

Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



EYACULACIÓN PRECOZ: CONOCERLA, DIAGNOSTICARLA Y CORREGIRLA

Tratamiento farmacológico de la eyaculación precoz

A.R. Jurado López

Instituto Europeo de Sexología, Elviria Medical Centre, Marbella, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Eyaculación prematura;
Tratamiento farmacológico;
Dapoxetina

Resumen

La aproximación biomédica a la eyaculación precoz ha permitido un mejor conocimiento fisiopatológico y, por lo tanto, el uso de fármacos para el tratamiento de esta disfunción sexual. La mayoría de los estudios de eficacia de estos fármacos no han sido realizados teniendo en cuenta todos los parámetros que actualmente definen la eyaculación precoz: el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal medido con reloj, la cuantificación de la percepción propia del control de la eyaculación (cuestionarios) y de las consecuencias que pueda generar en el paciente y en su pareja, si la hay. Por este motivo es difícil analizar la evidencia científica y se utilizan fármacos sin indicación aprobada para la eyaculación precoz. En este texto se hace un breve repaso de los tratamientos farmacológicos sin indicación aprobada (inhibidores de la fosfodiesterasa-5, bloqueadores alfa adrenérgicos, tramadol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y de los que se han desarrollado para ser utilizados en la eyaculación precoz y cuentan con indicación en este proceso (anestésicos tópicos, dapoxetina).

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Premature ejaculation;
Pharmacological treatment;
Dapoxetine

Pharmacological treatment of the premature ejaculation

Abstract

Biomedical approach to premature ejaculation (PE) has permitted a better physiopathological knowledge and so the use of pharmacological agents for the treatment of this sexual dysfunction. Most of the studies to evaluate the efficacy of these drugs were not carried at all the parameters which actually define PE: intravaginal ejaculatory latencie time (IELT) tested with watch, ejaculation control self perception cuantification (questionaries) and cuantification of generated consequences in patient and partner, if it existes. For this

Correo electrónico: anarosajurado@yahoo.es

reason, it is difficult to analyse the scientific evidence and we use medicines with no approved indication for PE (“off label”). This text is a review of pharmacological agents with no approved indication (PDE type 5 inhibitors, α -blockers, tramadol, SSRI, clomipramine), and pharmacological agents developed to be used in the treatment of PE and having got indication in this sexual dysfunction or “on label” drugs (topic anesthetics, dapoxetine).

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La eyaculación precoz (EP) recibe tratamiento desde hace relativamente poco tiempo, puesto que desde el punto de vista sexológico se ha convertido en una entidad clínica en la segunda mitad del siglo pasado, coincidiendo con la liberación sexual femenina. En un principio se entendía básicamente como un problema de control del reflejo eyaculatorio, por lo cual durante mucho tiempo se ha tratado mediante técnicas sexológicas, respecto a las cuales coincidimos con otros autores¹ en la necesidad de realizar más estudios contrastados que corroboren la efectividad observada al aplicarlas adecuadamente en la clínica diaria.

El modelo biomédico de aproximación a esta entidad ha favorecido el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la EP, así como su definición en términos de parámetros medibles y reproducibles para la investigación.

Una vez conocida la fisiopatología son numerosos los fármacos empleados, con mayor o menor éxito, aunque en la actualidad son pocos los que tienen como indicación la EP. Se hará un breve repaso de ellos, así como de su evidencia científica y eficacia.

La primera dificultad que se encuentra al repasar la evidencia es que la eficacia no se ha valorado con los mismos parámetros en todos los estudios. Según la International Society for Sexual Medicine (ISSM)², los criterios diagnósticos de la EP que servirían para verificar la eficacia de los tratamientos serían: tiempo de latencia de eyaculación tras la penetración (IELT, *intra vaginal ejaculation latency time*) controlado con reloj, cuantificación de la percepción propia del control de la eyaculación (cuestionarios) y de las consecuencias que pueda generar en el paciente y en su pareja, si la hay. Desafortunadamente, no todos los estudios los contemplan, lo cual establece mucha variabilidad en el análisis.

Tratamientos de uso no aprobado para eyaculación precoz

Fármacos con evidencia limitada y/o indicados en casos específicos (tabla 1)

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), efectivos para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), se propusieron para su uso en pacientes con EP. Era lógico pensar que la seguridad en la erección generara una mayor confianza en el paciente con EP, pero los estudios realizados al respecto con sildenafil, vardenafil y tadalafil no aportan evidencia suficiente para una indicación reglada³.

En algunos casos se han obtenido buenos resultados en la percepción de control eyaculatorio, en la satisfacción en general⁴, en la disminución del período refractario postorgásmico, que favorece una segunda erección³, e incluso en el alargamiento del IELT en un estudio realizado con vardenafil⁵, probablemente relacionado con una disminución del tono simpático.

Pero en este momento se consideran de utilidad en pacientes con EP y con DE concomitante, incluso postulándose de primer uso. En este caso, el tratamiento farmacológico de la EP quedaría relegado, aunque cada día aparecen más estudios a favor de la asociación de tratamientos, que sugieren que si se utilizan de forma adecuada se minimizaría la aparición de posibles riesgos o efectos secundarios⁶.

Un ensayo clínico recientemente publicado aboga por la asociación dapoxetina-mirodenafil en el tratamiento de pacientes con EP sin DE, pues en una muestra de 118 sujetos encuentra mejores resultados con la asociación que con dapoxetina sola, sin diferencias en relación con los efectos secundarios⁷. No obstante se necesitan más estudios para aumentar el nivel de evidencia y el grado de recomendación.

Bloqueadores alfa

Terazosina, alfuzosina y silodosina se han estudiado como posibles fármacos para utilizar a demanda en el tratamiento de la EP; sin embargo, en la mayoría de los casos no se han evaluado con parámetros objetivos como el IELT.

Estos fármacos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) y es bien conocido su efecto adverso sobre la sexua-

Tabla 1 Tratamientos de uso no aprobado para la eyaculación precoz (EP) con evidencia limitada y/o indicados en casos específicos

Grupo farmacológico	Fármacos testados	Usos posibles
Inhibidores de la PDE-5	Sildenafil Vardenafil Tadalafil Mirodenafil	EP+DE concomitantes
Bloqueadores alfa	Terazosina Silodosina Alfuzosina	Podrían ser adecuados en pacientes con comorbilidad EP-STUI

DE: disfunción eréctil; EP: eyaculación precoz; PDE-5: fosfodiesterasa-5; STUI: sintomatología del tracto urinario inferior.

Tabla 2 Tratamientos de uso no aprobado para la eyaculación precoz con evidencia establecida

Grupo farmacológico	Fármacos testados	Características
ISRS	Tramadol	Uso a demanda 1-2 h antes de la relación Dosis bajas: 50 mg hidrocloreuro de tramadol
	Paroxetina	Uso diario
	Sertralina Fluoxetina Citalopram	Síndrome de discontinuación en la retirada brusca
Antidepresivos tricíclicos	Clomipramida	Uso a demanda 12-24 h antes de relaciones sexuales EA: náuseas 48 h

EA: efectos adversos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

lidad de estos pacientes al provocar retraso eyaculatorio. Silodosina es el bloqueador alfa con mayor efecto sobre la supresión de la eyaculación, por lo cual recientemente se está testando en este sentido⁸.

Anteriormente se han evaluado terazosina, en el contexto de pacientes con EP y STUI⁹, y este fármaco y alufosina en pacientes con EP psicógena resistente a intervención psicoterápica¹⁰. No hay revisiones ni metaanálisis que permitan una mayor evidencia científica para la recomendación, aunque la mayoría de los autores los consideran adecuados en pacientes con comorbilidad STUI-EP.

Fármacos con evidencia establecida (tabla 2)

Tramadol

Es un analgésico opiáceo con potencia entre 6 y 10 veces inferior a la morfina y con acción central que ha demostrado su eficacia en la reducción del IELT en pacientes con EP^{11,12}. Algunos autores lo proponen como un buen tratamiento a demanda utilizado a dosis reducida de 50 mg de hidrocloreuro, 1-2 horas antes de la actividad sexual. Sus efectos secundarios pueden ser mareos, cefaleas, náuseas, vómitos y sudoración.

En un reciente metaanálisis realizado sobre 7 publicaciones se demuestra como tramadol aumenta 3 min el IELT, sin que se hayan encontrado diferencias significativas en relación con paroxetina, con buenos resultados de mejoría reportados por los pacientes¹³.

Tabla 3 Dosificación testada para los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina en el tratamiento de la eyaculación precoz

Paroxetina	10-40 mg
Sertralina	50-200 mg
Fluoxetina	20-40 mg
Citalopram	20-40 mg

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son fármacos que se utilizan como antidepresivos, inhiben la recaptación presináptica de serotonina en el sistema nervioso central, por lo que aumentan la cantidad de serotonina disponible en la sinapsis y alargan, de esta forma, la latencia eyaculatoria.

Se utilizan diariamente, de forma crónica, y aunque pueden empezar a ser efectivos durante la primera semana, su efecto máximo tarda 3-4 semanas, porque tienen que provocar una saturación de los autorreceptores para que empiecen a aumentar los valores de serotonina. Esta característica les inhabilita para su uso a demanda¹⁴, aunque algunos autores han propuesto el uso de paroxetina, sertralina o fluoxetina 4-6 horas antes de las relaciones sexuales¹⁵.

Los ISRS, salvo algunos como fluvoxamina y venlafaxina, han probado que retrasan el IELT. Por orden de mayor a menor eficacia, según el metaanálisis de Waldinger et al¹⁶, aparecen: paroxetina (10-40 mg), sertralina (50-200 mg), fluoxetina (20-40 mg) y citalopram (20-40 mg) (tabla 3).

La mayoría de los efectos adversos inmediatos que producen son leves y se reducen con el uso crónico¹⁴. Entre ellos bostezos, náuseas, sudoración y diarrea. Pueden afectar a la función sexual, provocando disminución del deseo y disfunción eréctil¹⁷. En el uso crónico se pueden producir priapismo (citalopram)¹⁸ y pérdida de masa ósea¹⁹, así como alteraciones del esperma^{19,20} que reducen la fertilidad (citalopram y paroxetina).

Hay que advertir que su retirada debe ser progresiva para evitar un típico síndrome de discontinuación que aparece a los 2-3 días de la retirada brusca, dura más de 1 semana y cursa con náuseas, mareos, vómitos, cefaleas, ataxia, excitación, ansiedad e insomnio.

Aunque ningún ISRS ha sido aprobado con esta indicación, varios organismos, como la American Urological Association²⁰, recomiendan su utilización fuera de indicación (*off-label*) para el tratamiento de la EP.

Clomipramina

Es un antidepresivo tricíclico que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EP, pues a dosis de 25 mg 12-24 horas antes de la relación sexual produce un incremento del IELT de hasta 4 veces el basal^{21,22}, así como una mejoría en otros parámetros, como la satisfacción referida por el paciente y por su pareja²³. Este incremento es similar al que producen sertralina o fluoxetina, según el metaanálisis de Waldinger et al¹⁶.

En el uso a demanda hay un efecto secundario común: náuseas de aproximadamente 48 horas de evolución. En el uso crónico presenta más y más severos efectos adversos que los ISRS¹⁴.

Tratamientos con indicación aprobada para la eyaculación precoz

Anestésicos tópicos

El uso de anestésicos tópicos en cremas o en espray para intentar el retraso de la eyaculación se remonta a mediados del siglo pasado. Se han utilizado para este fin fárma-

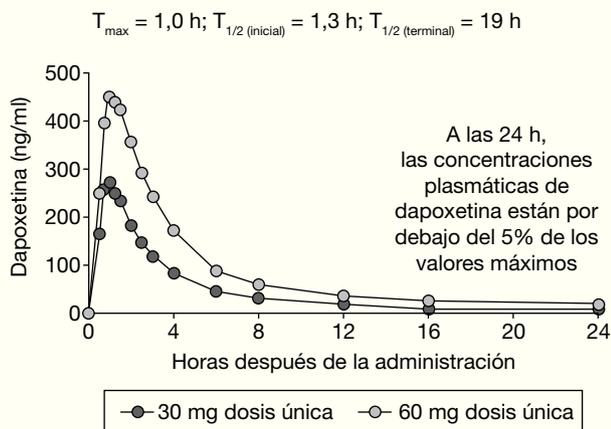


Figura 1 Farmacocinética de dapoxetina.

cos como lidocaína, prilocaína o la mezcla de ambos. En España es bien conocida la crema EMLA.

Su uso de basa en lo que se ha postulado como uno de los motivos de la EP: la hipersensibilidad del glande. Al aplicarla 10-20 min antes de las relaciones, el efecto anestésico reduce esta hipersensibilidad y se alarga el tiempo de eyaculación.

El desarrollo de un nuevo spray con lidocaína 7,5 mg/prilocaína 2,5 mg (TEMPE, *topical eutectic-like mixture for premature ejaculation*) ha hecho que aparezcan nuevos es-

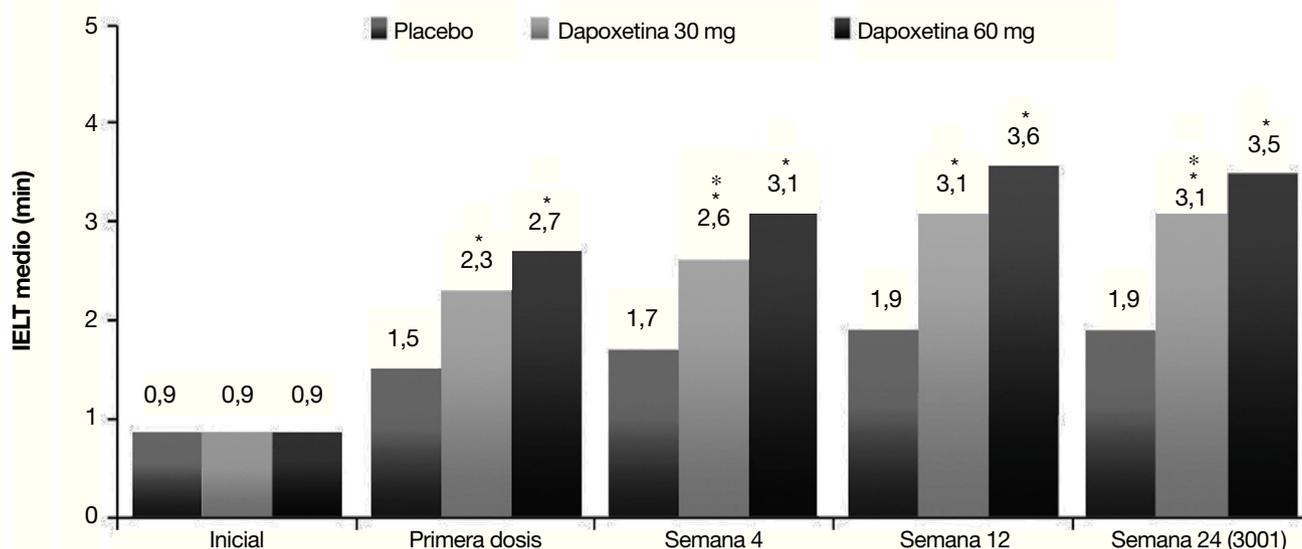
tudios doble ciego y controlados con placebo en los cuales se demuestra como la aplicación de anestesia tópica alarga el IELT, además de las puntuaciones de tests como Premature Ejaculation Profile (PEP) o el Index of Premature Ejaculation (IPE), en los dominios de control eyaculatorio y satisfacción sexual^{24,25}. La satisfacción referida por las parejas también era significativamente superior que con el placebo.

La ventaja que se obtiene del tratamiento tópico es la evitación de los efectos adversos sistémicos y el hecho de que se han obtenido escasos efectos secundarios locales, como pérdida de la erección (1-5%), eritema genital (1%), hipoestesia en el pene (3%), irritación vulvovaginal (2-8%).

Aunque los anestésicos tópicos se han utilizado hasta ahora con indicación “*off-label*”, el spray TEMPE recibió en diciembre de 2013 la autorización de comercialización para el tratamiento de la eyaculación precoz por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA en inglés), y simultáneamente de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, como un tratamiento indicado para la EP. Se utilizará 15 min antes de las relaciones sexuales, sobre todo en los pacientes con hipersensibilidad genital y poco componente psicógeno. Se espera que tenga una rápida absorción, que disminuya los efectos secundarios derivados de la impregnación de las mucosas genitales de la pareja²⁶.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis realizados sobre 7 publicaciones, con un total de 566 pacientes en los grupos de estudio y 388 en los placebo, refrenda estos datos referidos al uso de anestesia tópica para el tratamiento de la EP²⁷.

Datos conjuntos (valor inicial – semana 12[†]) y datos del estudio 3001 (semana 24[†])*
*p< 0,001 frente a placebo ANCOVA



[†]Semana 12 (012, 013, 3003) o semana 24 (3001) o última visita

Figura 2 Datos agrupados sobre el tiempo de la latencia de eyaculación tras la penetración (IELT) obtenidos en el tratamiento con dapoxetina. Adaptada de McMahon et al²⁹.

Tabla 4 Efectos adversos de dapoxetina*

Muy frecuentes, > 1/10	Náuseas (11-22,2%) Mareos (5,8-10,9%) Cefaleas (5,6-8,8%)	
Frecuentes, > 1/100 a < 1/10	Diarrea Somnolencia Insomnio Cansancio Nasofaringitis	Ansiedad Temblor Rubefacción Parestesia

Adaptada de la Ficha Técnica de dapoxetina.

* Reacciones adversas relacionadas con la dosis y notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos en fase 3. Los grupos tomaron 30 mg o 60 mg, según las necesidades.

Tabla 5 Contraindicaciones de dapoxetina

- Enfermedades cardíacas significativas como:
 - Insuficiencia cardíaca (NYHA clase II-IV)
 - Alteraciones de la conducción como bloqueo AV o síndrome de disfunción sinusal
 - Cardiopatía isquémica significativa
 - Antecedentes de síncope
- Antecedentes de manía o depresión grave.
- Tratamiento concomitante con IMAO o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con IMAO. Tampoco se podrán administrar IMAO en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina.
- Tratamiento concomitante con tioridazina o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con tioridazina. Tampoco se podrá administrar tioridazina en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina.
- Tratamiento concomitante con ISRS, IRSA, ATC u otros medicamentos/plantas medicinales con efectos serotoninérgicos o en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con estos medicamentos/plantas medicinales. Tampoco se pueden administrar estos medicamentos/plantas medicinales en los 7 días siguientes al final del tratamiento con dapoxetina.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazadona, nelginavir, atazanavir, etc.
- Insuficiencia hepática moderada y grave.

Adaptada de la Ficha Técnica de dapoxetina.

ATC: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; IRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina.

Dapoxetina

Es el primer fármaco desarrollado específicamente para el tratamiento de la EP. Es un ISRS que se absorbe y elimina más rápido que los demás fármacos de su grupo. Su rápida absorción conlleva un aumento brusco de los valores de serotonina que satura la capacidad compensatoria de los au-

torreceptores, lo cual permite un efecto inmediato y, por lo tanto, su uso a demanda, 1-3 horas antes de las relaciones sexuales. Su pico de concentración máxima (T_{max}) se alcanza a las 1,3 horas. Las concentraciones plasmáticas a las 24 horas son < 5% del pico inicial²⁸ (fig. 1).

El desarrollo de la indicación para el tratamiento de la EP se ha basado en 5 ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo en fase III, que se han realizado en varios países con 6.000 pacientes²⁹.

En ellos se ha comprobado como dapoxetina, utilizada a demanda, a dosis de 30 y de 60 mg es capaz de mejorar todos los aspectos de la EP que se consideran criterios diagnósticos, tanto en casos clínicos primarios como en secundarios:

1. IELT: aumenta 2,5-3 veces, incluso más si el cuadro es más grave.
2. Mejora de los resultados informados por los pacientes medidos mediante test, como el PEP o el IPE:

- Incremento de la percepción de control sobre la eyacuación del 36-44%, frente al 18% en el placebo²⁸.

- Mejoría de la angustia personal.

- Mejoría de la satisfacción con el acto sexual.

3. Mejora de la impresión general clínica de cambio, tanto para el paciente como para su pareja, medida con cuestionario de respuestas en escala de Lieker.

En relación con los efectos adversos (tabla 4), una de sus principales ventajas es la de no presentar síndrome de discontinuación, como ocurre con los demás ISRS, además de no afectar a la función sexual (no produce DE ni disminución de la libido)³⁰.

En los estudios en fase III referidos solo se produjo un 1,6% de abandonos²⁸, pues los efectos secundarios más frecuentes fueron las náuseas, sobre todo de intensidad leve y que disminuyen con el tiempo de uso.

Los efectos adversos son dosis dependientes, así se recoge en todos los ensayos clínicos por separado y en el análisis integrado de los estudios pivotaes de eficacia de McMahon y en la ficha técnica del producto.

Se ha consensuado ya con evidencia científica que la dosis de inicio debe ser de 30 mg, aumentándola a 60 mg si el paciente la tolera y hay respuesta.

Una advertencia importante en el uso de dapoxetina es el riesgo de hipotensión ortostática y síncope. Este riesgo se valora, sobre todo, en pacientes cardiovasculares y afecta a las contraindicaciones y a las recomendaciones. Según se indica en la ficha técnica, el síncope con pérdida de conocimiento, en los estudios iniciales del desarrollo del producto, afectó solo a los tratados con dapoxetina 30 mg pero ha llevado a la elaboración de una serie de recomendaciones, que incluye el tomar dapoxetina con un gran vaso de agua, no utilizarlo junto con otros fármacos que podrían aumentar las posibilidades de hipotensión (alcohol, bloqueadores alfa, inhibidores de la PDE-5) y realizar una prueba ortostática antes de iniciar el tratamiento (tomar la presión arterial y el pulso en posición supina y de pie).

En cuanto a la advertencia de no tomar dapoxetina junto a los fármacos inhibidores de la PDE-5, las contraindicaciones que aparecen en la ficha técnica de dapoxetina se exponen en la tabla 5.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10;(8):CD008195.
- McMahon CG, Althoff SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, 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.
- Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agró E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2012;9:2404-16.
- McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med*. 2005;2:368-75.
- Aversa A, Pili M, Francomano D, Bruzziches R, Spera E, La Pera G, et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2009;21:221-7.
- McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med*. 2013;10:2312-25.
- Lee WK, Lee SH, Cho ST, Lee YS, Oh CY, Yoo C, et al. Comparison between on-demand dosing of dapoxetine alone and dapoxetine plus mirodenafil in patients with lifelong premature ejaculation: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Sex Med*. 2013. Doi:10.1111/jsm.12287. [Epub ahead of print].
- Sato Y, Tanda H, Nakajima H, Nitta T, Akagashi K, Hanzawa T, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. *Int J Urol*. 2012;19:268-72.
- Basar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosine in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:773-7.
- Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol*. 1995;28:126-30.
- Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med*. 2008;5:188-93.
- Kaynar M, Kilic O, Yurdakul T. On-demand tramadol hydrochloride use in premature ejaculation treatment. *Urology*. 2012;79:145-9.
- Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2012;80:618-24.
- Xin ZC, Zhu YC, Yuan YM, Cui WS, Jin Z, Li WR, et al. Current therapeutic strategies for premature ejaculation and the future perspectives. *Asian J Androl*. 2011;13:550-7.
- Rowland D, McMahon CG, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2010;7 4 Pt 2:1668-86.
- 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.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1,022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
- Dent LA, Brown WC, Murney JD. Citalopram-induced priapism. *Pharmacotherapy*. 2002;22:538-41.
- 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.
- Montague DK, Jarow J, Broderick G, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol*. 2004;172:290-4.
- Strassberg DS, De Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther*. 1999;25:89-101.
- 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;46:510-6.
- Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM. A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:402-7.
- Dinsmore W, Wyllie M. 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08456.x>
- Carson C, Wyllie M. Improved ejaculatory latency, control, and sexual satisfaction when PSD502 is applied topically in men with premature ejaculation: Results of a Phase III, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010;7:3179-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01913.x>
- Morales A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment -topical versus systemic. *Can Urol Assoc J*. 2012;6:380-5.
- Xia JD, Han YF, Zhou LH, Chen Y, Dai YT. Efficacy and safety of local anaesthetics for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2013;15:497-502.
- Anderson 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.
- McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina J, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med*. 2011;8:524-39.
- Informe de Evaluación de dapoxetina. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Osakidetza. Gobierno Vasco. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/informe_dapoxetina.pdf