ejaculate faster so that this model could be useful in evaluating different drugs.

Objectives: To evaluate the response of our model to the drug currently used in the clinic, dapoxetine, at dose is indicated as a treatment for premature ejaculation in humans.

Methods: Two male sexual behavior tests were performed in the multiple partner choice arena (MPCA) to two groups of rats were treated with vehicle and 30 mg / kg of dapoxetine respectively.

Results: The males rats treated with dapoxetine, significantly increased the number of mounts and number of intrusions that require to ejaculate as well as increased intromission latency and intromission and ejaculation latency in the MPCA.

Conclusion: Males who are treated with dapoxetine at ASMP stop behaving such as rapid ejaculators.

Keywords

Animal model, dapoxetine, rapid ejaculation, selective serotonin reuptake inhibitors.

Correspondencia:

Dr. Jesús Olayo Lortia, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, 09340, México, D.F.
Correo electrónico: jesusolayo@gmail.com

Introducción

La eyaculación precoz en el humano (EP) se define como un patrón persistente, el cual ocurre ante la menor estimulación, antes o en los primeros 2 minutos de haber iniciado la penetración del pene en la vagina, y como síntoma principal que la eyaculación ocurre mucho antes de que el sujeto lo desee. Las personas que tienen este padecimiento también, presentan otros trastornos como ansiedad, estrés y depresión debido al malestar que les genera este trastorno sexual. Los datos de prevalencia de la eyaculación precoz son variables debido a que no todas las personas acuden a consulta médica para tratar esta disfunción, además de que en algunos casos los métodos de diagnóstico son escasos o bien no se conocen. De acuerdo con datos de organizaciones mundiales en salud sexual, uno de cada tres hombres en el mundo ha tenido síntomas de EP en algún momento de su vida. Mientras que uno de cada siete hombres presentan EP durante toda su vida sexual.¹

En México se tiene registrado alrededor de 13 millones de mexicanos que padecen de este trastorno sexual, este dato no es del todo claro debido a que muchos hombres no acuden al médico para tratar su padecimiento; estudios realizados a nivel internacional se ha demostrado que la principal causa por la cual no acuden a tratamiento clínico, es por la falta de educación sexual y la vergüenza que estos hombres tienen por acudir al médico.² Por otro lado, se han postulado diferentes teorías sobre la etiología de la eyaculación precoz (para una revisión más extensa revisar Macmahon y cols. 2013)¹, la teoría biológica demostrada por Waldinger y Olivier; postula que la eyaculación precoz puede ser causada por un desbalance en los niveles de serotonina y en la sensibilidad a los receptores 5HT1A y 5HT2C, esta teoría actualmente ha predominado en la investigación básica para la explicación de esta disfunción.³

La rata es un animal ampliamente utilizado en la investigación básica, debido a que su mantenimiento es económico y requiere de poco

espacio para su crianza y desarrollo. Además, muchos de los procesos fisiológicos que se llevan a cabo en la rata, son similares a los que ocurren en el ser humano. Por ejemplo, la Conducta Sexual Masculina (CSM) de la rata, ha sido uno de los modelos biológicos más empleado en las Neurociencias, ya que a partir de los patrones estereotipados que presentan estas ratas, ha sido posible administrar fármacos y desarrollar opciones terapéuticas para el tratamiento de diferentes disfunciones sexuales.⁴ Las razones por las cuales la rata es utilizada en investigaciones relacionadas con la CSM son diversas, dentro de estas razones es que las intromisiones y el patrón eyaculatorio es claramente discernible, además de que en la rata y en el humano la latencia de eyaculación ocurre en un promedio de 5 minutos a diferencia de otras especies, como en el ratón donde el número de intromisiones y la latencia de eyaculación es variable, además de que la rata tiene en promedio 3 eyaculaciones durante la copula, en 30 min de registro. Lo que permite evaluar el efecto de fármacos que actúen sobre la facilitación o inhibición de varios parámetros de la CSM de la rata y en particular sobre la eyaculación.^{5,6}

Estudios preclínicos que utilizaron a la rata como modelo animal han demostrado el diferente grado de respuesta a fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y en los que se ha obtenido un efecto diferente como con: la fluoxetina, sertralina, paroxetina entre otros dependiendo de la dosis y el esquema del tratamiento.⁷⁻⁹ En otros trabajos científicos, se ha estudiado el efecto de compuestos que facilitan la eyaculación como el 8-OH-DPAT en estos trabajos se ha demostrado que la latencia de intromisión (LI) y latencia de eyaculación se reducen significativamente,¹⁰ de tal modo que el comportamiento de las ratas macho tratadas con 8-OH-DPAT es muy similar al de la eyaculación precoz en el humano.¹¹⁻¹⁴ Sin embargo, en estos modelos se utilizan ratas que eyaculan en promedio 3 veces en un periodo de media hora, siendo este el tiempo que de manera espontánea presentan las ratas sexualmente expertas sin ningún tratamiento. En un estudio realizado por Pattij y colaboradores, clasificaron a una población grande de 246 ratas

con base en la cantidad de eyaculaciones que presentaban en 30 minutos, siendo las ratas que eyaculaban 4 o 5 veces durante este tiempo, las que fueron clasificadas como eyaculadores rápidos. Sin embargo, este sector de la población solo representaba el 10% del total de machos evaluados,⁶ esto demuestra que en los estudios de investigación básica no es muy frecuente tener una población de ratas macho eyaculadoras rápidas.

En nuestro laboratorio de investigación desarrollamos una Arena de Selección Múltiple

de Pareja (ASMP), en este modelo innovador hemos demostrado que la rata macho eyacula más rápidamente y requieren de menos intromisiones para eyacular a la hembra cuando la rata es evaluada en este modelo animal.^{15,16} De tal forma y con base a los antecedentes antes planteados nos propusimos el siguiente objetivo evaluar si en la ASMP las ratas macho dejan de comportarse como eyaculadores rápidos utilizando el fármaco que actualmente se utiliza en la clínica como tratamiento de la eyaculación precoz en el humano, el ISRS, la Dapoxetina.

Métodos

Almacenamiento y mantenimiento de los animales
Se utilizaron ratas macho adultas (de 470 ± 70 g de peso) y ratas hembras de la cepa Wistar (de 200 ± 50 g de peso), provenientes del Bioterio de la UAM-Iztapalapa, fueron colocadas en cajas de plexiglas (40 cm x 30 cm x 40 cm, 5 ratas por caja), en un cuarto con temperatura controlada a 24 °C, con un fotoperiodo de luz/oscuridad 12/12 h (la luz se encendió a las 8 pm) y alimentadas ad libitum con pellets de Purina Chow Harlan y agua. Todos los experimentos y procedimientos realizados en este estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, de acuerdo con la Guía para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio y con la Norma Oficial Mexicana para el Uso y Cuidado de Animales (NOM-062-ZOO-1999).

Preparación de las hembras estímulo

Veinte ratas hembras estímulo fueron anestesiadas con 0.3 ml de una mezcla de Ketamina /Xilacina (70 mg/ml y 6mg/ml, respectivamente), con el fin de ovariectomizarlas bilateralmente. Después de 2 semanas de recuperación, cada vez que se emplearon las hembras estímulo, estas fueron inyectadas por vía subcutánea con 10 µg de benzoato de estradiol (Sigma Aldrich) y 0.5 mg de progesterona (Sigma Aldrich), 48 y 4 horas respectivamente, antes de cada prueba de conducta sexual, con el fin de inducir la receptividad

en las hembras. Antes de realizar cada prueba, se seleccionaron como hembras estímulo, aquellas que presentaron un cociente de lordosis (CL = número de lordosis/ 10 montas del macho) del 90%.

Selección de machos sexualmente expertos

Las ratas macho empleadas en este estudio, fueron evaluadas con hembras estímulo en cuatro pruebas de CSM en una Arena Típica (AT) la cual consiste en un redondel de acrílico de plexiglás cerrado de 50 cm de diámetro x 40 cm de alto. Las pruebas para seleccionar a los machos sexualmente expertos se llevaron a cabo cada 3 días, en presencia de ratas hembras estímulo tratadas con hormonas, con la finalidad de seleccionar a 14 machos sexualmente expertos, que eyacularan por lo menos en dos ocasiones en el cuarto registro.

La Arena de Selección Múltiple de Pareja (ASMP)

La ASMP consiste de 4 redondeles de acrílico de 50 cm de diámetro x 40 cm de alto dispuestos de manera circular. Cada uno de estos redondeles tiene en su base una compuerta de 3 cm de ancho por 4 cm de alto, por donde solamente puede atravesar una rata hembra debido a que tiene un menor tamaño corporal que la rata macho. En cada uno de estos redondeles se coloca a una

rata macho sexualmente experto (SE), el cual en el último registro en la AT tuvo 2 eyaculaciones en 30 minutos; mientras que en el centro de la arena se introduce a una rata hembra receptiva. Esta condición se dispuso con el objetivo de que la hembra estímulo (HE) eligiera libremente copular con alguno de los machos dispuestos de los redondeles (1 al 4), además de realizar cópula regulada, entrando y saliendo de los redondeles¹⁷ (Ver figura 1).



Figura 1. Vista superior de la ASMP que consiste en 4 redondeles de acrílico dispuestos de manera circular, en la base de cada redondele hay una puerta por la cual debido a su tamaño solo puede pasar una hembra, en cada uno de los redondeles se coloca a un macho sexualmente experto el cual está confinado a su correspondiente redondele (Con el permiso de Ferreira Nuño y cols.).

Habitación de machos y hembras a la ASMP

Con el objeto de habitar a hembras y machos a la ASMP, se realizaron los siguientes procedimientos: 1) En la primera prueba de habitación, se colocaron a las 20 hembras estímulo por parejas en el área central de la ASMP, sin tratamiento hormonal, y se les dejó explorar los cuatro cilindros vacíos durante 15 minutos a cada pareja. 2) En la siguiente prueba de habitación de quince minutos, a las 20 HE se les administró el tratamiento hormonal, para inducir la receptividad. Posteriormente, se colocaron de manera individual en la zona central de la ASMP, pero con los accesos de los redondeles cerrados,

durante 5 minutos. Antes de introducir a la hembra en el área central, en cada uno de los cuatro cilindros, se colocó a un SE. Al final del periodo de habitación de 5 minutos, se retiró a la HE del área central y se abrieron las puertas de acceso de los redondeles, para permitir que la hembra pudiera seleccionar e interactuar con el macho de su preferencia. El objetivo de esta habitación fue que tanto machos como hembras reconocieran la arena y la asociaran con la actividad sexual; además de demostrar que se genera una competencia de los 4 machos SE por copular con la HE.

Administración del Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina, Dapoxetina

En este estudio se utilizaron a 14 ratas machos y 20 ratas hembras Wistar adultas, mantenidos en condiciones de bioterio. Luego de seleccionar a los 14 machos SE que obtuvieran 2 eyaculaciones en 15 min, estos permanecieron una semana sin tener actividad sexual previo a la realización del experimento. Posteriormente, una hora antes del experimento se dividieron al azar a los 14 machos en dos grupos de 7 machos cada uno. Una vez conformados los grupos, los machos recibieron el siguiente esquema de tratamiento. El grupo Vehículo recibió 5 ml de solución salina por vía oral, mientras que el segundo grupo recibió por vía oral 30 mg/kg de Dapoxetina (Sigma Aldrich) en 5 ml de solución salina. Posteriormente se procedió a evaluar la conducta sexual masculina de los machos SE en la ASMP. Después de la evaluación se dejó a los machos sin actividad sexual durante una semana y en la siguiente semana los esquemas de tratamiento fueron invertidos. De esta forma el primer grupo recibió 30 mg / kg de Dapoxetina y el segundo grupo recibió el vehículo, se realizó el intercambio de los tratamientos con la finalidad de observar si el efecto de la Dapoxetina administrada al segundo grupo en la primera semana, aún tenía efecto sobre la conducta sexual masculina de los machos una semana después.

Pruebas de Conducta Sexual en la Arena de Selección Múltiple de Pareja (ASMP)

Una hora después de la administración del Vehículo y Dapoxetina, se procedió a registrar

la conducta sexual en la ASMP. En cada uno de los redondeles se introdujo a un macho de cada tratamiento, registrando en cada prueba a 2 machos de cada grupo, con los agujeros de acceso cerrados, mientras que en el área central de la arena se colocó una hembra estímulo, durante un periodo de habituación de cinco minutos. Al finalizar la habituación de 5 min se retiró a la HE del área central, posteriormente se abrieron las entradas de acceso que se encuentran en la base. Inmediatamente, se introdujo nuevamente a la HE en el centro de la arena, mientras que en los 4 redondeles permanecían los 4 machos SE; durante esta prueba de CSM, se registraron los siguientes parámetros: Número de Montas (NM) y Número de Intromisiones (NI) que precedieron a la eyaculación de cada macho y se calculó la tasa de aciertos. Además se registraron otros parámetros de la CSM como la Latencia de Monta (LM), Latencia de Intromisión (LI) y Latencia de Eyaculación (LE), que se refiere al tiempo que tarda el macho en montar, intromitir y eyacular por primera vez respectivamente, tomando en cuenta para ello, únicamente el tiempo total que la HE permaneció en el interior del redondel de su preferencia. Después de la primera eyaculación del macho SE, se cerró la puerta del redondel del macho que eyaculó, una vez que la HE abandonó dicho compartimento; esto se realizó con el objeto de que la HE Después de ser eyaculada copulara con los otros 3 machos de la arena. La prueba concluyó hasta que los cuatro machos tuvieran una eyaculación.

Análisis estadístico

Se obtuvo la media de los diferentes parámetros de la conducta sexual obtenidos por los machos de cada tratamiento, posteriormente se compararon mediante la prueba no paramétrica de "U" de Mann Whitney con el software SPSS Versión 21.0, a un nivel de significancia menor de 0.05.

Resultados

En la *Figura 2* se muestran los resultados del efecto que tuvo la administración aguda de Dapoxetina sobre los parámetros de la conducta sexual masculina de la rata macho. Los resultados son expresados en medias $\pm$ Desviación Estándar (D.E), sobre los siguientes parámetros de la conducta sexual masculina de la rata macho: NM, NI, LI, LE. En el caso de la tasa de aciertos, no se observaron diferencias significativas comparadas con el vehículo, en este parámetro y por lo tanto no se muestran los resultados. La administración de Dapoxetina produjo un incremento significativo sobre varios parámetros cuando se compararon con el grupo vehículo, esto expresado en una facilitación de la conducta sexual masculina de la rata macho independientemente de si se administró en la primera o en la segunda prueba.

Cuando se evaluó el NM (*Figura 2A*), la prueba de U de Mann Whitney mostró un aumento significativo ($p < 0.05$) del grupo al que se le administró Dapoxetina en la primera evaluación (medias $\pm$ D.E = 6.4 ± 1.13) en comparación con el grupo vehículo (2.4 ± 0.98). En la segunda evaluación al invertir los tratamientos, también se demostró que los machos que recibieron Dapoxetina en esta evaluación (6.7 ± 1.49) mostraron un aumento significativo ($p < 0.05$) del NM en comparación del grupo al que se les administró el vehículo (2.5 ± 0.98).

Cuando se evaluaron el NI precedentes a la primera eyaculación (*Figura 2 B*) se observó un incremento significativo ($p < 0.01$) en el grupo Dapoxetina en la primer evaluación (7.8 ± 1.46) en comparación con el grupo vehículo (3.5 ± 0.78). En la segunda evaluación, el grupo que recibió el tratamiento con Dapoxetina, incremento significativamente ($p < 0.01$) el NI (8.5 ± 2.2) en comparación con el grupo vehículo (3.1 ± 1.2).

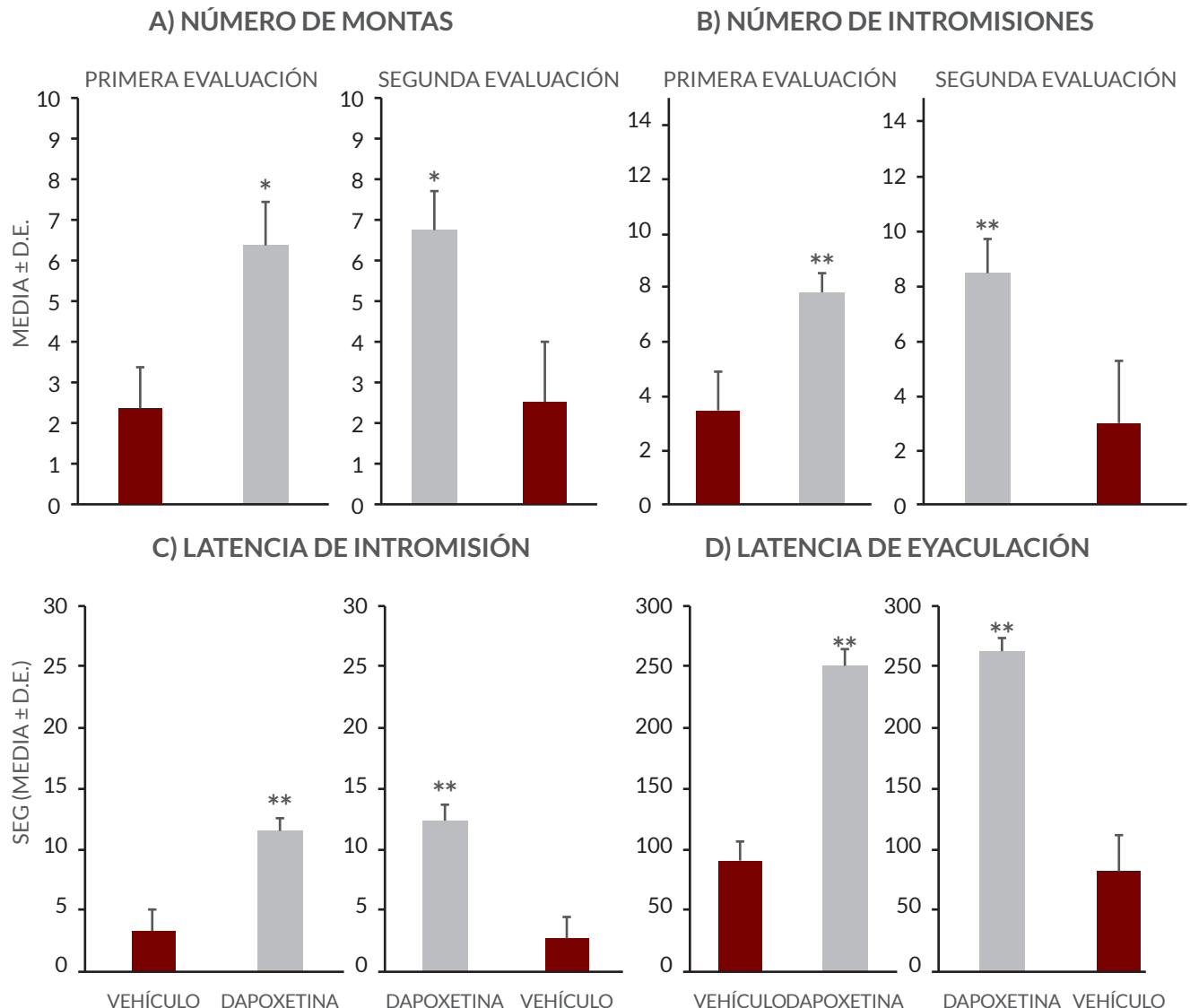
Cuando se evaluó el tiempo que tardaron las ratas macho en realizar las intromisiones (LI), la prueba de U de Mann Whitney mostró (*Figura 2 C*) también, un aumento significativo ($p < 0.01$) de este

parámetro en los machos a los que se les administró Dapoxetina en la primera evaluación (11.7 ± 1.79 seg) en comparación con los machos a los que se les administró el vehículo (3.2 ± 0.75 seg). En la segunda evaluación cuando se invirtieron los tratamientos, observamos el mismo efecto en el que se incrementó significativamente la LI ($p < 0.01$), en el grupo al que se le administró Dapoxetina (12.4 ± 1.71 seg) comparado con el grupo vehículo (2.8 ± 1.21 seg).

En cuanto al tiempo que tardaron en eyacular (LE, *Figura 2 D*) observamos un aumento significativo de este parámetro ($p < 0.01$) en el grupo que fue tratado con Dapoxetina en la primera evaluación (250.2 ± 17.3 seg) en comparación con el grupo

vehículo (90.4 ± 12.1 seg). Además, en la segunda evaluación observamos un aumento significativo de la LE ($p < 0.01$) en el grupo tratado con Dapoxetina (260.14 ± 26.9 seg) en comparación con el grupo que fue tratado con el vehículo en la segunda evaluación (85.2 ± 12.8 seg).

En resumen la administración aguda de Dapoxetina incrementó significativamente los parámetros: NM, NI, LI y LE con excepción de la tasa de aciertos en la ratas machos que fueron evaluados en la ASMP. Cabe resaltar que al analizar el efecto entre los dos grupos de ratas a los que se les administró Dapoxetina en las dos pruebas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Discusión

El objetivo de este estudio fue analizar si la ASMP, es un modelo experimental potencial para probar fármacos que retarden la eyaculación rápida en la rata, evaluando si la administración de Dapoxetina, fármaco que actualmente se emplea en la clínica para el tratamiento de la EP en el hombre,^{18,19} es capaz de retrasar la eyaculación de las ratas macho que son evaluadas en la ASMP.^{15,16} Los registros conductuales realizados en la ASMP demostraron que la Dapoxetina incrementó significativamente los parámetros de latencia de intromisión y de eyaculación, así como el número de montas y de intromisiones que preceden a la eyaculación, obteniendo valores semejantes a los que presentan los machos en la primera serie eyaculatoria cuando son probados en una AT.^{16,17,20,21} De tal manera que hemos podido demostrar que la Dapoxetina actúa en la rata de manera semejante a como lo hace en el hombre.²⁰⁻²³ La Dapoxetina es el primer medicamento que ha sido aprobado específicamente como tratamiento de la eyaculación precoz; es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y que tiene una estructura química muy similar a la de la fluoxetina. En estudios con radioligandos usando cultivos neuronales, demostraron que la Dapoxetina se une a los transportadores de serotonina, norepinefrina y dopamina, teniendo una mayor afinidad por el transportador de recaptura de serotonina por lo cual actúa inhibiendo a este transportador.²⁴ Además en investigaciones donde se ha utilizado tomografía por emisión de positrones en primates se ha demostrado que la Dapoxetina tiene mayor actividad en el córtex cerebral, y en la sustancia gris subcortical.²⁵ Por otro lado, se ha encontrado que la Dapoxetina bloquea canales de potasio, los cuales están involucrados en la liberación del neurotransmisor.^{19,26} Por lo tanto al reducir la recaptura de serotonina por acción de la Dapoxetina, se retrasa la eyaculación, de tal forma que este mecanismo da mayor información sobre la acción terapéutica en esta disfunción sexual.

De acuerdo con Pattij y cols.⁶ en la rata, las áreas cerebrales que están involucradas en la eyaculación son el núcleo de la cama de la estria terminal, la amígdala media, el área preóptica media y el núcleo subparafacicular del tálamo, ya que estas áreas presentaron mayor actividad neuronal comprobado mediante la técnica de C-Fos en las ratas machos que fueron categorizados como machos rápidos. Posteriormente los experimentos de Clément y cols.²⁷ corroboraron los estudios anteriormente descritos con la administración de una sola dosis de 300 mg/kg de Dapoxetina y también observaron la presencia de C-Fos en las áreas cerebrales que participan en la eyaculación.

Se conoce sólo un artículo científico que demuestra el efecto de la Dapoxetina sobre la conducta sexual masculina de ratas macho adultas, realizado en el 2012 por Clément y cols.;²⁷ en nuestro estudio encontramos algunas diferencias. En el estudio de Clément et al. 2012.²⁷ En este estudio evaluaron la conducta sexual masculina a ratas macho a las cuales les administraron una dosis de 300 mg/kg de Dapoxetina tres horas antes de la prueba, estas ratas macho fueron clasificadas previamente como lentas, medias o rápidas, en relación al número de eyaculaciones que obtuvieron en registros de 30 minutos en una arena rectangular estándar. Los resultados demostraron que la Dapoxetina incrementa significativamente la latencia de eyaculación de la primera serie eyaculatoria y disminuye la frecuencia de eyaculación, solamente en las ratas que fueron clasificadas como rápidas. En relación a nuestra investigación y basándonos en los estudios clínicos de McMahon en el 2012,¹⁹ empleamos una dosis 10 veces menor de Dapoxetina (30 mg/kg), la cual fue administrada por vía oral una hora antes del experimento, con la que observamos un incremento significativo en las latencias de intromisión y eyaculación, así como en el número de montas y número de intromisiones que requieren los machos para eyacular. Por otro

lado, debido a que nosotros solamente analizamos la primera serie eyaculatoria, no pudimos observar una reducción en la frecuencia de eyaculación, como fue el caso del estudio de Clément y cols.²⁷ Sin embargo, la dosis de Dapoxetina que nosotros administramos en nuestro estudio, es equivalente a la que se emplea en la clínica como tratamiento de la EP en humanos,¹⁹ esta dosis administrada a ratas macho que se comportan como rápidas en la ASMP, retarda la eyaculación (*Figura 2*) al verse reflejado en un aumento de la LE y es mucho menor a la dosis empleada por Clement y cols.²⁷ posible que estas diferencias significativas encontradas en ambos estudios, se deban, a las dosis empleadas, a los horarios de administración de Dapoxetina (3 h vs. 1 h antes), los tipos de arenas empleadas para la evaluación de la conducta sexual (rectangular vs. ASMP) y a que nosotros empleamos machos sexualmente expertos, que eyacularon por lo menos 2 veces en 15 minutos, mientras que Clément y cols.²⁷ evaluaron a ratas eyaculadores lentos, medios y rápidos, encontrando que la Dapoxetina sólo tiene efecto sobre los eyaculadores rápidos.

Mediante la administración aguda y crónica de ISRS se ha analizado la participación del receptor 5HT_{2C} en la eyaculación de la rata y del humano (Giuliano 2007; Giuliano y cols. 2007)^{28,29} así como las implicaciones que tiene la reducción en la neurotransmisión de la serotonina y/o el mal funcionamiento de sus receptores, en la patofisiología de la EP.³⁰ En este aspecto, se ha propuesto que los ISRS son capaces de retrasar la eyaculación, inhibiendo al transportador de serotonina y a su vez elevando la cantidad de serotonina disponible.²⁹ No obstante, el mecanismo de acción por el cual actúan estos fármacos todavía no está claro debido a la variabilidad de los resultados obtenidos con diferentes ISRS.^{19,22,30-32} Esta variabilidad podría deberse a que en estos estudios se han utilizado diferentes cepas de ratas,

con diferencias en su desempeño y experiencia sexual previa.^{7,33,34} Actualmente, la Dapoxetina es uno de los ISRS más empleado en el tratamiento de la EP, debido a que tiene una vida media muy corta, alcanza su pico máximo en el plasma sanguíneo en poco tiempo (aproximadamente 60 minutos), logrando retrasar la latencia de eyaculación intravaginal, por lo que no requiere de una administración crónica para tener efecto sobre la eyaculación en el caso de los humanos.^{18,19,27-29,32-38}

Por lo tanto en este estudio se demuestra la importancia de la administración oral de Dapoxetina (30 mg/Kg) y la evaluación de la conducta sexual masculina en una arena de selección múltiple de pareja. Encontrando que las ratas macho dejan de comportarse como eyaculadores rápidos en esta arena con el tratamiento de Dapoxetina, por lo que este modelo animal innovador podría ser de gran utilidad y apoyo para probar diversos fármacos que retarden la eyaculación y con estos resultados proponer o contribuir en la comprensión de los mecanismos de acción actualmente conocidos, así como generar opciones terapéuticas más eficaces para esta disfunción sexual, dosis menos tóxicas y en una sola toma, más baratas que las que actualmente se encuentran en el mercado y que se utilizan en la clínica.

Conclusiones

La ASMP es un modelo experimental potencial para el estudio de la eyaculación rápida en la rata de tal forma que pueden ser probados más fármacos que retarden la eyaculación y que puedan ser utilizados en la clínica como tratamiento de la EP en el humano.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Referencias

1. McMahon CG, Jannini E, Waldinger M, Rowland D. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med* 2013; 1: 204-229.
2. Graziottin A, Althof S. What does premature ejaculation mean to the man, the woman, and the couple? *J Sex Med* 2011; (Suppl 4), 304-309.
3. Waldinger M.D, Olivier, B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; (Suppl 6): S27-33.
4. Olivier B, Chan JS, Pattij T, de Jong TR, Oosting RS, Veening JG, Waldinger MD. Psychopharmacology of male rat sexual behavior: modeling human sexual dysfunctions? *Int J Impot Res* 2006; (Suppl 1): S14-23.
5. Hull EM, Dominguez, J. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav* 2007; 1: 45-55.
6. Pattij T, Olivier B, Waldinger, MD. Animal models of ejaculatory behavior. *Curr Pharm Des* 2005; 31: 4069-4077.
7. Mos J, Mollet I, Tolboom JT, Waldinger MD, Olivier B. A comparison of the effects of different serotonin reuptake blockers on sexual behaviour of the male rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 1-2: 123-135.
8. Vega-Matuszyk J, Larsson K, Eriksson E. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sexual motivation in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 2: 527-532.
9. Huelel-Soto ME, Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G. Fluoxetine chronic treatment inhibits male rat sexual behavior by affecting both copulatory behavior and the genital motor pattern of ejaculation. *J Sex Med* 2012; 4: 1015-1026.
10. Morales-Otal A, Ferreira-Nuño A, Velázquez-Moctezuma J. Monoaminergic and cholinergic stimulation of masculine sexual behavior in neonatally demasculinized male rats. *Pharmacol Res* 2002; 1: 61-66.
11. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P, et al Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 5: 785-792.
12. Hillegaart V, Ahlenius S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol* 1998; 8: 1733-1743.
13. Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 4: 374-382.
14. Fernández-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K. Stimulation of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour. *Eur J Pharmacol* 1992; 2: 121-129.
15. Ferreira-Nuño A, Fernández-Soto C, Olayo-Lortia J, Ramirez-Carretero R, Paredes RG, Velázquez-Moctezuma J, Morales-Otal A. Copulatory pattern of male rats in a multiple partner choice arena. *J Sex Med* 2010; 12: 3845-3856.
16. Olayo-Lortia, J., Ferreira-Nuño A, Velázquez-Moctezuma J, Morales-Otal A. Further definition on the multiple partner choice arena: a potential animal model for the study of premature ejaculation. *J Sex Med* 2014; 10: 2428 – 2438.
17. Ferreira-Nuño A, Morales-Otal A, Paredes, RG, Velázquez-Moctezuma J. Sexual behavior of female rats in a multiple-partner preference test. *Horm Behav* 2005; 3: 290-296.
18. Waldinger MD, Schweitzer DH, Olivier B. Dapoxetine treatment of premature ejaculation. *Lancet* 2006; 9550: 1869-1870.
19. McMahon, CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2012; 4: 233-251
20. Fernández-Guasti A, Rodríguez-Manzo G. Pharmacological and physiological aspects of sexual exhaustion in male rats. *Scand J Psychol* 2003; 44: 257–263
21. Ferreira-Nuño A, Overstreet DH, Morales-Otal A, Velázquez-Moctezuma J. Masculine sexual behavior features in the Flinders sensitive and resistant line rats. *Behav Brain Res* 2002; 128: 113-119
22. McMahon, CG. Dapoxetine for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1741-1752.

23. Feige AM, Pinsky MR, Hellstrom WJ. Dapoxetine for premature ejaculation. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 8: 125-128.
24. Gengo PJ, View M, Giuliano F, McKenna KE, Chester A, Lovenberg T et al. Monoaminergic transporter binding and inhibition profile of dapoxetine, a medication for the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 2005; 4: 239-239.
25. Livni E, Satterlee W, Robey RL, Alt CA, Van Meter EE, Babich JW et al. Synthesis of [¹¹C] dapoxetine. HCl, a serotonin re-uptake inhibitor: biodistribution in rat and preliminary PET imaging in the monkey. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 669-675.
26. Jeong I, Kim S, Yoon S, Hahn S. Block of cloned Kv4.3 potassium channels by dapoxetine. *Neuropharmacology* 2012; 62: 2261-2266.
27. Clément P, Laurin M, Compagnie S, Facchinetti P, Bernabé J, Alexandre L et al. Effect of Dapoxetine on Ejaculatory Performance and Related Brain Neuronal Activity in Rapid Ejaculator Rats. *J Sex Med* 2012; 9: 2562-2573
28. Giuliano F, Bernabé J, Gengo P, Alexandre L, Clément P. Effect of acute dapoxetine administration on the pudendal motoneuron reflex in anesthetized rats: comparison with paroxetine. *J Urol* 2007; 177: 386-389
29. Giuliano F. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007; 67: 1629-1630.
30. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2359-2367.
31. Olivier B, Chan JS, Snoeren EM, Olivier JD, Veening JG, Vinkers CH et al. Differences in sexual behaviour in male and female rodents: role of serotonin. *Curr Top Behav Neurosci* 2011; 8: 15-36.
32. Morales A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment - topical versus systemic. *Can Urol Assoc J* 2012; 5: 380 - 385.
33. Olivier B. Serotonin: A never-ending story. *Eur J Pharmacol*. 2014 doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.031.
34. de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 7: 893-907.
35. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006; 9539: 929-939.
36. 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; 4: 957-967.
37. Porst HH, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, Aquilina JW, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010; 6: 2231-2242.
38. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011; 2: 524-539