

Eyacuación prematura

José Ferran García^a, Ana Puigvert Martínez^a y Rafael Prieto Castro^b

^aUnidad de Andrología. Servicio de Reproducción. Instituto Marqués. Clínica CIMA. Barcelona, España.

^bUnidad de Andrología. Servicio de Urología. Hospital Regional Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

RESUMEN

La eyacuación prematura es considerada la disfunción sexual más frecuente en el varón. Aunque su prevalencia real no es bien conocida, ya que la falta hasta ahora de una definición aceptada unánimemente permite cuestionar los criterios de inclusión y valoración de muchos de los estudios publicados, los análisis con mayor significación estadística la cifran en un 30%. Según los datos del primer Estudio Demográfico Español sobre Eyacuación Precoz (DEEP), dados a conocer en diciembre de 2009, el 43% de los españoles sufre de eyacuación prematura en algún momento de su vida. Ante la necesidad de crear un estándar universal y en respuesta a la diversidad de definiciones existentes, la Sociedad Internacional de Medicina Sexual (ISSM) ha propuesto una nueva definición basada en criterios objetivos. Existen suficientes evidencias para sugerir el origen biogénico de la eyacuación prematura, determinado genéticamente y en relación con la sensibilidad heredada de los receptores centrales de la serotonina. Hasta ahora no se disponía de un fármaco específicamente diseñado para el tratamiento de la eyacuación prematura, por lo que los fármacos utilizados se prescribían *off label*. La aprobación, por las agencias española (AEMPS) y europea (EMA) de Medicamentos, de dapoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina de acción corta, supone un importante avance en el tratamiento de la eyacuación prematura. Este artículo revisa los principales aspectos en relación con la definición, la epidemiología, la etiología, la clasificación y las opciones terapéuticas de la eyacuación prematura.

Palabras clave: Eyacuación prematura. Tratamientos. Dapoxetina. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

ABSTRACT

Premature ejaculation

Premature ejaculation is considered the most common male sexual dysfunction. Although its real prevalence is not well known, due to the current absence of a universal accepted definition which allows questioning the inclusion criteria and assessment of many published studies, the analyses with higher statistical significance report 30%. According to the data of the first Spanish Demographic Study on Premature Ejaculation (DEEP), revealed in December 2009, 43% of Spaniards suffers from premature ejaculation in any moment of his life. Because of the need to create an universal standard in response to the diversity of existent definitions, the International Society of Sexual Medicine (ISSM) has proposed a new definition based on objective criteria. There are evidences enough that suggest the biogenic origin of the premature ejaculation, genetically determined and in relation to the inherited sensitivity of the central serotonin receptors. So far, there was not any specific available drug designed for the treatment of premature ejaculation. Therefore, the most common practice was to prescribe "off label" drugs. The European (EMA) and Spanish (AEMPS) medicaments agencies approved the use of dapoxetine, a short-acting selective serotonin reuptake inhibitor. This is an important advance in the treatment of premature ejaculation. This article reviews the main aspects regarding the definition, epidemiology, etiology, classification and treatment options of premature ejaculation.

Key words: Premature ejaculation. Treatments. Dapoxetine. Selective serotonin reuptake inhibitors.

Correspondencia: Dr.J. Ferran García.
Servicio de Reproducción. Instituto Marqués. Clínica CIMA.
Manel Girona, 33. 08034-Barcelona. España.
Correo electrónico: ferran.garcia@institutomarques.com

INTRODUCCIÓN

La eyaculación prematura (EP) es considerada la disfunción sexual más frecuente en el varón. En la literatura médica el primer caso conocido de esta disfunción eyaculatoria es el publicado por Gross¹ en 1887. Sin embargo, la EP no siempre ha sido considerada una disfunción, verbigracia, en la época victoriana llegó incluso a considerarse como un signo de *la superioridad biológica masculina*. No se tenía en cuenta si la mujer disfrutaba o no de la relación sexual², ya que la única finalidad lícita de ésta era la reproducción. Posteriormente, en 1901, un informe de von Krafft-Ebing hacía referencia a la eyaculación anormalmente rápida pero sin utilizar todavía los términos precoz o prematura³. No fue hasta 1917 cuando Abraham describió el síndrome de eyaculación rápida que denominó *ejaculatio praecox*⁴. En las primeras décadas del siglo XX la EP era vista como una neurosis relacionada con conflictos inconscientes, especialmente en la teoría psicoanalítica, fundamentando su tratamiento en el psicoanálisis. El acercamiento somático urológico se enfocaba principalmente a causas anatómicas locales como la hiperestesia del glande, el frenillo demasiado corto y en cambios en la uretra posterior, especialmente en el *verumontanum*, proponiéndose tratamientos como ungüentos anestésicos, incisión del frenillo o electrocauterización del *verumontanum*. En 1943, el psiquiatra letón Bernard Schapiro defendió que la EP era una perturbación psicosomática causada por la combinación de una constitución hiperansiosa y “un aparato eyaculador inferior con un punto de menor resistencia a la presión emocional”⁵. Schapiro describió dos tipos de EP: tipo A, producida tras años de disfunción eréctil (DE), y tipo B, representada por la presencia de una continuada tendencia a la eyaculación rápida desde el inicio de las relaciones sexuales. Años después se denominaron respectivamente secundaria (adquirida) y primaria (desde siempre)⁶. Posteriormente, hasta principios de 1990, la EP era abordada como un problema psicológico más que fisiológico, por lo que las terapias psicosexuales conductuales fueron consideradas de elección. Aunque la falta de una definición de EP globalmente aceptada suponga una dificultad para el conocimiento de su prevalencia real y permita cuestionar los resultados de determinados estudios, como consecuencia de unos criterios de inclusión inadecuados, el interés por la EP entre los profesionales de la salud no sólo se ha mantenido latente a lo largo del tiempo sino que parece haber aumentado en los últimos años; prueba de ello, son las numerosas publicaciones sobre EP que pueden encontrarse. Una búsqueda reciente en Medline (febrero de 2010) para artículos relacionados con la

EP, desde 1990 hasta el presente, mostró un total de 632 referencias, de las que más de la mitad (368 artículos) corresponden a los últimos 5 años.

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los expertos aceptan que alrededor de un 25-40% de todos los hombres padecen de esta condición en algún momento de su vida⁷.

Una de las investigaciones más amplias y con mayor fuerza estadística es el Estudio Global de Actitudes y Conductas Sexuales (GSSAB), que escrutó en 29 países los datos de participantes entre 40 y 80 años de edad (13.618 hombres y 13.882 mujeres) vía telefónica, cara a cara y con cuestionarios complementarios por correo, sugiere que la prevalencia global de EP es aproximadamente del 30%⁸. Las mayores prevalencias se observaron en el Este y Sureste asiático con un 31 y 30,5% respectivamente, 28,3% en Latinoamérica, 27% en el Este de Europa, para el conjunto de EE.UU., Canadá, Australia y Nueva Zelanda fue del 25%, en el Norte y Sur de Europa del 21 y 22% respectivamente; la prevalencia más baja correspondió a Oriente Medio con el 12,4%. Se ha especulado sobre si la baja prevalencia hallada en Oriente Medio podría estar relacionada con una posible disminución de la sensibilidad, por queratinización del glande, secundaria a la circuncisión⁹.

Más recientemente, el *Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA)*, encuesta basada en Internet, evaluó a 12.133 varones entre 18 y 70 años de edad de EE.UU., Alemania e Italia; se encontró una prevalencia del 22,7%¹⁰, siendo significativo el hecho de que solamente el 9% de los encuestados hubiera consultado al médico y que más del 90% manifestaran haber experimentado poca o ninguna mejora tras el tratamiento.

Tampoco está clara la relación con la etnia, aunque existen algunos estudios al respecto, como el del *National Health and Social Life Survey (NHSLs)* de 1992, realizado en 1.410 hombres de EE.UU. entre 18 y 59 años de edad, que encontró una prevalencia de EP del 19% en los caucásicos, 34% en los negros y 27% en los hispanos¹¹. Sin embargo, un estudio más reciente del año 2003, encontró una prevalencia del 16% en los caucásicos, 21% en los negros y 29% en los hispanos; aunque este último estudio se realizó en un grupo etario diferente, hombres entre 40 y 80 años¹². En cuanto a las franjas etarias, algunos autores afirman que la prevalencia de EP no guarda relación con la edad^{12,13}.

En diciembre de 2009, se dieron a conocer los resultados del primer Estudio Demográfico Español so-

bre Eyaculación Precoz (DEEP). Según los datos de este estudio, realizado en 1.000 hombres de entre 18 y 59 años, elaborado por la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) y con la colaboración de Janssen-Cilag, el 43% de los españoles sufre de EP en algún momento de su vida. El 90% de los encuestados identificaron la EP más como la pérdida del control sobre su eyaculación que por la breve duración de la misma. Sólo el 38% de los hombres con EP consideraron que debían consultar al médico.

A pesar de esta disparidad de resultados, la mayoría de los autores consideran que es la disfunción sexual más frecuente en el varón y que está infradiagnosticada e infratratada.

DEFINICIÓN

Se han utilizado diversas definiciones para describir la EP, aunque no existe ninguna que fuera globalmente aceptada. Al principio, las definiciones fueron puramente cualitativas, como la propuesta por Kaplan¹⁴: *La imposibilidad o persistente incompetencia para controlar la eyaculación de tal manera que ésta se presenta antes de lo deseado con la consecuente insatisfacción sexual personal y de la pareja*. Masters y Johnson¹⁵ enfocaron la EP como un problema en el desempeño sexual con repercusión desfavorable sobre la pareja, introduciendo otra variable del problema. Por esta razón, en su definición mencionan que se trata de una disfunción en la que *en un 50% o más de las relaciones la compañera no logra el orgasmo*. Sin embargo, este parámetro no resulta aceptable si tomamos en consideración los múltiples factores que pueden intervenir en la disfunción orgásmica femenina. Para la mayoría de los investigadores, las distintas definiciones existentes resultan poco satisfactorias, ya que se basan en apreciaciones subjetivas y no definen un punto de corte objetivo que pueda usarse fácilmente en los estudios. Surge por tanto, la necesidad de definir la EP desde un punto de vista cuantitativo, con la finalidad de que los estudios basados en la evidencia tengan un punto de referencia más concreto que permita elaborar protocolos viables y uniformes para la investigación, ya que con el solo empleo de términos cualitativos los parámetros son difíciles de comparar, lo que da lugar a resultados dispares. Algunos autores propusieron como base para el diagnóstico *el número mínimo de movimientos pélvicos o empujes*, considerando menos de 8-15 empujes como el criterio para definir la EP^{16,17}. Sin embargo, esta propuesta tuvo escaso éxito, ya que el ritmo cronológico de los empujes varía en cada individuo y en cada coito. En 1994, con el

fin de buscar una medida objetiva de evaluación, Walddinger et al¹⁸ introducen el concepto de “*tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal*” (TLEI), definido como el tiempo entre la penetración y la eyaculación. Un estudio realizado en 110 EP, llegó a la conclusión de que en el 90% de los coitos los EP tienen un TLEI inferior a 1 minuto¹⁹. Los estudios prospectivos llevados a cabo para estudiar la distribución del TLEI en la población general, mediante la medición con cronómetro en tiempo real durante los coitos (*stopwatch*), mostraron que el TLEI tiene una distribución sesgada hacia la derecha, con una mediana de 5,4 min, sin que exista ninguna medida objetiva para poder establecer la normalidad. El percentil 0,5 correspondía a 0,9 min y el 2,5 a 1,3 min. Tomando como base estos resultados, algunos autores han establecido la definición de EP *definida* en <1 min y *probable* en <1,5 min²⁰. Un estudio más reciente, en el que el cronómetro fue sustituido por un temporizador oculto, para evitar las interferencias en la naturalidad y espontaneidad de la relación sexual, mostró resultados similares con una mediana de 6 minutos²¹. Aunque el TLEI sólo cubre un parámetro de la EP, ignorando otros como *la falta de control sobre la eyaculación* y el *malestar experimentado por uno o ambos compañeros*, fue bien acogido por la comunidad científica, ya que proporcionó una herramienta objetiva de evaluación de la eficacia de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas²².

Generalmente se ha aceptado, aunque no ha sido incluido en la mayoría de las guías de práctica clínica, que los hombres con un TLEI inferior a 1 minuto tienen una EP *definida*. De entre las diversas definiciones existentes, la propuesta por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su décima revisión (ICD-10) es la única que establece un punto de corte al describir la EP como *la incapacidad para retardar la eyaculación suficientemente para disfrutar de las relaciones sexuales, que se manifiesta porque la eyaculación ocurre antes o muy poco después del inicio de la cópula (si se requiere un límite de tiempo: antes de o dentro de 15 seg desde el inicio de la cópula) o porque la eyaculación ocurre en ausencia de erección suficiente para hacer la cópula posible*²³. Se excluyen de esta definición los casos en los que la EP se atribuye a: a) alcohol, sustancias de abuso y/o medicamentos; b) contexto sexual que ha conducido a elevados niveles de excitación por la novedad de pareja o situación; y c) baja frecuencia de actividad sexual. No se hace ninguna referencia cronológica en el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.TR) que la define como: *La persistente o recurrente presentación de la eyaculación y el orgasmo con mínima estimulación an-*

tes, durante o inmediatamente después de la penetración y antes de que la persona lo desee, causando un marcado malestar o dificultad interpersonal²⁴. Tampoco en la definición de la Guía Clínica de la Asociación Urológica Americana (*The American Urological Association (AUA) Guideline*), que la describe como la eyaculación que ocurre más pronto de lo deseado, o antes de o poco después de la penetración, causando angustia a uno o a ambos compañeros²⁵.

Idealmente, la definición de EP debería reflejar tres puntos básicos: a) el TLEI, b) la falta de control sobre la eyaculación y c) la insatisfacción sexual²⁶. En 2007, ante la necesidad de crear un estándar universal y en respuesta a la diversidad de definiciones existentes, la Sociedad Internacional de Medicina Sexual (ISSM) creó un comité *ad hoc*, formado por 21 expertos internacionales de reconocido prestigio, para elaborar una nueva definición de EP: *la eyaculación prematura es una disfunción sexual masculina caracterizada por que la eyaculación ocurre siempre o casi siempre antes de o en aproximadamente un minuto después de la penetración vaginal; y la incapacidad de retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales; y consecuencias personales negativas, tales como malestar, incomodidad, angustia, frustración y/o evitación de la intimidad sexual*^{27,28}. Esta definición está limitada a la EP desde siempre y a la penetración intravaginal. El comité de la ISSM concluye que los datos objetivos son insuficientes para proponer una definición de la EP adquirida, así como de otras actividades sexuales o con personas de orientación homosexual. De acuerdo con esta nueva definición, podría cuestionarse la veracidad de los resultados de algunos estudios previos realizados con criterios de inclusión inadecuados.

FISIOLOGÍA DE LA EYACULACIÓN

La eyaculación es un reflejo mediado principalmente por el sistema nervioso simpático, en el que están involucrados receptores y áreas sensoriales, vías aferentes, áreas sensoriales y centros motores cerebrales, centros motores espinales y vías eferentes. La vía aferente conduce los estímulos captados por los receptores sensoriales penianos (corpúsculos de Krause-Finger) dependientes del nervio dorsal y por las terminaciones sensoriales genitales o extragenitales, transmitiéndolos por fibras aferentes del nervio pudiendo hasta S4 y a los ganglios simpáticos del plexo hipogástrico a nivel de D10-L2.

La información sensorial se integra principalmente en tres centros cerebrales. Dos a nivel del hipotálamo: el área medial preóptica (MPOA) y el núcleo paraventricular (PVN), que envían proyecciones al núcleo

serotoninérgico paragigantocelular (nPGi) en el tallo cerebral. El tercero, la sustancia gris periacueductal (PGA), se localiza en el mesencéfalo²⁹. El reflejo eyaculatorio está controlado fundamentalmente por una compleja interacción entre centros neuronales serotoninérgicos y dopaminérgicos, con la participación secundaria de neuronas colinérgicas, adrenérgicas, nitrérgicas, oxitocinérgicas, galaninérgicas y GABAérgicas³⁰.

La integración de los estímulos sensoriales en los centros cerebrales incrementa la liberación de dopamina en la MPOA. Las vías descendentes serotoninérgicas del nPGi producen una inhibición tónica de la eyaculación a través del núcleo motor lumbosacro de la médula, de manera que el nPGi actúa como pivote central en el control de la eyaculación³¹. La desinhibición del nPGi por la MPOA facilita la eyaculación. Se han caracterizado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, siendo los subtipos D1 y D2 los implicados en la función sexual. Niveles bajos de dopamina estimularían los receptores D1, facilitando la erección (mediante estimulación parasimpática) e inhibiendo la eyaculación (por inhibición de la actividad simpática). El incremento de los niveles de dopamina estimularía los receptores D2, inhibiendo la erección y facilitando la eyaculación³².

En cuanto a la serotonina (5HT), si bien sus mecanismos de acción no son conocidos con exactitud, se han descubierto 16 receptores³³, siendo los 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C} los moduladores más importantes de la función eyaculatoria junto con el transportador de la serotonina (5HTT), proteína transportadora específica localizada en la membrana celular que facilita la recaptación de serotonina en la sinapsis. La activación de los receptores 5-HT_{1A} aceleran la eyaculación, mientras que la activación de los 5-HT_{2C} la retrasan^{19,34}. El bloqueo del 5HTT produce el incremento de los niveles de 5HT lo que ocasiona una desensibilización del receptor 5-HT_{1A}, retrasando la eyaculación.

La vía eferente de la eyaculación está formada por el simpático en la fase de emisión y el somático en la fase de eyaculación propiamente dicha. En la fase de emisión el estímulo es transmitido hacia los ganglios simpáticos medulares a nivel de D10-L2 que constituyen el plexo hipogástrico, alcanzando los órganos terminales a través del nervio hipogástrico produce la contracción de la musculatura lisa de epidídimo, deferente, ampolla, vesículas seminales y próstata e incrementa el volumen de líquido seminal que se introduce en la uretra posterior, lo que da lugar a la sensación de inminencia eyaculatoria. Esta contracción está mediada por fibras adrenérgicas, cuyo principal transmisor es la adrenalina. Al mismo tiempo, también por acción del simpático, se produce la contracción y el cierre del cuello vesical. La fase de eyaculación, pro-

piamente dicha, está facilitada por fibras del parasimpático que procedentes de los segmentos S2-S4 inervan la musculatura lisa del esfínter externo y por fibras somáticas procedentes también de los segmentos sacros, que por medio del nervio pudendo inervan los músculos bulbocavernoso, isquiocavernoso y la musculatura estriada del esfínter externo. Tras el cierre vesical se produce la relajación del esfínter urinario externo, la expulsión del semen por la uretra (acción somática del simpático) y de 6-10 contracciones clónicas de los músculos bulbo e isquiocavernosos de aproximadamente 0,8 segundos de duración cada una de ellas (acción somática).

ETIOLOGÍA

Aunque la etiología de la EP no ha sido aclarada, los intentos por hacerlo han incluido una amplia gama de

teorías biogénicas y psicogénicas (tabla 1). Las teorías psicogénicas incluyen el efecto y condicionamiento de las primeras experiencias sexuales, la ansiedad de desempeño sexual, la frecuencia de la actividad sexual y las teorías evolutivas y psicodinámicas. Se ha sugerido que la ansiedad activaría el sistema nervioso simpático reduciendo el umbral eyaculatorio³⁵⁻³⁹. Sin embargo, para algunos investigadores, la relación de causalidad entre ansiedad y EP es especulativa y contraria a la evidencia empírica⁴⁰.

Las principales teorías biogénicas comprenden la de la hipersensibilidad peneana o del glande, la de la eyaculación hiperexcitable, la de la predisposición genética y la de la sensibilidad de los receptores centrales de serotonina.

Mientras que en la teoría de la hipersensibilidad del glande la parte más afectada sería la vía aferente del reflejo de la eyaculación^{16,41}, en la eyaculación hiperexcitable lo sería la vía eferente⁶. Pero en ambos ca-

TABLA 1. Etiologías propuestas para la eyaculación prematura

Eyaculación prematura primaria	Psicogénicas	Ansiedad	
		Efecto de las primeras experiencias sexuales	
		Frecuencia de la actividad sexual	
		Técnicas de control eyaculatorio	
		Teorías evolutivas	
	Biogénicas	Teorías psicodinámicas	
		Hipersensibilidad peneana o del glande	
		Eyaculación hiperexcitable	
		Predisposición genética	
		Disfunción de los receptores centrales de serotonina	
Eyaculación prematura secundaria	Patología médica	Disfunción eréctil	
		Deseo sexual hipoactivo	
		Prostatitis	
		Uretritis	
		Hipertiroidismo	
		Accidente vascular cerebral	
		Polineuritis (diabetes, alcoholismo, neuropatías, etc.)	
		Esclerosis múltiple	
		Enfermedades cardiovasculares	
	Patología traumatológica	Traumatismos del sistema nervioso simpático (cirugía aneurisma aórtico abdominal)	
		Fractura de pelvis	
		Traumatismo craneal	
	Fármacos	Simpaticomométicos	Bromfeniramina Efedrina Pseudoefedrina Fenilefrina Clorfeniramina Imipramina Fenilpropanolamina Ciproheptadina Pizotifeno Metisergida Granisetron Levodopa Selegilina Bumetadina Betanecol
		Antagonistas serotoninérgicos	
		Agonistas dopaminérgicos	
		Diuréticos de asa	
		Agonistas colinérgicos	

sos, el resultado final sería un reflejo acelerado preestablecido por razones neurológicas reactivas y/o genéticas. Esta afirmación se basa en los resultados de algunos estudios que demuestran la existencia de diferencias en el tiempo de latencia del reflejo bulbocavernoso y de los potenciales evocados somatosensoriales⁴¹, más cortos en los EP que en los no EP. Mediante la determinación de los potenciales evocados simpáticos se evidenció que, en sujetos normales, durante la erección se producía una supresión selectiva de los potenciales simpáticos evocados genitales (que no afectaba a otras regiones del organismo como los potenciales evocados de la palma de la mano). Sin embargo, los pacientes con EP, presentaban una persistencia de la respuesta simpática genital, durante la erección, lo que indica un elevado tono simpático en esta fase⁴². El aumento de la actividad simpática podría ser el reflejo de un incremento de los estímulos corticales sobre el centro medular simpático (D10-L2). En este caso la EP sería debida a que estos pacientes presentarían una mayor respuesta cortical frente a los estímulos sexuales o a la existencia de un aumento de la excitabilidad primaria del centro medular simpático frente a la estimulación cortical (eyacularían con un nivel de estimulación cortical menor). El incremento de estímulos de origen cortical como causa de eyaculación precoz explicaría que el umbral sensorial del nervio dorsal del pene en estos pacientes fuera más bajo que en pacientes normales⁴³. Estos datos sustentarían la existencia de un estado de “hipersensibilidad e hiperexcitabilidad” en el glándulo que condicionaría la falta de control del reflejo eyaculatorio. Sin embargo, algunos estudios que analizan la sensibilidad vibratoria por biotensiometría ofrecen resultados dispares, ya que unos encuentran una percepción acelerada^{41,44} y otros no¹⁶.

Actualmente, la teoría más en boga es la que se refiere a la sensibilidad de los receptores de la serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C} a nivel central³³ y al 5HTT que facilita su recaptación en la sinapsis y que es el blanco de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)⁴⁵. El 5-HT_{1A} es un receptor principalmente presináptico, que al ser estimulado reduce la proporción de disparos a las neuronas 5HT. La administración crónica de los ISRS produce un bloqueo del 5HTT, resultando en un aumento persistente de los niveles de serotonina que ocasiona una desensibilización del receptor 5-HT_{1A}. Estudios en ratas demuestran que la acción de los ISRS se asemeja a la del receptor 5-HT_{2C} y muestran una interacción antagonista entre 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}, de manera que la activación de los receptores 5-HT_{1A} acelera la eyaculación, mientras que la activación de los 5-HT_{2C} la retrasa³⁴. Basándose en estas investigaciones, Waldinger propone

que los hombres con EP tendrían una hipersensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} o una hiposensibilidad de los 5-HT_{2C}^{19,46,47}. Los EP tendrían umbrales bajos en estos receptores por lo que al mínimo estímulo se produciría la eyaculación, mientras que los no EP tendrían umbrales altos y la capacidad de controlar la eyaculación. Además todo ello estaría determinado genéticamente^{47,48}.

La EP estaría asociada a polimorfismos del gen transportador de la serotonina, el gen 5-HTT⁴⁹, (también denominado *SLC6A4* o SERT) que se encuentra en el cromosoma 17q11.1-q12⁵⁰. Un polimorfismo funcional de este gen (5-HTTLPR) tiene dos alelos comunes: uno corto (S) y uno largo (L). El alelo S tiene 44 pares de bases menos que el alelo L⁵¹. La actividad transcripcional del alelo L es dos veces superior a la del alelo S⁵². Los genotipos compuestos por estos alelos se denominan LL, SS, y SL. Se ha demostrado que el alelo S es menos activo y causa menos recaptación de serotonina y un aumento de serotonina en la hendidura sináptica⁵³. En concreto, el alelo S se ha asociado con una reducción de casi el 50% en la expresión de la proteína SERT, vulnerabilidad en los trastornos del estado de ánimo, respuesta inadecuada a los ISRS y efectos secundarios^{54,55}. En los caucásicos, la frecuencia de los genotipos es: 25% SS, 28% LL y 47% SL⁵⁶. En teoría, los hombres con uno o más alelos S para el gen transportador de la serotonina tendrían menor funcionamiento de transporte, lo que conduciría a mayor neurotransmisión serotoninérgica. Por tanto, el genotipo SS tiene una mayor duración del TLEI que el genotipo LL.

En conclusión, existen evidencias que sugieren que la EP primaria es una variable biológica determinada genéticamente, relacionada con la sensibilidad heredada de los receptores centrales de la 5-HT, mientras que la EP adquirida podría tener su origen en elevados niveles de ansiedad sexual, DE, prostatitis, hipertiroidismo o ser secundaria a fármacos (tabla 1). No obstante, hay escasa evidencia empírica para sugerir una causalidad entre la mayoría de estos factores etiológicos y la EP.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EP es habitualmente auto-informado por los pacientes, que perciben por sí mismos la falta de control sobre la eyaculación que redundaría en una mínima satisfacción sexual o insatisfacción con el coito, tanto para ellos como para sus parejas, y que con frecuencia se asocia con sentimientos de vergüenza e inferioridad. La relación sexual pasa de ser una situación gratificante a convertirse en una si-

tuación estresante, que genera niveles de ansiedad cada vez mayores, hasta el punto de que lo que empezó como una disfunción sexual se pueda acabar convirtiendo en una disfunción de pareja. En individuos sin pareja, la situación emocional puede resultar más compleja, ya que la dificultad para mantener una pareja estable les puede llevar a buscar compañeras ocasionales, lo que más que solucionar el problema lo agrava.

El diagnóstico de EP se basará fundamentalmente en la historia sexual, no siendo necesarias habitualmente pruebas de laboratorio o exploraciones neurofisiológicas. La historia sexual permitirá evaluar las características sexuales y psicológicas más importantes: el tiempo que transcurre entre la penetración y la eyaculación, la fecha de inicio, la frecuencia con que se produce, la relación con parejas concretas, la naturaleza y frecuencia de la actividad sexual (juegos preliminares, masturbación, coito, etc.), el impacto de la EP en la relación sexual, en la relación de pareja y factores agravantes. La revisión de la historia sexual ayudará a determinar si la condición es congénita o adquirida. También hay que tener en cuenta su posible asociación con la DE, que algunos autores han cuantificado en un 30%⁵⁷. En este caso los pacientes desarrollan ansiedad de desempeño sexual, apresurándose en el coito creyendo que tienen un límite de tiempo para completarlo, lo que añade más ansiedad a sus relaciones sexuales.

Se deben evaluar las alteraciones neurológicas, endocrinas y el impacto de fármacos, drogas o alcohol sobre la función sexual para ayudar a diferenciar una causa médica. Aunque el *gold standard* para el diagnóstico es la medida del TLEI mediante observación en tiempo real durante los coitos (*stopwatch*), se han desarrollado y validado cuestionarios que pueden ser de utilidad clínica en la evaluación de la EP. El Índice de Eyaculación Precoz es un ejemplo de un cuestionario confiable y válido para la evaluación del control, satisfacción, y angustia relacionada con la eyaculación⁵⁸.

CLASIFICACIÓN

La EP puede clasificarse atendiendo a diversos criterios (tabla 2).

Waldinger y Schweitzer⁵⁹ basándose en el uso apropiado de los criterios para el diagnóstico de EP, como el tiempo de latencia eyaculatoria, la capacidad de control sobre la eyaculación, la frecuencia de aparición o su presentación a lo largo de la vida, proponen una nueva clasificación dividida en cuatro síndromes:

EP desde siempre (primaria)

Caracterizada por:

1. Presentación muy temprana y prácticamente en cada relación sexual.
2. Con cualquier mujer.
3. Desde la primera relación sexual en adelante.
4. En la mayoría de los casos dentro de los 30 segundos (70%), 60 segundos (90%) o entre 1-2 minutos (10%).
5. Permanece así durante la vida (70%) o puede agravarse al envejecer (30%).
6. La capacidad para retardar la eyaculación en el momento de la inminencia eyaculatoria puede estar disminuida o ausente.

EP adquirida (secundaria)

Cuyas molestias cambian con relación a cuál sea el problema somático o psicológico subyacente.

Caracterizada por:

1. La EP se presenta en algún momento de la vida del paciente.
2. La persona por lo general ha tenido experiencias eyaculatorias normales antes de la presentación de las molestias.
3. El comienzo puede ser brusco o gradual.
4. La disfunción puede deberse a:
 - a) Disfunciones urológicas, como disfunción eréctil o prostatitis.
 - b) Disfunción tiroidea.
 - c) Problemas psicológicos o de relación de pareja.
5. La capacidad para retardar la eyaculación en el momento de la inminencia eyaculatoria puede estar disminuida o ausente.

TABLA 2. Clasificación de la eyaculación prematura

Según el inicio

Primaria (desde siempre)

Secundaria (adquirida)

Según el contexto

General (en todas las situaciones y con todas las parejas)

Situacional (en algunas situaciones y no con todas las parejas)

Según la etiología

Biogénica

Psicogénica

Según la intensidad

Ligera: la eyaculación tiene lugar después de la penetración y al sujeto le da tiempo a realizar algunos movimientos o empujes

Moderada: la eyaculación ocurre inmediatamente después de la penetración

Severa: la eyaculación se produce antes de la penetración

Asociada con otra disfunción sexual

Disfunción eréctil

Deseo sexual hipoactivo

EP como una variación natural de la eyaculación

En estos casos los hombres sólo por coincidencia y dependiendo de la situación presentan una EP; no debe ser considerada como un síntoma o manifestación de verdadera patología.

Se caracteriza por:

1. La EP es inconsistente e irregular.
2. La capacidad para retardar la eyaculación en el momento de la inminencia eyaculatoria puede estar disminuida o ausente.
3. Las experiencias de capacidad disminuida para la eyaculación se presentan junto con una eyaculación precoz o normal.

Disfunción parecida a la EP

Se trata de personas que piensan que presentan EP aunque el tiempo de la eyaculación se mantiene en rangos normales, es decir entre 3-6 minutos y aún más prolongado, entre 5-25 minutos. No debe ser considerada un síntoma o manifestación de verdadera patología médica. Su origen puede estar en problemas psicológicos o de relación de pareja.

Se caracteriza por:

1. Percepción subjetiva, consistente o inconsistente de EP durante las relaciones sexuales.
2. Preocupaciones por una supuesta EP o la falta de habilidad para retardar la eyaculación.
3. El tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal está en el rango normal o puede ser incluso de larga duración (esto es, entre 3-25 minutos).
4. La capacidad para retardar la eyaculación en el momento de la inminencia eyaculatoria puede estar disminuida o ausente.
5. La preocupación por la eyaculación no se puede explicar por un desorden mental.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la EP debe ser conseguir una respuesta eyaculatoria satisfactoria, tanto para el paciente como para su pareja, basada en expectativas reales y que permita una realización y un desempeño sexual gratificantes para ambos.

Tratamiento etiológico

En los casos en que la EP pueda estar provocada o favorecida por factores orgánicos, farmacológicos, psicológicos o relacionales, será necesario abordarlos.

Terapia sexual

Algunos pacientes pueden ser reacios a someterse a este tipo de terapias, en la mayoría de ocasiones por razones de tipo cultural, por interpretar que la visita al psicólogo representa un estigma social, ya que muchos lo asocian con reconocer que se padecen graves desórdenes mentales, por reparo a revelar a un desconocido sus problemas más íntimos, por lo que representa de afectación en su autoestima al solicitar la cooperación de la pareja o sencillamente, porque no tienen pareja. Además en la sociedad de la inmediatez en la que vivimos, los pacientes desean una respuesta rápida y no están dispuestos a visitar al terapeuta durante meses. En otras ocasiones ya han realizado terapia conductual sin éxito.

Las intervenciones más utilizadas son las cognitivo-conductuales, tanto en procedimientos individuales como de pareja, entre las que destacan:

Estrategias individuales

1. *Entrenamiento en relajación fisiológica*: mediante distintos métodos de relajación el paciente debe aprender a relajarse concentrándose en sus sensaciones físicas.
2. *Ejercicios de Kegel*: persigue que el varón aprenda a relajar sus músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso durante la excitación sexual, lo que facilita un notable efecto inhibitorio sobre la eyaculación. De forma similar a como se emplea en las mujeres la contracción del músculo pubococcígeo, en el tratamiento de las fases iniciales de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE). Para su aprendizaje se pide al paciente que contraiga el ano durante unos segundos y que luego lo vaya relajando progresivamente. Se hacen 10 sesiones/día, en cada sesión 5 a 10 contracciones, hasta completar 100 contracciones/día. La experiencia es escasa, algunos estudios con un número limitado de pacientes refieren hasta un 61% de curaciones tras 4-6 meses de tratamiento⁶⁰.
3. *Técnicas de rehabilitación del suelo pélvico*: asocia los ejercicios de Kegel y la electroestimulación del suelo pélvico. Se ha publicado una mejoría del TLEI en el 65% de los pacientes tras 12 meses de tratamiento⁶¹. Se cree que la técnica provoca contracciones del suelo pélvico, fortalecimiento de los músculos y mejoría de la autoconciencia de la actividad motora. Se requieren más estudios para poder corroborar la eficacia de este tratamiento.
4. *Autosensibilización corporal*: su objetivo es ayudar al paciente a identificar las sensaciones corporales y sexuales relacionadas con el inicio del reflejo eyaculatorio.

Estrategias en pareja

1. *Técnicas de focalización sensorial*: ayudan al paciente a concentrarse de forma relajada en las sensaciones placenteras obtenidas mediante la estimulación genital y no genital por parte de su pareja.
2. *Técnica conductual de parada-arranque* (stop-start)⁶²: incluye ejercicios de entrenamiento en masturbación progresiva en pareja para que el paciente se familiarice con sus sensaciones preeyaculatorias.
3. *Técnica conductual de compresión del glande* (squeeze)¹⁵: al percibir la primera sensación que identifique la inminencia del reflejo eyaculatorio, el paciente o su pareja deben presionar la región bálgano-prepucial hasta que desaparezca esa sensación, para después reanudar la estimulación. La maniobra se repite unas tres veces, para eyacular a la cuarta.
4. *Técnica cognitiva del continuum de la excitación*, descrita por Metz en 1993⁶³: plantea un mejor conocimiento de pensamientos, fantasías, escenarios y secuencias sexuales y el grado de excitación que suponen para el paciente. Esto le permite manejar su excitación de forma consciente para aumentarla o disminuirla.
5. Técnica de la *vagina quieta*, descrita por Althof en 1995⁶³: en la posición coital superior femenina se pide a la pareja que no se mueva más allá de lo imprescindible, para mantener una erección mínima y que el varón vaya consiguiendo tolerar las sensaciones placenteras.

Las técnicas conductistas requieren un considerable esfuerzo y motivación por parte del paciente y de su pareja, aunque se ha descrito un éxito inicial próximo al 70%, a los tres años desciende a valores del 25%⁶³. Existen pocas evidencias científicas sólidas que respalden su eficacia debido a la variabilidad del método en función de quien lo enseñe.

Tratamiento farmacológico

Aunque la terapia sexual pueda ser eficaz, es laboriosa y requiere la implicación de ambos miembros de la pareja, lo que podría explicar por qué las terapias farmacológicas gozan de mayor aceptación. Schapiro fue el primero en argumentar que el tratamiento farmacológico podría ayudar a los hombres que sufren de EP⁵. Sus estudios le condujeron al uso de la anestesia tópica, además de emplear fármacos antisicóticos y tranquilizantes. Sin embargo, debido a sus riesgos potenciales, muchos de ellos cayeron en desuso. El primer informe sobre la eficacia de antidepresivos tricíclicos como la clomiprimina, apareció en 1973, popularizándose su uso hasta 1990⁶⁴. Posteriormente, los ISRS demostraron su efectividad retardando la

eyaculación, al aumentar la neurotransmisión central de la serotonina, siendo Waldinger, en 1994, el autor del primer estudio con ISRS⁶⁵.

Los tratamientos farmacológicos más utilizados incluyen los agentes tópicos anestésicos, antidepresivos tricíclicos e ISRS, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5) y bloqueadores alfa-1 adrenérgicos. Sin embargo, a excepción de dapoxetina, el resto de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EP fueron desarrollados originalmente para tratar otras patologías y su uso es considerado *off label* ya que no han sido aprobados para el tratamiento de la EP por las agencias reguladoras de medicamentos ni en EE. UU (*Food and Drug Administration* [FDA]) ni en la Unión Europea (Agencia Europea del Medicamento [EMA]). Revisaremos a continuación las terapias farmacológicas más importantes propuestas para la EP, sin incluir las asociaciones entre ellas, ya que generalmente carecen de efectos sinérgicos y presentan una mayor incidencia de acontecimientos adversos. Tampoco haremos referencia al tratamiento con fármacos intracavernosos, ya que éstos no ejercen ningún efecto sobre el TLEI, por lo que su indicación para el tratamiento de la EP no está justificada.

Agentes tópicos

La terapia más antigua para la EP es el uso de anestésicos locales⁵. La finalidad de su utilización es la disminución de la percepción sensorial, basándose en el hecho de que los pacientes con EP, como han evidenciado algunos estudios de biotensiometría peneana, tienen aumentada la sensibilidad peneana, lo que se demuestra por un umbral vibratorio constantemente disminuido que no es dependiente de la edad^{41,43}. Sin embargo, estudios más recientes no encuentran ninguna correlación significativa entre TLEI y sensibilidad del pene⁶⁶.

A pesar de que estos fármacos muestran un bajo perfil de efectos colaterales, pueden causar una excesiva hipoestesia del pene, disfunción eréctil, anestesia genital en la mujer (por lo que se aconseja el coito con preservativo) y reacciones cutáneas. Aunque los agentes tópicos más utilizados incluyen cremas o sprays de lidocaína-prilocaína, SS cream® y cremas de diclonina-alprostadil, existen pocos estudios controlados fiables con este tipo de fármacos.

Cremas de lidocaína-prilocaína. La crema EMLA® (Laboratorios Rovi, Barcelona, España) es una mezcla eutéctica de anestésicos locales: lidocaína y prilocaína. Ambos son sólidos cristalinos a temperatura ambiente, pero si se mezclan en cantidades iguales se consigue una mezcla eutéctica líquida con un punto de fusión de 16°C, lo que permite su formulación en

preparaciones sin necesidad de un solvente no acuoso y concentraciones más altas de ingredientes activos dentro de la preparación, en este caso 2,5% para cada uno. La literatura existente sobre sus efectos es escasa. El tiempo óptimo que la crema debe estar en el pene antes de realizar la penetración vaginal es de 20 minutos⁶⁷. Una administración más prolongada puede dar lugar al entumecimiento del pene y a la pérdida eventual de erección en todos los pacientes después de 45 min. Multiplica por 5 el TLEI⁶⁸.

Aerosol de lidocaína-prilocaina (Spray PSD502). La formulación en aerosol TEMPE (mezcla eutéctica tópica para la eyaculación prematura) aplica 2,5 mg de prilocaina y 7,5 mg de lidocaína por dosis. Requiere menor tiempo de aplicación previa, 15 minutos antes de la cópula y aunque sólo se anestesia el glande, por lo que no sería necesario utilizar preservativo^{69,70}, se aconseja lavar el pene antes del coito, lo que repercute en la espontaneidad de la relación. Los resultados de un estudio europeo en fase III, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo mostró la eficacia del spray PSD502 en el tratamiento de la EP aplicado tópicamente 5 minutos antes del acto sexual. El estudio se realizó en 300 hombres con EP que fueron asignados aleatoriamente en 31 centros de Reino Unido (37), República Checa (121), Hungría (21) y Polonia (121). El rango del TLEI durante los 3 meses de tratamiento aumentó de un valor basal de 0,6 min en ambos grupos a 3,8 (0,3-57,8) y 1,1 (0-15,0) minutos en los grupos PSD502 y placebo respectivamente. Lo que representa un aumento del rango de 6,3 y 1,7 veces respectivamente. Al final del período de tratamiento el 66% de los pacientes tratados con PSD502 valoraron el tratamiento como *bueno* o *excelente*. El PSD502 fue bien tolerado y no se presentaron reacciones sistémicas adversas. Se informaron efectos adversos locales relacionados con el tratamiento en el 2,6% de los pacientes y en el 3,1% de sus parejas⁷¹.

Esta formulación de aerosol se encuentra en ensayos clínicos de fase III en los EE.UU., pero no ha sido aprobada por la FDA ni por la EMEA.

SS cream®. SS cream® (Cheil Jedan Corporation, Seúl, Corea) está compuesto de extractos de nueve productos naturales, algunos con propiedades locales anestésicas y vasodilatadoras. No ha sido aprobada ni en Europa ni en EE.UU., sólo está disponible en Corea, donde se han realizado varios estudios publicados por el mismo grupo. Estos estudios demostraron una tasa de éxito del 89,2% con un aumento de 8 veces el TLEI. A la dosis óptima de 0,2 g de crema, casi un 19% de episodios se asociaron con irritación localizada⁷². La crema se aplica en el glande 1 hora antes de

la relación y debe lavarse el pene antes de la misma. La mayor desventaja del producto es su color y olor desagradable, por lo que se han realizado modificaciones de la composición original para tratar de evitar estos inconvenientes.

Crema de diclonina/alprostadil. Esta crema combina diclonina, un anestésico local comúnmente utilizado en odontología, con el vasodilatador alprostadil. Está en fase de desarrollo (NexMed Inc, EE.UU.) como tratamiento tópico para la EP, aunque hasta la fecha sólo se ha publicado un estudio piloto cruzado a doble ciego⁷³. Se compararon las eficacias de las cremas que contenían sólo diclonina o alprostadil o combinando ambos fármacos, con dos concentraciones diferentes. La crema se aplica 5-20 minutos antes del coito, en el meato. Los mejores resultados se obtuvieron con 0,5% de diclonina y 0,4% de alprostadil. Aunque no se informó del TLEI basal, su media tras la administración fue de 2,34 min en el grupo placebo y 4,08 min en el grupo tratado con diclonina/alprostadil, diferencia estadísticamente significativa. Son necesarios más estudios para valorar la utilidad de este tratamiento.

Terapia farmacológica oral

Los tratamientos orales para la EP que más se han utilizado son los ISRS y el antidepresivo tricíclico clomipramina (tabla 3). Dapoxetina, un ISRS de acción corta, es el primer fármaco diseñado específicamente para el tratamiento de la EP. Otros tratamientos orales utilizados son los IPDE-5 y los bloqueadores alfa-1 adrenérgicos.

Clomipramina. Clomipramina (Anafranil®) es un antidepresivo tricíclico usado en los trastornos obsesivo-compulsivos. Aunque no es un ISRS, inhibe la recaptación neuronal de la 5-HT liberada en la hendidura sináptica⁷⁴. Además, parece tener un potencial inhibitorio de las contracciones del deferente humano inducidas por la noradrenalina hasta 100 veces superior al mostrado por los ISRS (fluoxetina, sertralina y paroxetina)⁷⁵.

El primer informe sobre su eficacia fue publicado por Eaton⁶⁴ en 1973 y numerosas publicaciones posteriores han confirmado su efectividad.

Se han realizado estudios tanto con administración diaria como a demanda. Con la administración diaria de 25-50 mg aumenta el TLEI 4,6 veces, sin diferencias estadísticas con la sertralina o fluoxetina⁷⁶. Utilizada a demanda la dosis de 25 mg fue efectiva en el retraso de la eyaculación, tomada 5 horas antes del coito en hombres con EP primaria²⁶.

Un ensayo a doble ciego controlado con placebo demostró una eficacia dosis-dependiente. La eficacia

TABLA 3. Fármacos orales más utilizados en el tratamiento de la eyaculación prematura

Fármaco	Dosis recomendada	Incremento del TLEI (basal 1 min)	Efectos adversos más frecuentes
Clomipramina*	25-50 mg/día 25 mg 4-24 h pre-coito	3-6 min	Somnolencia, sequedad de boca, fatiga, náuseas, vértigos. Disminución de la libido, DE
Sertralina*	25-200 mg/día 50 mg 4-8 h pre-coito	3-6 min	Somnolencia, sequedad de boca, náuseas. Aneyaculación, DE, disminución de la libido
Paroxetina*	10-40 mg/día 20 mg 4-8 h pre-coito	3-10 min	Somnolencia, náuseas, anorexia, confusión sensorial. Aneyaculación, disminución de la libido
Fluoxetina*	5-20 mg/día	2-9 min	Somnolencia, sequedad de boca, náuseas. Aneyaculación. DE
Dapoxetina	30-60 mg 1-3 h pre-coito	3-4 min	Cefalea, náuseas, mareos, vértigos, diarrea

* Fármacos utilizados *off label*.

DE: disfunción eréctil; TLEI: Tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal.

fue establecida, usando una dosis de 10 mg, pero el TLEI aumentó en un 249% más que los controles cuando se utilizó una dosis de 25 mg, y 517% con una dosis de 50 mg^{77,78}.

Un estudio comparativo directo que evaluó el uso a demanda de clomipramina 25 mg frente a paroxetina 20 mg, demostró mayor eficacia con un aumento de 4,05 veces el TLEI frente a 1,41 de paroxetina⁷⁹. Rowland et al han recomendado un enfoque de dos niveles, utilizando a demanda una dosis de hasta 25 mg, de 4 a 24 horas antes del coito, y si este tratamiento no fuera satisfactorio, administrando una dosis diaria, a largo plazo de 10-30 mg⁸⁰.

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios de clomipramina son de tipo anticolinérgico e incluyen, entre otros, somnolencia, sequedad de boca, fatiga, náuseas, y vértigos⁸¹ que disminuyen con el tiempo. A nivel de la esfera sexual puede producir disminución de la libido y DE. La supresión de la medicación como consecuencia de los mismos se asocia a la desaparición del control sobre la eyaculación^{77,78}. A dosis altas (75 mg durante más de 3 meses), puede tener un efecto nocivo en la función espermática⁸².

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El tratamiento con ISRS activa los receptores 5-HT_{2C}, ajusta el umbral del punto de eyaculación y retrasa la eyaculación²⁶. La importancia del retraso variará en función del tipo, dosis y frecuencia de administración del ISRS así como del umbral eyaculatorio determinado genéticamente. Los ISRS producen un aumento del TLEI a los 2-3 días después del inicio de la terapia oral. Este efecto tiende a la meseta después de 3-4 semanas, con un aumento de 6 a 8 veces del TLEI^{83,84}. La capacidad de retrasar la eyaculación de los ISRS se

descubrió casualmente en los años setenta, durante el tratamiento con estos fármacos de hombres con depresión^{85,86}. Su efecto adverso común de retardar la eyaculación en el 30-50% de los pacientes con depresión sin EP les ha hecho ser la opción preferida de tratamiento para la EP⁸⁷; este efecto adverso también se ha observado en sujetos sanos⁸⁸. Los tres ISRS más utilizados para el tratamiento de la EP son: fluoxetina, sertralina y paroxetina. Otros como citalopram y escitalopram también se han mostrado efectivos, aunque han sido menos utilizados. Fluvoxamina⁸⁹ y venlafaxina⁹⁰ son ineficaces. Ninguno de estos ISRS ha sido aprobado para el tratamiento de la EP por los cuerpos reguladores de EE.UU. o de la Unión Europea por lo que su utilización es *off label*. Sin embargo, dapoxetina, otro ISRS pero con un perfil farmacocinético diferente, es el primer fármaco para el tratamiento de la EP que ha sido aprobado en siete países de la Unión Europea, aunque no por la FDA en EE.UU.

1. Fluoxetina. Fue el primer ISRS que demostró su utilidad para el tratamiento de la EP^{85,86}. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 6-8 horas de su administración y se metaboliza principalmente en el hígado por desmetilación a norfluoxetina, su metabolito activo. Tienen una vida media larga: de 4-6 días la fluoxetina y de 4-16 días su metabolito; su lenta eliminación asegura la acumulación significativa de ambas especies con la administración diaria y la persistencia del fármaco activo durante varias semanas después de la retirada del mismo⁹¹.

Un estudio doble ciego randomizado con placebo demostró un incremento de hasta 7 veces el TLEI tras 1 semana de tratamiento con fluoxetina⁹². El control eyaculatorio es dosis-dependiente, pudiendo mantenerse la mejoría en un pequeño porcenta-

je de pacientes hasta 6 meses después del cese del tratamiento⁹³.

La dosis de fluoxetina utilizada habitualmente es de 20 mg/día (tabla 3), aunque se ha informado un efecto clínicamente beneficioso con dosis mínimas de 5 mg/día⁹⁴. También se ha utilizado con éxito una pauta en la que, tras una semana de tratamiento, la dosis se incrementó hasta 40 mg/día o 60 mg/día^{92,95}.

2. *Sertralina*. Su vida media es de 26 horas, lo que permite su administración en una única dosis diaria, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 4-6 horas y sufre un extenso metabolismo de primer paso a desmetilsertralina, menos activa. Además de sus acciones selectivas inhibitorias de la 5-HT, también parece inhibir la respuesta de excitación a través del bloqueo de los receptores de la dopamina y de los receptores sigma, y producir a nivel central infrarregulación de los receptores adrenérgicos⁹⁶.

En 1994, Swartz, utilizó por primera vez sertralina a dosis de 25-50 mg/día en una serie de 10 nombres con EP⁹⁷. A una dosis diaria de 50 mg/día se ha reportado un incremento del TLEI de 0,3 min a 3,2 min tras 7 meses de tratamiento⁹⁸. Sertralina, ya sea en dosis diarias de 25, 50, 100 ó 200 mg o a demanda en dosis de 50 mg (4 a 8 horas antes del coito) ha demostrado aumentar el TLEI⁹⁸⁻¹⁰² (tabla 3). Las dosis más altas pueden aumentar la eficacia pero también se asocian con una mayor frecuencia de disfunción eréctil y disminución de la libido.

3. *Paroxetina*. Su vida media es de 24 horas, lo que también permite una sola dosis diaria, logrando la máxima concentración plasmática a las 2-8 horas, con niveles sistémicos estables después de 7-14 días de tratamiento¹⁰³. Posee una acción selectiva inhibitoria de la 5-HT, pero a diferencia de sertralina, tiene poca afinidad por los receptores de la dopamina y los receptores adrenérgicos. Waldinger et al⁶⁵, en un estudio a doble ciego con placebo, fueron los primeros en informar de la mejora significativa en el control de la eyaculación con paroxetina en hombres con EP. Posteriormente el mismo autor demostró que el control eyaculatorio era dosis-dependiente¹⁰⁴. La mayoría de las evidencias muestran que paroxetina es eficaz a dosis de 20 mg/día, durante dos meses, aunque el cese del tratamiento comporta, aproximadamente a las 3 semanas, la recurrencia del síntoma¹⁰⁵. También se han reportado buenos resultados en casos aislados, a dosis de 10 mg/día (tabla 3) y con una menor incidencia de efectos adversos¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

En casos no controlados se ha demostrado su eficacia con la administración a demanda de 20 mg 3-4

horas antes del coito¹⁰⁷. Posteriormente, en dos estudios simple ciego cruzados controlados con placebo, su administración a demanda supuso un aumento de hasta 7 veces el TLEI basal, siendo el incremento superior si los pacientes habían realizado previamente una pauta de tratamiento diario durante 3 semanas¹⁰⁹.

4. *Citalopram y escitalopram*. Citalopram y su S-enantiómero escitalopram han sido objeto de diversos estudios para el tratamiento de la EP con resultados contradictorios^{110,111}. Citalopram no ha demostrado mayor eficacia que otros ISRS y los efectos de retrasar la eyaculación son definitivamente inferiores a paroxetina¹¹². Escitalopram ha demostrado un incremento de 4,9 veces la media geométrica del TLEI basal, administrado a la dosis de 10 mg/diarios durante 12 semanas. El inicio de la eficacia es gradual, pero algunos pacientes ya la experimentan a los 5-7 días. Otros pacientes no responden al tratamiento o lo hacen inicialmente, pero con el tiempo se produce un fenómeno de taquifilaxia¹¹³. Se requieren más estudios para sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de este fármaco en el PE.

- Efectos secundarios

Los ISRS tienen diferentes efectos adversos a corto y largo plazo. Los primeros suelen ser leves y desaparecen gradualmente a las 2-3 semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Fluoxetina puede producir somnolencia, insomnio, ansiedad, náusea y, con menor frecuencia, disminución del deseo sexual y aneyaculación, ésta es dosis-dependiente y pueden persistir durante varias semanas después de la retirada del fármaco debido a la lenta eliminación de fluoxetina y su metabolito activo. No han sido infrecuentes los informes anecdóticos relacionando fluoxetina con erección prolongada y priapismo¹¹⁴ o con orgasmo espontáneo involuntario¹¹⁵.

Sertralina y paroxetina presentan como reacciones adversas más frecuentes bostezos, transpiración excesiva, fatiga, trastornos gastrointestinales (náuseas, diarreas/heces blandas) y de la función sexual (disfunción eréctil, aneyaculación). En pacientes con depresión se han informado efectos tales como sangrado¹¹⁶, priapismo¹¹⁷, aumento de peso relacionado con diabetes mellitus tipo 2¹¹⁸ y pérdida de densidad mineral ósea con el tratamiento prolongado¹¹⁹, efectos que deben ser tenidos en cuenta al tratar a los pacientes con EP. Aunque con frecuencia se ha informado que los pacientes tratados por depresión presentan una disminución del deseo sexual y disfunción eréctil¹²⁰, estos efectos adversos no son comunes en los pacientes con EP sin depresión. La razón para esta diferencia no está completamente clara¹²¹.

La interrupción brusca del tratamiento con ISRS puede dar lugar a la aparición del denominado síndrome de interrupción de ISRS¹²²; consta de síntomas somáticos y psicológicos de intensidad variable, que incluyen mareo, vértigo, insomnio, ansiedad, agitación, irritabilidad, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias, trastornos de la marcha, temblor, parestesias, alteraciones cognitivas y alteraciones visuales¹²³⁻¹²⁵. En la mayoría de los casos los síntomas aparecen de 1-3 días después de la supresión del fármaco. Si se reinicia el tratamiento los síntomas suelen desaparecer dentro de las primeras 72 horas; si no, pueden durar más de una semana¹²⁵. Es más frecuente y grave en pacientes tratados con paroxetina, debido a su vida media más corta. No obstante, a excepción de fluoxetina, los ISRS no se deben retirar de forma brusca sino gradualmente a lo largo de 3-4 semanas²⁶. También se recomienda que los pacientes con ISRS durante largos períodos de tiempo se sometan intermitentemente a “un período de lavado” para evitar una excesiva acumulación de niveles después de dosis múltiples¹²⁶.

Tanto los antidepresivos tricíclicos como los ISRS se han relacionado con un aumento del riesgo de suicidio, en hombres de 18-24 años^{127,128}. El riesgo parece ser más alto durante los primeros 1 o 2 meses de tratamiento. Aunque un informe presentado en el congreso anual de la AUA en 2007 reveló que no había *tendencias suicidas* asociadas al tratamiento con dapoxetina en la EP; el comité consultivo de la FDA indicó que hasta ahora la evidencia existente es escasa para exculpar de este riesgo a ninguno de estos fármacos.

Los ISRS pueden afectar la función espermática mediante un mecanismo de bloqueo de los canales del calcio, pueden dificultar la motilidad del espermatozoide y la contractilidad del deferente y del epidídimo¹²⁹. Aunque ninguno de estos agentes ha demostrado afectar la fertilidad masculina, su administración a dosis elevadas a largo plazo debería tenerse en cuenta al seleccionar la terapia para la EP en aquellos hombres que puedan contemplar una futura paternidad.

5. **Dapoxetina.** Dapoxetina (Priligy® Janssen-Cilag, Madrid, España) es el primer fármaco desarrollado específicamente para el tratamiento a demanda de la EP en hombres de 18 a 64 años. Ha recibido autorización para su comercialización en siete países de la Unión Europea (Finlandia, Suecia, Austria, Alemania, España, Italia y Portugal), pero hasta la fecha no ha sido aprobada por la FDA en los EE.UU. Dapoxetina es un ISRS de acción corta, que en modelos preclínicos ha demostrado inhibir de forma estadísticamente significativa el reflejo

eyaculatorio a nivel supraespal^{130,131}. De forma similar a otros ISRS, tiene un potente efecto inhibitorio sobre el 5-HTT y un mínimo efecto inhibitorio sobre los transportadores de la recaptación de dopamina y norepinefrina¹³². Pero, a diferencia de los otros ISRS que requieren administración diaria, ya que necesitan de un período de impregnación que puede ser de días o semanas hasta alcanzar concentraciones plasmáticas estacionarias y terapéuticas, dapoxetina es de acción corta, lo que la hace ideal para el tratamiento a demanda de la EP^{133,134}.

Farmacocinética. Su peso molecular es de 341,88 y tiene un pKa de 8,6. Su estructura química y su perfil farmacocinético la diferencian del resto de los ISRS. Así por ejemplo, mientras éstos tienen uno o más átomos de halógeno, dapoxetina no es un compuesto halogenado y posee además una porción naftil, creyéndose que sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas se deben a estas características. Tras la administración oral de 30 o 60 mg se absorbe rápidamente, siendo las concentraciones máximas (C_{max}) dosis-dependientes y alcanzándose en 1,01 y 1,27 horas respectivamente¹³⁴. Tiene una biodisponibilidad absoluta del 42%, pudiéndose ingerir con alimentos ya que, aunque una comida rica en grasas redujo la C_{max} en un 10% y aumentó moderadamente la AUC de dapoxetina en un 12%, retrasando ligeramente el tiempo para alcanzar la C_{max} , estos cambios carecen de significación clínica. Más del 99% de la dapoxetina se une a las proteínas del suero distribuyéndose ampliamente por todo el cuerpo. Los estudios *in vitro* indican que dapoxetina se elimina por varios sistemas enzimáticos a nivel hepático y renal, principalmente CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1). Diferentes vías de biotransformación la metabolizan en unos 40 metabolitos, siendo la dapoxetina intacta y el N-óxido de dapoxetina, metabolito inactivo, las principales especies circulantes en el plasma. A pesar de sus múltiples metabolitos, éstos son esencialmente inactivos o se encuentran en concentraciones farmacológicamente insignificantes. Metabolitos como la desmetildapoxetina y didesmetildapoxetina, representan menos del 3% del material circulante relacionado con el medicamento, el primero es equipotencial a dapoxetina mientras que la didesmetildapoxetina tiene aproximadamente el 50% de potencia. Por lo que la eficacia clínica reside casi en su totalidad en la dapoxetina¹³⁵.

Se elimina principalmente por vía urinaria, sobre todo en forma de metabolitos conjugados, no detectándose en la orina sustancia activa intacta. Tiene una rápida eliminación, la vida media inicial para 30 mg y 60 mg es respectivamente de 1,3 y 1,4 horas¹³⁴. En las primeras 24 horas tras su administración se elimina

casi completamente del cuerpo, alcanzando concentraciones en plasma inferiores al 4% del pico máximo para ambas dosis¹³⁴. La administración de varias dosis de dapoxetina 30 o 60 mg cambian poco este perfil farmacocinético, con mínima acumulación aparente¹³⁴, lo que contrasta con otros ISRS de acción prolongada cuyas vidas medias oscilan entre 21 horas y 4 días¹³³. Además, varias dosis de ISRS de acción prolongada llevan a la acumulación; así, por ejemplo, la administración crónica de paroxetina o sertralina produjo respectivamente, un incremento de 8 y 2 veces la concentración plasmática^{136,137}.

Ensayos clínicos fase III con dapoxetina. La eficacia y seguridad de dapoxetina en el tratamiento de la EP se ha investigado en cinco ensayos clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego de grupos paralelos controlados con placebo (tabla 4). Fueron reclutados 6.081 hombres mayores de 18 años con antecedentes de EP, según los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, en la mayor parte de las relaciones sexuales en el período de 6 meses previo al reclutamiento¹³⁸⁻¹⁴¹. Estos ensayos se realizaron antes de la introducción de los criterios de EP de la ISSM. En cuatro de los cinco estudios, se requirió un TLEI basal ≤ 2 minutos en al menos el 75% de los episodios de relaciones sexuales evaluables. Se excluyeron de los estudios los pacientes

que presentaban otras formas de disfunción sexual, como la DE, o que usaban otras formas de farmacoterapia para la EP.

Las medidas de eficacia en los ensayos clínicos fueron evaluadas mediante: a) el TLEI (en cuatro estudios) cronometrado durante cada episodio de relación sexual; b) el perfil de eyaculación prematura (PEP, incluido en tres estudios), cuestionario validado que consta de 4 ítems relacionados con la EP (percepción del control sobre la eyaculación, angustia personal relacionada con la eyaculación, satisfacción con las relaciones sexuales y dificultades interpersonales relacionadas con la eyaculación)¹⁴²; c) la Impresión Clínica Global de Cambio (*Clinical Global Impression of Change* [CGIC]) del paciente (incluida en los 5 estudios), en la que se les solicitó a los pacientes que compararan su EP desde el inicio del estudio, en una escala de 7 puntos con opciones de respuesta que iban desde mucho mejor hasta mucho peor; d) los síntomas relacionados con la ansiedad fueron evaluados mediante la *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A); e) los síntomas relacionados con la afectación del estado de ánimo se midieron utilizando el Inventario de Depresión de Beck- II (BDI-II) y la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS); y f) los efectos de la retirada tras la interrupción repentina del tratamiento se midieron con

TABLA 4. Estudios clínicos en fase III que evalúan dapoxetina en la eyaculación prematura

País o región	Población estudiada ^a	Duración	Medicación	Medidas de evaluación
EE.UU. (2 estudios de idéntico diseño)	2.614	12 semanas	Dapoxetina 30 mg prn	TLEI
			Dapoxetina 60 mg prn	Control sobre la eyaculación
			Placebo prn	Satisfacción con la relación sexual CGIC
Asia-Pacífico	1.067	12 semanas	Dapoxetina 30 mg prn	TLEI
			Dapoxetina 60 mg prn	PEP
			Placebo prn	CGIC
Internacional	1.162	24 semanas + 1 semana de retirada aleatorizada	Dapoxetina 30 mg prn	TLEI
			Dapoxetina 60 mg prn	PEP
			Placebo prn	CGIC DESS PEP
América del Norte (EE.UU. y Canadá)	1.238	9 semanas + 1 semana de retirada aleatorizada	Doble simulación:	
			Dapoxetina 60 mg qd	CGIC
			Dapoxetina 60 mg prn	DESS
			Placebo prn	
			Placebo qd	

^aTodos los estudios fueron aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo.

CGIC: *Clinical Global Impression of Change*; DESS: *Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms checklist*; PEP: *Premature Ejaculation Profile*; prn: (“*pro re nata*”) a discreción; qd: (“*quaque die*”) cada día; TLEI: tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal.

la escala de Signos y Síntomas Emergentes de Discontinuidad (SSED).

Resultados.

a) TLEI. En los cuatro estudios que evaluaron el TLEI se observó una mejora significativa con el tratamiento de dapoxetina respecto al TLEI basal y en comparación con el placebo. En el análisis integrado de los dos estudios de EE.UU.¹³⁸ el TLEI promedio al inicio del estudio fue de aproximadamente 0,9 minutos en todos los grupos de tratamiento. Al final de las 12 semanas de tratamiento, aumentó a 1,75 en el grupo placebo, 2,78 en el grupo de dapoxetina 30 mg y 3,32 minutos en el grupo de dapoxetina 60 mg. Ambas dosis de dapoxetina consiguieron significativamente un mayor aumento del TLEI promedio que el placebo ($p < 0,0001$ para ambas), aumento que fue significativamente mayor con 60 mg que con 30 mg ($p = 0,007$). Las diferencias entre dapoxetina y placebo se hicieron evidentes desde la primera dosis y en todos los intervalos de tiempo (4, 8 y 12 semanas). Sobre la base de los resultados de la CGIC de este estudio, se estimó que se alcanzó un cambio importante en el TLEI de aproximadamente 1 minuto en el 22%, 47% y 51% de los hombres que recibieron placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg respectivamente ($p < 0,0001$ para dapoxetina frente a placebo).

Resultados similares fueron obtenidos en un estudio Internacional de 24 semanas realizado en 22 países, principalmente de Europa y Sudamérica. La media del TLEI basal fue aproximadamente de 0,9 minutos para todos los grupos. A las 12 semanas, el TLEI fue significativamente mayor para dapoxetina 30 mg y 60 mg (3,2 y 3,5 minutos respectivamente) que para el placebo, 1,9 minutos, ($p < 0,001$ para ambas), resultado que se mantuvo hasta la semana 24.¹⁴⁰ En el estudio de 12 semanas de la región Asia-Pacífico¹³⁹ el TLEI basal fue aproximadamente de 1 minuto en todos los grupos de tratamiento, a la semana 12 la media del TLEI aumentó a 2,4 minutos con placebo, y a 3,9 y 4,2 minutos con dapoxetina 30 mg y 60 mg respectivamente. La diferencia entre ambas dosis de dapoxetina y el placebo fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$ para ambas).

b) Resultados en Salud Percibidos por el Paciente (PRO). En todos los estudios, todas las medidas de EP reportadas por los pacientes fueron significativamente mejores comparadas con las del estado basal y el placebo. En el análisis integral de los dos estudios realizados en EE.UU. el porcentaje de pacientes que informaron de una mejora en la percepción sobre el control de la eyaculación “buena” o “muy buena” pasó de menos del 0,3% de los sujetos en

los grupos de referencia hasta el 23,9% y 30,2% a las 12 semanas de tratamiento con 30 mg y 60 mg de dapoxetina respectivamente frente al 24,6% con el placebo ($p < 0,0001$ para ambas). Con la CGIC, la proporción de sujetos que a las 12 semanas valoraban su EP como *un poco mejor*, *mejor* o *mucho mejor* fue significativamente mayor con ambas dosis de dapoxetina, 58% y 67% con 30 mg y 60 mg respectivamente, que con el placebo (26%, $p < 0,0001$ para ambas).

En el ensayo multicéntrico realizado en América del Norte, en centros de Canadá y EE.UU los sujetos reclutados recibían dapoxetina 60 mg a demanda o diaria durante 9 semanas, seguido de una fase de retirada de 1 semana. El estudio estaba diseñado especialmente para evaluar el síndrome de abstinencia asociado a la interrupción del tratamiento con ISRS, así como los beneficios del tratamiento con dapoxetina sobre la angustia personal y las dificultades personales relacionadas con la EP. Los resultados se centraron en el brazo de tratamiento con dapoxetina 60 mg a demanda. En este grupo la percepción del control sobre la eyaculación al inicio del estudio fue calificada como *buena* o *muy buena* por tan sólo el 0,2% de los sujetos de este grupo de tratamiento con dapoxetina y por ninguno del grupo placebo. Al final del estudio el porcentaje aumentó al 39,7% y 20,4% respectivamente. La satisfacción con las relaciones sexuales al inicio del tratamiento fue calificada como *buena* o *muy buena* por el 9,5% de los sujetos del grupo placebo y el 7,9% de los del grupo de tratamiento con dapoxetina. Al final del estudio, el porcentaje se incrementó hasta al 34,0% y 54,7% respectivamente. Finalizado el estudio, el 54,3% de los sujetos del grupo de tratamiento con dapoxetina y el 35,3% de los del grupo placebo reportaron tener *nada* o *un poco* de angustia personal relacionada con la EP, mientras que al inicio del estudio este nivel fue reportado por aproximadamente el 5% en ambos grupos. También se informó una disminución de las dificultades interpersonales relacionadas con la EP; mientras que al inicio del estudio el 43,0% de los hombres del grupo de tratamiento a demanda con dapoxetina y el 40,9% de los del grupo placebo dijeron tener *nada* o *un poco* de dificultades interpersonales, al final del mismo los porcentajes aumentaron hasta el 76,8% y 64,2% respectivamente. Además, el 41,3% de los sujetos del grupo de tratamiento con dapoxetina calificaron su CGIC como *mejor* o *mucho mejor* en comparación con el 28,8% de los del grupo placebo ($p < 0,001$).

Resultados similares se obtuvieron en el estudio Internacional. La percepción del control sobre la eya-

culación y la angustia personal relacionada con la EP mejoró significativamente con las dosis de 30 mg y 60 mg de dapoxetina frente a placebo en las semanas 12 y 24 ($p < 0,001$ en ambas). El 57,7% y el 72,4% de los hombres de los grupos de tratamiento con 30 y 60 mg de dapoxetina respectivamente, valoraron su EP como *un poco mejor, mejor o mucho mejor* al final del tratamiento, en comparación con el 32,0% del grupo placebo¹⁴³. Los resultados del estudio de la región Asia-Pacífico también mostraron mejoras significativas con dapoxetina en comparación con placebo para todas las medidas de PRO, incluidos el PEP y el CGIC.

c) *Tolerancia y seguridad.* En los cinco ensayos clínicos en fase III, dapoxetina mostró un perfil de seguridad aceptable, y las reacciones adversas fueron generalmente de gravedad leve o moderada. Las notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Ocurrieron con más frecuencia con la dosis de 60 mg de dapoxetina que con la de 30 mg, por lo que su frecuencia de aparición parece ser dosis-dependiente.

La incidencia de reacciones adversas severas o graves fue baja ($<5\%$ y $<1\%$ de los sujetos, respectivamente). Menos del 10% de los sujetos por grupo de tratamiento en cada estudio suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas, siendo las más frecuentes las náuseas (2,2 %) y los mareos (1,2 %). Se notificaron casos de síncope definido como pérdida del conocimiento, considerándose de etiología vasovagal. La frecuencia fue del 0,06% para dapoxetina 30 mg y 0,23% para dapoxetina 60 mg, y la mayor parte de los casos sucedieron en las 3 horas siguientes a la administración, después de la primera dosis. Con frecuencia el síncope va precedido de síntomas prodrómicos, tales como náuseas, mareos/vértigo y diaforesis/hiperhidrosis. Su frecuencia de aparición fue: náuseas 11,0% y 21,2%; mareos/vértigo 5,8% y 11,7%; diaforesis/hiperhidrosis 0,8% y 1,5%, para dapoxetina 30 mg y 60 mg respectivamente.

También se notificaron casos de hipotensión ortostática.

En contraste con la elevada incidencia de efectos secundarios sobre la función sexual observada en ensayos clínicos con ISRS de acción prolongada (hasta 60%)^{120,144}, dapoxetina se ha asociado con una baja incidencia de efectos secundarios sexuales (1-10%) como disfunción eréctil, eyaculación anormal, disminución de la libido o alteraciones del orgasmo.

La aparición del síndrome de interrupción de ISRS tras la suspensión repentina del tratamiento fue eva-

luada específicamente en el ensayo Internacional y en el ensayo de Norteamérica, mediante la SSED. Para cada paciente, el síndrome de retirada se definió como un aumento de la puntuación SSED de al menos 4 puntos en el período de 7 días de abstinencia. En el estudio internacional la incidencia del síndrome de interrupción fue del 3,0%, 1,1% y 1,3% respectivamente para el tratamiento diario de dapoxetina 30 mg, dapoxetina 60 mg y placebo. De los pacientes que pasaron a recibir placebo tras la administración diaria, ninguno de los que recibían dapoxetina 30 mg y un 3,3% de los que recibían dapoxetina 60 mg reunieron criterios del síndrome de interrupción. En el estudio de Norteamérica, tras la retirada del tratamiento diario con dapoxetina 60 mg, el 6,1% de los sujetos experimentaron insomnio (frente al 2,4% de los que siguieron tomando dapoxetina) y el 4,8% experimentaron mareos (frente al 1,2% de los que siguieron tomando dapoxetina)¹⁴⁵. La influencia y efectos de dapoxetina sobre el estado de ánimo fueron evaluados mediante el BDI-II y la MADRS, durante la fase inicial de 9 semanas de tratamiento en el ensayo de Norteamérica¹⁴⁶. Al final del estudio, los resultados fueron similares para dapoxetina 30 mg, dapoxetina 60 mg y placebo (BDI-II: 1,4; 1,7 y 1,2 respectivamente; MADRS: 0,1; 0,2 y 0,1 respectivamente). La incidencia de eventos adversos relacionados con la depresión fue inferior al 1% en todos los grupos de tratamiento. En los dos ensayos mencionados, Internacional y América del Norte, la ansiedad fue evaluada mediante la HAM-A, los resultados no mostraron diferencias significativas entre dapoxetina y placebo. En el ensayo de América del Norte la incidencia de efectos adversos relacionados con la ansiedad fue inferior al 2,5% en todos los grupos de tratamiento.

d) *Beneficios en la pareja.* También se han reportado los beneficios en las parejas de los hombres tratados con dapoxetina. Así, en el análisis integrado de los dos ensayos realizados en EE.UU. la tasa de parejas cuya satisfacción con las relaciones sexuales fue *justa, buena o muy buena* pasó del 53% y 58% para los grupos de dapoxetina 30 mg y 60 mg al inicio del tratamiento al 72% y 78% respectivamente al final del mismo ($p < 0,0001$ para ambos). No se observaron cambios en el grupo placebo¹⁴⁷.

En el estudio Internacional, menos del 5% de las mujeres refirieron el control sobre la eyaculación de su pareja como *bueno o muy bueno* al inicio del tratamiento, sin embargo, el porcentaje al final de las 24 semanas de tratamiento aumentó al 25,0% y 32,3% respectivamente para los grupos de dapoxetina 30 mg y 60 mg ($p < 0,001$ en ambos). En el grupo placebo aumentó al 14,4%¹⁴⁸.

Menos del 16% de las mujeres calificaron la satisfacción con las relaciones sexuales como *bueno o muy bueno* al inicio del estudio; este porcentaje aumentó significativamente a 33,8% y 39,1% en los grupos de tratamiento con dapoxetina 30 mg y 60 mg respectivamente con respecto al placebo, 19,4% ($p < 0,001$ en ambos). Mejoras similares fueron reportadas en la valoración de la angustia personal y las dificultades interpersonales relacionadas con la eyaculación¹⁴⁸.

Inhibidores de la PDE-5. El supuesto papel de los IPDE-5 en el tratamiento de la EP se basa en la función del sistema de transducción del ON/ guanosina monofosfato cíclico (GMPc) como mediador central y periférico de la neurotransmisión inhibitoria no adrenérgica, no colinérgica y nitrérgica en el sistema urogenital¹⁴⁹. Varios estudios sugieren que la elevación del ON extracelular en la MPOA acelera la liberación de dopamina y facilita el comportamiento de copulación de las ratas macho, mientras que una disminución del ON lo reduce¹⁵⁰⁻¹⁵². Se ha demostrado en ratas macho que el ON además de promover la erección puede inhibir la emisión seminal¹⁵³. En seres humanos, existen isoenzimas de la óxido nítrico sintetasa en el músculo liso de las vesículas seminales¹⁵⁴ y diversos autores han descrito los efectos de los fármacos donantes de ON sobre las contracciones inducidas eléctricamente en preparaciones de músculo liso de las vesículas seminales, así como en los niveles titulares de GMPc y adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en preparaciones de músculo liso de éstas¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Diversos autores han reportado su experiencia con los inhibidores de la PDE-5 solos o en combinación con los ISRS en el tratamiento para la EP¹⁵⁸⁻¹⁷¹. La mayoría de estos estudios apoyan el papel de los IPDE-5 en el tratamiento de la EP, especulando sobre múltiples mecanismos para su eficacia que incluirían: a) un efecto central aumentando la participación de ON y con disminución del tono simpático, b) la dilatación del músculo liso del conducto deferente y las vesículas seminales y c) reducción de la ansiedad de desempeño. La dilatación del músculo liso del conducto deferente y de las vesículas seminales puede oponerse a la vasoconstricción simpática y retrasar la eyaculación. Mejores erecciones y la regulación a la baja del umbral eréctil con un menor nivel de excitación exigirían mayores niveles de excitación para alcanzar el umbral de la eyaculación y como última consecuencia se disminuiría la ansiedad de desempeño.

Los datos existentes hasta ahora no proporcionan ninguna evidencia empírica sólida que respalde el papel de los IPDE-5 en el tratamiento de la EP a excepción de en los hombres con EP y comorbilidad con DE.

Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos. Fenoxibenzamina es un potente inhibidor alfa adrenérgico que puede bloquear el reflejo eyaculatorio (en la fase de emisión) en dosis de 10-20 mg. Existen pocos trabajos que avalen la utilidad de este tipo de tratamiento. En un estudio cruzado a doble ciego con placebo, en 91 pacientes con EP resistente a la psicoterapia sexual, alfuzosina y terazosina demostraron su eficacia en el 50% de los casos, con escasos efectos secundarios¹⁷².

Otro estudio evaluó la eficacia de terazosina en 90 pacientes con EP y síntomas del tracto urinario inferior (LUTS), después de excluir otros trastornos sexuales, prostatitis crónica e hiperplasia benigna de próstata (HBP). Sesenta pacientes fueron tratados con 5 mg al día durante un mes y 10 mg diarios durante el mes siguiente en los que no mostraron mejoría; 30 pacientes fueron incluidos en el grupo placebo. Al final del estudio, el tratamiento con terazosina fue eficaz en el 66,7% de los pacientes con EP y LUTS¹⁷³.

Tramadol. Se trata de un analgésico opioide sintético de acción central, que ha mostrado unos prometedores resultados en el tratamiento a demanda, y que evita muchos de los riesgos asociados a los ISRS. Aunque el mecanismo por el que retrasa la eyaculación no es bien conocido, la hipótesis es que esté relacionado con la inhibición de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina¹⁷⁴. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 1,6-1,9 horas de la administración y su vida media es de 5-6 horas, eliminándose principalmente por vía renal.

Sólo se han publicado dos estudios. El primero es un estudio a doble ciego controlado con placebo con la administración a demanda de una dosis fija de 50 mg dos horas antes del coito, durante 8 semanas. El TLEI basal se incrementó hasta 12,7 veces en el grupo de tratamiento con tramadol, pasando de 19 a 243 segundos ($p < 0,001$); y de 21 a 34 segundos en el grupo placebo. El 28,1% de los participantes en el grupo de tramadol informó de efectos adversos como náuseas, vómitos y mareos mientras que el 15,6% de los pacientes en el grupo placebo presentaron efectos adversos similares¹⁷⁵. Más recientemente, un estudio a un solo ciego, controlado con placebo, cruzado, cronometrado, confirmó estos resultados usando la dosis de 25 mg en pacientes con EP primaria¹⁷⁴. El TLEI se incrementó significativamente en los pacientes tratados con tramadol, pasando de $1,17 \pm 0,39$ minutos antes del tratamiento a $7,37 \pm 2,53$ minutos al final del período de tratamiento. Los mismos pacientes tratados con placebo tuvieron un TLEI promedio de sólo $2,01 \pm 0,71$ minutos. Se presentaron efectos secundarios leves, como dispepsia y somnolencia, en el 13,3% de los pacientes¹⁷⁴. En octubre de 2009 se ini-

ció un estudio en fase III que deberá finalizar en mayo de 2011 para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de tramadol (89 mg y 62 mg). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en varones entre 18 y 65 años con EP primaria¹⁷⁶.

Tratamiento quirúrgico

Aunque la circuncisión fue en una época propuesta como tratamiento quirúrgico, existen estudios neurológicos que demuestran que la sensibilidad es igual en circuncisos que en no circuncisos¹⁷⁷. La neurotomía selectiva del pene es considerada por algunos autores como extremadamente invasiva y contraindicada de forma absoluta. Existen escasos trabajos publicados, que refieren una tasa de curaciones del 83-92%^{178,179}. Se necesitan más estudios que confirmen la eficacia de este tratamiento para considerarlo una alternativa que, en cualquier caso, debería ser la última opción terapéutica y su indicación quedaría limitada a los casos de EP primaria en los que se demostrara hipersensibilidad peneana (por biotensiometría o pruebas electrofisiológicas) en los que hubieran fracasado los demás tratamientos.

CONCLUSIONES

La EP es considerada la disfunción sexual más frecuente en el varón, aunque su prevalencia real no es bien conocida ya que la falta hasta ahora de una definición aceptada unánimemente permite cuestionar los criterios de inclusión y la valoración de muchos de los estudios publicados. La nueva definición de la ISSM, propuesta para la próxima versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), se fundamenta en criterios objetivos como el TLEI, la incapacidad de retardar la eyaculación y las consecuencias personales negativas. No incluye el criterio de satisfacción sexual, ya que ésta se asocia con múltiples factores como el amor, la comprensión mutua, el atractivo etc.

Las evidencias existentes sugieren que la EP desde siempre o primaria tendría un origen biogénico determinado genéticamente y en relación con la sensibilidad heredada de los receptores centrales de la serotonina, mientras que la EP adquirida podría ser secundaria a la ansiedad sexual, disfunción eréctil, prostatitis, hipertiroidismo o a fármacos.

El diagnóstico de EP está basado en la historia sexual del paciente.

Aunque con la terapia sexual se obtienen inicialmente buenos resultados, presenta un elevado por-

centaje de recidivas. En muchas ocasiones y por diversas razones, los pacientes son reticentes a realizar este tipo de terapia y se decantan por la inmediatez del resultado que les puede ofrecer el tratamiento farmacológico.

No existen evidencias científicas sólidas que respalden la utilización de los IPDE-5 en el tratamiento de la EP, salvo cuando sea secundaria a DE. Así mismo, son necesarias más investigaciones para poder considerar el tratamiento con bloqueadores alfa-1 adrenérgicos como una alternativa terapéutica válida.

La experiencia con el tratamiento de neurotomía selectiva es escasa, por lo que a pesar de los buenos resultados informados, es contraindicada por la mayoría de autores.

Los fármacos que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la EP son el TEMPE® y los ISRS.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad entre fluoxetina, sertralina y clomipramina con placebo demostraron que este último era el más eficaz. Partiendo de un TLEI basal de 0,46 minutos, el TLEI aumentó a 2,27 minutos con placebo, 2,30 minutos con fluoxetina, 4,27 minutos con sertralina y 5,75 minutos con clomipramina. Aunque la clomipramina resultó más eficaz, la sertralina se mostró casi tan eficaz pero con una incidencia significativamente más baja de efectos secundarios¹⁸⁰.

Un metaanálisis de 35 estudios de tratamiento diario de ISRS encontró que paroxetina era el más eficaz, seguida por fluoxetina, sertralina, y por último fluvoxamina¹⁸¹. Paroxetina tendría la mejor relación eficacia/efectos adversos y existen datos que sugieren que el incremento que produce en el TLEI es independiente del TLEI basal.

Los ISRS se han utilizado tanto a dosis diaria como a demanda, pero dada la heterogeneidad de los tratamientos y resultados obtenidos resulta difícil sacar conclusiones sobre la eficacia de cada fármaco en particular. Sin embargo, se puede afirmar que la eficacia global alcanzada por el tratamiento diario es en general superior a la alcanzada por el tratamiento a demanda²². Lo que parece lógico, ya que al ser de acción prolongada es necesaria su administración diaria para alcanzar niveles terapéuticos. Aunque dapoxetina presenta unos incrementos del TLEI algo inferiores a los conseguidos con los otros ISRS utilizados hasta ahora y una tasa de efectos adversos equiparable, sus características farmacocinéticas la hacen ideal para el tratamiento a demanda de la EP, siendo el primer fármaco desarrollado específicamente para el tratamiento de la EP que ha recibido autorización para su comercialización en nuestro país. Si hasta la fecha los fármacos utilizados eran prescritos en la modalidad *off label*, es decir, en condiciones distintas a las de la ficha téc-

nica, debido a la inexistencia de una alternativa terapéutica autorizada, la comercialización de dapoxetina debería poner fin a este uso. Esta práctica, relativamente frecuente en muchas especialidades médicas, queda reglamentada por el *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*, publicado el pasado 20 de julio de 2009¹⁸². En su Art. 13.1 expresa claramente que “*La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente...*”.

La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las especificadas en su ficha técnica se hace bajo la responsabilidad profesional del médico, lo que puede convertirse en un problema para el médico prescriptor ante un posible efecto adverso, ya que el laboratorio fabricante sólo se responsabiliza de la utilización en las indicaciones autorizadas. En el mismo Art. 13.1 se hace referencia a la obligación del médico que realiza una prescripción *off label* “*de justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre*”.

El interés por encontrar nuevos fármacos es creciente, y en este sentido son prometedores los resultados obtenidos con tramadol, pero son necesarias más investigaciones sobre la eficacia y seguridad de este analgésico opiáceo en el tratamiento de la EP.

No debemos olvidar que ninguno de los tratamientos farmacológicos utilizados cura la EP y que el cese del tratamiento farmacológico comporta la recidiva en un elevado porcentaje de casos. La EP es una condición multidimensional que refleja una respuesta fisiológica predeterminada biológicamente pero influida por factores psicosociales, por lo que la combinación de terapia sexual y tratamiento farmacológico sea probablemente la que proporcione mejores resultados a largo plazo. En pacientes jóvenes con poca experiencia sexual se debe aconsejar terapia sexual, ya que así aumentarán su autoconfianza, aprendiendo a controlar su eyaculación, así como en aquellos pacientes o parejas con EP de reciente aparición. Por el contrario, el candidato ideal para tratamiento farmacológico sería aquel con varios años de experiencia sexual y un patrón de EP primaria.

Bibliografía

1. Gross S. Practical treatise on impotence and sterility. Edinburgh: Y. J. Pentland; 1887.

2. Alfonso CF, Puentes Y. Eyaculación precoz: ¿a qué nos enfrentamos? *Sexología Integral*. 2006;3:217-22.
3. von Krafft-Ebing RF. *Psychopathia sexualis*, 11th ed. Stuttgart: Hause Enke; 1901.
4. Abraham K. Ueber Ejaculatio Praecox. *Zeitschr Aerztl Psychoanal*. 1917;4:171.
5. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol*. 1943;50:374-79.
6. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther*. 1989;15:130.
7. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res*. 2006;18 Suppl. 1:S5-13.
8. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DE, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80. Prevalence and correlates identifies in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*. 2005;17:39-57.
9. Immerman RS, Mackey WC. A biocultural analysis of circumcision. *Soc Biol*. 1997;44:265-75.
10. 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;51:816-23.
11. Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. National Health and Social Life Survey 1992: [United States] (ICP-SR 6647).
12. Carson C, Glasser D, Laumann E. Prevalence and correlates of premature ejaculation among men aged 40 years and older: a United States population based study. *J Urol*. 2003;169:1649.
13. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence a predictors. *JAMA*. 1999;281:537-44.
14. Kaplan, HS. *The new sex therapy*. New York: Brunner/Mazel; 1974.
15. Masters W, Johnson V. *Human sexual inadequacy*. Boston: Little, Brown; 1970.
16. Colpi CM, Fanciullacci F, Beretta G, Negri L, Zanollo A. Evoked sacral potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia*. 1986;18:583-6.
17. Fanciullacci F, Colpi GM, Beretta G, Zanollo A. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia*. 1988;20:326-30.
18. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatr Clin Pract*. 1998;2:287-93.
19. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*. 2002;168:2359-67.
20. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med*. 2005;2:492-7.
21. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med*. 2009;6:2888-95.
22. Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJ. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl*. 2008;10:102-9.
23. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
25. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA guideline on the pharmacological management of premature ejaculation. *J Urol*. 2004;172:290-4.
26. Lue T, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and premature ejaculation. En: Walsh PC, Redk AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2007.p.750-87.
27. ISSM: ISSM announces new definition of premature ejaculation. *International Society of Sexual Medicine Newsbulletin* 2007;24:6.[revista electrónica]. Disponible en: <http://www.issm.info/prod/data/bulletins/issm-24.pdf> [Consultado 01/02/2010].

28. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med.* 2008;5:1590-606.
29. Palmer NR, Stuckey BG. Premature ejaculation: a clinical update. *Med J Aust.* 2008;188:662-6.
30. McMahon CG. Premature ejaculation. *Indian J Urol.* 2007;23:97-108.
31. Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA. Lesions of the nucleus paragigantocellularis: Effects on mating behavior in male rats. *Brain Res.* 1992;596:73-9.
32. Bitran D, Thompson JT, Hull EM, Sachs BD. Quinelorane (LY163502), a D2 dopamine receptor agonist, facilitates seminal emission, but inhibits penile erection in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989;34:453-58.
33. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [3H]5-hydroxytryptamine, [3H]lysergic acid diethylamide and [3H]spiperidol. *Mol Pharmacol.* 1979;16:687-99.
34. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L, Hjorth S, Carlsson A, Lindberg P, et al. Effects of a new type of 5HT receptor agonist on male Rat sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15:785-92.
35. Kockott G, Feil W, Revenstorf D, Aldenhoff J, Besinger U. Symptomatology and psychological aspects of male sexual inadequacy: Results of an experimental study. *Arch Sex Behav.* 1980;9:457-75.
36. Kaplan H. The evaluation of sexual disorders: The urologic evaluation of ejaculatory disorders. New York: Brunner/Mazel: 1983.
37. Zilbergeld B. The new male sexuality. New York: Bantam: 1992.
38. Vandereycken W. Towards a better delineation of ejaculatory disorders. *Acta Psychiatr Belg.* 1986;86:57-63.
39. Kaplan HS. PE: How to overcome premature ejaculation. New York: Brunner/Mazel: 1989.
40. Strassberg DS, Mahoney JM, Schaagaard M, Hale VE. The role of anxiety in premature ejaculation: A psychophysiological model. *Arch Sex Behav.* 1990;19:251-7.
41. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol.* 1997;158:451-5.
42. Ertekin C, Colakoglu Z, Altay B. Hand and genital sympathetic skin potentials in flaccid and erectile penile states in normal potent men and patients with premature ejaculation. *J Urol.* 1995;153:76-9.
43. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi Y, Choi HK. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol.* 1996;156:979-81.
44. Rowland DL, Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Slob AK. Ejaculatory latency and control in men with premature ejaculation: An analysis across sexual activities using multiple sources of information. *J Psychosom Res.* 2000;48:69-77.
45. Qian Y, Melikian HE, Rye DB, Levey AI, Blakely RD. Identification and characterization of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins using site-specific antibodies. *J Neurosci.* 1995;15:1261-74.
46. Waldinger MD, Berendsen HHG, Blok BFM, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res.* 1998;92:111-8.
47. Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet.* 1998;8:37-40.
48. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int.* 2004;93:201-7.
49. Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, et al. Serotonin Transporter Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Men with Lifelong Premature Ejaculation. *J Sex Med.* 2009;6:276-84.
50. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:2542-6.
51. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 1996;66:2621-4.
52. Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29:174-84.
53. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274:1527-31.
54. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:1163-9.
55. Hariri AR, Brown SM. Images in neuroscience: Serotonin. *Am J Psychiatry.* 2006;163:12.
56. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Stelma FF, Nelemans P, Prins MH. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2004;9:433-41.
57. Grenier G, Byers S. Operationalizing early or rapid ejaculation. *J Sex Res.* 2001;38:369-78.
58. Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2006;3:465-75.
59. 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;5:1079-87.
60. La Pera, G, Nicastro A. A new treatment for premature ejaculation: the rehabilitation of the pelvic floor. *J Sex Mar Ther.* 1996;22:22-6.
61. Claes HT, Von Pappel H. Pelvic floor exercise in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;2 Suppl. 1:99.
62. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J.* 1956;49:353-8.
63. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther.* 1986;24:665-75.
64. Eaton H. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res.* 1973;1:432-4.
65. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiat.* 1994;151:1377-9.
66. Vanden Broucke H, Everaert K, Peersman W, Claes H, Vanderschueren D, Van Kampen M. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function. *J Urol.* 2007;177:237-40.
67. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia.* 2002;34:356-9.
68. Busato W, Galindo CC. Topical anesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2004;93:1018-21.
69. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): A novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int.* 2007;99:369-75.
70. Morales A. Developmental status of topical therapies for erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12 Suppl 4:S80-5.
71. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2009;103:940-9.
72. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology.* 2000;55:257-61.
73. Gittleman MC, Mo J, Lu M. Synergistic effect of meatal application of dyclonine/alprostadil cream for the treatment of early ejaculation (EE) in a double-blind and crossover study. Proceedings of the 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine, Copenhagen, Denmark December 4-7, 2005. *J Sex Med.* 2006;3 Suppl. 3:176.
74. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci.* 2007;30:79-84.
75. Seo KK, Kim SC, Lee MY. Comparison of peripheral inhibitory effects of clomipramine with selective serotonin re-up-

- take inhibitors on contraction of vas deferens: in vitro and in vivo studies. *J Urol*. 2001;165:2110-4.
76. 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;16:369-81.
77. Girgis SM, El-Haggag S, El-Hermouzy S. A double-blind trial of clomipramine in premature ejaculation. *Andrologia*. 1982;14:364-8.
78. Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM. Clomipramine as a treatment for rapid ejaculation: A double-blind crossover trial of fifteen couples. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:402-7.
79. 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;46:510-5.
80. Rowland DL, De Gouveia Brazao CA, Koos Slob A. Effective daily treatment with clomipramine in men with premature ejaculation when 25 mg (as required) is ineffective. *BJU Int*. 2001;87:357-60.
81. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KT. Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol*. 1996;156:1310-5.
82. Maier U, Koinig G. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116:357-9.
83. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2004;1:58-65.
84. McMahon CG. Ejaculatory dysfunction. En: Seftel AD, McMahon CG, Padma Nathan HSA, editors. Male and female sexual dysfunction. London: Mosby;2004.
85. Patterson WM. Fluoxetine induced sexual dysfunction [letter]. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:71.
86. Forster P, King J. Fluoxetine for premature ejaculation. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1523.
87. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1504-9.
88. Wang WF, Chang L, Minhas S, Ralph DJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120:1000-6.
89. Waldinger MD, van De Plas A, Pattij T, van Oorschoot R, Coolen LM, Veening JG, et al. The selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160:283-9.
90. Kiliç S, Ergin H, Baydinc YC. Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo-controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug. *Int J Androl*. 2005;28:47-52.
91. Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA, Wolen RL. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *Br J Psychiatry Suppl*. 1988;3:47-50.
92. Kara H, Aydin S, Yücel M, Agargün MY, Ocabaş O, Yilmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol*. 1996;156:1631-2.
93. Crenshaw R. Treatment of premature ejaculation with fluoxetine. *Proceedings of the American Psychiatric Association Meeting*; 1992, May 2-7: Washington.
94. Haensel SM, Klem TM, Hop WC, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:72-7.
95. Murat Başar M, Atan A, Yıldız M, Baykam M, Aydoğanlı L. Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp Urol*. 1999;52:1008-11.
96. Koe BK, Lebel A, Burkhardt CA, Schmidt AW. Sertraline: a potent inhibitor of (+)[3H]3-PPP binding to brain sigma ([sigma])-receptors. *Proceedings of the 19th Meeting of the Society for Neuroscience*; 1989. Oct. 29-Nov; Phoenix, Arizona.
97. Swartz DA. Sertraline hydrochloride for premature ejaculation. *J Urol* 1994;151 Suppl.:345A.
98. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-8.
99. Kaplan PM. The use of serotonergic uptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Marital Ther*. 1994;20:321-4.
100. Wise TN. Sertraline as a treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:417.
101. Mendels J, Camera A, Sikes C. Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:341-6.
102. Biri H, Isen K, Sinik Z, Onaran M, Küpeli B, Bozkirli I. Sertraline in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *Int Urol Nephrol*. 1998;30:611-5.
103. Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, Mellows G, Tasker TC, Zussman BD, et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 80 Suppl. 350:60-65.
104. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized, dose-response study. *Br J Urol*. 1997;79:592-95.
105. Ludovico GM, Corvasce A, Pagliarulo G, Cirillo-Marucco E, Marano A, Pagliarulo A. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *Br J Urol*. 1996;77:881-2.
106. Giammusso B, Morgia G, Spampinato A, Motta M. [Paroxetine in the treatment of premature ejaculation] [Article in Italian]. *Arch Ital Urol Androl*. 1997;69:11-3.
107. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride. *Int J Impot Res*. 1999; 11:241-45.
108. Isaksen PM. [The effect of an antidepressant agent on premature ejaculation] [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1995;115:1616-17.
109. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol*. 1999;161:1826-30.
110. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:556-60.
111. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *Int J Impot Res*. 2006;18:164-9.
112. Waldinger MD, Olivier B. Utility of selective serotonin reuptake inhibitors in premature ejaculation. *Curr Opin Invest Drugs*. 2004;5:743-7.
113. Posternak MA, Zimmerman M. Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:705-7.
114. Murray MJ, Hooberman D. Fluoxetine and prolonged erection. *Am J Psychiatry*. 1993;150:167-8.
115. Benazzi F. Involuntary sperm emission with fluoxetine. *Can J Psychiatry*. 1995;40:431.
116. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:47-59.
117. Dent LA, Brown WC, Murney JD. Citalopram-induced priapism. *Pharmacotherapy*. 2002;22:538-41.
118. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1974-82.
119. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med*. 2007;167:1246-51.
120. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl. 3:10-21.
121. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*. 2007;67:547-68.
122. van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerdink ER, van Hulten RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:303-7.
123. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:291-7.

124. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15:305-18.
125. Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci.* 2000;25:255-61.
126. Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol.* 2006;50:454-66.
127. FDA. FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications. FDA News 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108905.htm> [Consultado 01/02/2010].
128. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom.* 2007;76:5-14.
129. Mousavizadeh K, Ghafourifar P, Sadeghi-Nejad H. Calcium channel blocking activity of thioridazine, clomipramine and fluoxetine in isolated rat vas deferens: a relative potency measurement study. *J Urol.* 2002;168:2716-9.
130. Clément P, Bernabé J, Gengo P, Denys P, Laurin M, Alexandre L, et al. Supraspinal site of action for the inhibition of ejaculatory reflex by dapoxetine. *Eur Urol.* 2007;51:825-832.
131. 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;177:386-9.
132. Gengo PJ, View M, Giuliano F, McKenna KE, Chester A, Lovenberg T. Monoaminergic transporter binding and inhibition profile of dapoxetine, a medication for the treatment of premature ejaculation. *J Urol.* 2005;173 Suppl.: 239.
133. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2000;85:11-28.
134. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:301-9.
135. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int.* 2006;97:311-5.
136. PAXIL® (paroxetine hydrochloride) Tablets and Oral Suspension [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2007.
137. ZOLOFT® (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc; 2005.
138. 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;368:929-37.
139. McMahon C, Kim SW, Park NC, Chang CP, Rivas D, Tesfaye F, et al. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med.* 2010;7 Pt 1:256-68.
140. 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 [abstract]. *Urology* 2007;70(3):15.
141. 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;103:651-8.
142. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile (PEP): validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int.* 2009;103:358-64.
143. 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 [abstract]. *J Sex Med.* 2008;5 Suppl 1:30.
144. Montejó-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther.* 1997;23:176-94.
145. Giuliano F, Levine S, Buvat J, Rosen R, Kaufman J, Tesfaye F, et al. Lack of withdrawal syndrome or effects on anxiety with dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE): results from 2 phase III trials [abstract]. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:187.
146. Casey R, Tesfaye F, Mudumbi R, Rothman M, Rivas D. Effects of dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE) on the erectile function and scales of mood and affect [abstract]. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:186.
147. Brock G, Buvat J, Giuliano F, Althof S, Shabsigh R, Tesfaye F, et al. Improvement in sexual satisfaction of female partners of men with premature ejaculation (PE) treated with dapoxetine (DPX) [abstract]. *J Urol.* 2008;179 Suppl 4:431-2.
148. 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) [abstract]. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:186.
149. Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology.* 2003;61:1079-85.
150. Sato Y, Horita H, Kurohata T, Adachi H, Tsukamoto T. Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behaviour in rats. *Am J Physiol.* 1998;274 Pt 2:R243-7.
151. Lorrain DS, Hull EM. Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area. *Neuroreport.* 1993;5:87-9.
152. Lorrain DS, Matuszewich L, Howard RV, Du J, Hull EM. Nitric oxide promotes medial preoptic dopamine release during male rat copulation. *Neuroreport.* 1996;8:31-4.
153. Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, Dominguez J, Moses J, Lorrain DS. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology.* 1994;33:1499-504.
154. Machtens S, Uckert S, Stanarius A. Identification of NADPH-diaphorase and NOS isoforms in the human seminal vesicle by immunohistochemical approach by light and electron microscopical examination. *Eur Urol.* 1999;35 Suppl 2:160.
155. Machtens S, Ckert S, Stief CG, Tsikas D, Frlich JC, Jonas U. Effects of various nitric oxide-donating drugs on adrenergic tension of human seminal vesicles *in vitro*. *Urology.* 2003;61:479-83.
156. Hsieh JT, Chien CT, Liu SP, Chen CF, Lai MK. An experimental model to evaluate the in vivo response of rat seminal vesicle to electrical stimulation. *Neurosci Lett.* 1996;204:215-7.
157. Hib J, Ponzio R, Vilar O. Effects of autonomic drugs on contractions of rat seminal vesicles in vivo. *J Reprod Fertil.* 1984;70:197-202.
158. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2001;13:41-5.
159. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2486-9.
160. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, Leng J, Li Z, Han YF. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. [Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005;11:520-2.
161. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology.* 2003;61:197-200.
162. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. [Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004;10:366-7.
163. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haugie S, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;2:368-75.
164. Li X, Zhang SX, Cheng HM, Zhang WD. [Clinical study of sildenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003;9:266-9.
165. Lozano AF. Premature ejaculation. Pharmacological treatment. Three years after. [abstract]. *Int J Imp Res.* 2003; 15:S11.
166. Sommer F, Klotz T, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: A comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol.* 2005;174:202.

167. Mattos RM, Lucon AM. Tadalafil and slow-release fluoxetine in premature ejaculation - a prospective study. *J Urol*. 2005; 173 Suppl 4:239.
168. Erenpreiss J, Zalkalns J. Premature ejaculation: Comparison of paroxetine alone, paroxetine plus local lidocaine and paroxetine plus sildenafil. [abstract]. *Int J Imp Res*. 2002;14 Suppl.4:S33.
169. Linn R, Ginesin Y, Hardak S, Mertzyk S. Treatment of sildenafil as part of the treatment in premature ejaculation. [abstract]. *Int J Imp Res*. 2002;14 Suppl.4:S39.
170. Chia S. Management of premature ejaculation - a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2002;25:301-5.
171. Atan A, Başar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology*. 2006;67:388-91.
172. Cavallini, G. Alpha 1-blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol*. 1995;28:126-30.
173. Başar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Başar H, Batislam E. Trazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:773-7.
174. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, DelkJR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med*. 2008;5:188-93.
175. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:27-31.
176. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of Tramadol Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets in Male Subjects With Premature Ejaculation. [Consultado 01/02/2010]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983736>
177. Bleustein CB, Eckholdt H, Arezzo JC, Melman A: Effects of circumcision on male penile sensitivity [abstract]. *J Urol*. 2003;169:1260.
178. Puigvert A, Briceño Mayz O, Ruiz Castañe O, Egozcue S. Neurotomía selectiva como tratamiento quirúrgico de la eyaculación prematura. *Actualidad Andrológica*. 2000;8:59-62.
179. Shi WG, Wang XJ, Liang XQ, Liu ZQ, Huang MJ, Li SQ, et al. [Selective resection of the branches of the two dorsal penile nerves for primary premature ejaculation]. [Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14:436-8.
180. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 1998;159:425-7.
181. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:274-81.
182. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174;20 de julio de 2009:60904-13.[Consultado 01/02/2010]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>