

Reseña clínico terapéutica de la eyaculación precoz

Dr. Santiago Cedrés

Sexólogo clínico - Ex. Profesor Adjunto de Medicina Interna - Montevideo, Uruguay



RESUMEN: En los últimos 25 años, el conocimiento médico de la eyaculación precoz ha avanzado en forma importante.

Estos avances se refieren especialmente a conocer la fisiología del reflejo eyaculatorio,^(2, 3, 4, 5, 6, 70) al estudio de su prevalencia real,^(7, 8, 9, 10, 11) a definir la disfunción,⁽¹²⁾ a analizar el impacto psicológico en la persona y su pareja,⁽¹³⁾ a diseñar instrumentos de medida y diagnóstico certero,^(14, 15) a crear nuevas propuestas terapéuticas y a estudiar su seguridad, eficacia y satisfacción.^(16, 17, 18, 9, 19, 20, 15, 21)

En el presente artículo se analizan las nuevas alternativas farmacológicas para su tratamiento.

Palabras clave: Eyaculación precoz, ISRS, dapoxetine.

ABSTRACT: In the past 25 years, the medical knowledge of premature ejaculation has advanced significantly.

These advances are especially concerned to know the physiology of ejaculation reflex,^(2, 3, 4, 5, 6, 70) to the study of its prevalence^(7, 8, 9, 10, 11) to define dysfunction⁽¹²⁾ to analyze the psychological impact on the person and their partner,⁽¹³⁾ to design measuring instruments and accurate diagnosis,^(14, 15) to create new procedures and to study the safety, efficacy and satisfaction.^(16, 17, 18, 9, 19, 20, 15, 21)

This paper discusses new pharmacological treatment alternatives.

Key words: Premature ejaculation, SSRIs, dapoxetine.

Definición

Durante las últimas décadas los criterios empleados para definir la eyaculación precoz (EP) han sido numerosos y muy diversos.

Masters y Jonson⁽²⁴⁾ la definieron como "la incapacidad de inhibir la eyaculación durante el tiempo suficiente para que la pareja pueda alcanzar el orgasmo en el 50% de las relaciones con coito"; mientras que Kaplan define la EP como "la ausencia de control voluntario sobre el reflejo eyaculatorio."

Algunos autores más contemporáneos la han definido en términos absolutamente temporales, estableciendo márgenes de 1, 2, 3, 5 y 7 minutos, antes de que tenga lugar la eyaculación y una vez producida la penetración.

Otros autores establecen como criterio el número de movimientos de fricción en el coito ("empujes"), que en ocasiones no supera el primer movimiento. De forma arbitraria se ha establecido un mínimo de 15 bamboleos,^(22, 23) a partir de los cuales ya no se trataría de una eyaculación precoz.

En el Consenso de la Academia Internacional de Sexología Médica este trastorno se define como "una condición persistente o recurrente en la que el varón no consigue percibir y/o controlar las sensaciones propioceptivas que preceden al reflejo eyaculatorio, que origina trastornos personales y/o perturba la relación con la pareja."

Sin embargo, todos estos conceptos dificultan disponer de un parámetro cuantificable objetivamente que permita la aplicación de métodos científicos para el estudio de la EP, por lo que, para numerosos autores es recomendable usar el IELT (tiempo de latencia de la eyaculación intravaginal), un cronómetro para medir el tiempo de coito durante un período que permita establecer una línea base durante el tratamiento, y definir la EP como "la eyaculación que ocurre menos de 1 min después de la penetración vaginal."⁽²⁵⁾ Esta consideración conceptual resulta, según estos investigadores, esencial para la investigación de los tratamientos farmacológicos para la EP.

Hay que aceptar que desde el punto de vista clínico esta definición no supone un criterio del todo válido, ya que en muchas ocasiones la EP aparece incluso antes de la penetración, o la duración de la penetración, aun siendo mayor de 1 o 2 min, no permite una relación gratificante.

Ante todo esto, uno de los conceptos más aceptado por el momento es el establecido en la revisión de la cuarta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV-TR),⁽²⁶⁾ donde se define como "la eyaculación persistente o recurrente como respuesta a una estimulación sexual mínima antes, durante o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee."

La EP supone un trastorno marcado o una dificultad interpersonal, y los síntomas no se deben exclusivamente a los efectos directos de una sustancia, como la retirada de opiáceos.

Especialmente en estos últimos años han sido numerosas las propuestas centradas en el establecimiento de criterios diagnósticos que combinen parámetros basados en la evidencia, con los basados en la autopercepción del paciente. En esta línea, se destaca la propuesta de Waldinger, publicada recientemente en el *Journal of Sexual Medicine*, con el objetivo de establecer los nuevos criterios para el DSM-V, cuya publicación se espera en los próximos 5 años y de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-11).

Para este autor, estos nuevos criterios deberían incluir la aparición de eyaculación rápida de forma persistente e involuntaria durante la relación sexual coital con un IELT menor de 1,5 min y, además, la eyaculación rápida debe aparecer en un 90% o más de las relaciones sexuales.

Además, establece 3 formas clínicas de EP, a las ya conocidas de primaria o secundaria (o adquirida) añade una nueva que denomina *eyaculación precoz variable natural*, la cual estaría caracterizada por la aparición esporádica de “*queja*” de eyaculación rápida de forma involuntaria, independiente del IELT, y considerada como una variación normal de la ejecución eyaculatoria que no precisa tratamiento.⁽²⁷⁾

Nuevos criterios diagnósticos

Surge la necesidad de una nueva definición basada en la evidencia, como respuesta la *Sociedad Internacional de Medicina Sexual (International Society for Sexual Medicine -ISSM)* formó en 2007 un Comité Ad Hoc para definir la Eyaculación Precoz o Prematura. Este comité fue integrado por los investigadores más reconocidos del mundo en eyaculación precoz de todos los continentes, de ambos sexos y diversa trayectoria científica y académica. El panel de expertos estableció que para realizar una correcta definición de EP era necesario tomar en cuenta los siguientes parámetros:

- tiempo en eyacular,
- incapacidad para retrasar la eyaculación y
- consecuencias negativas de la disfunción.

Se concluyó que actualmente la evidencia objetiva para la definición se limita a hombres con EP de larga data y que realizan coito vaginal. Se podría aplicar a otras actividades sexuales además del coito vaginal, pero el panel reportó que hay insuficientes datos objetivos para elaborar una definición basada en la evidencia para la EP en otras actividades sexuales.

Althof SE, Abdo CHN, Dean J, et al. publican entonces la nueva definición con criterios diagnósticos (*International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation*) en el *Journal of Sexual Medicine* 2010;7: 2947–2969):

“La Eyaculación Precoz es la que siempre o casi siempre ocurre antes del minuto de penetración vaginal, con incapacidad de demorarla en todas o casi todas las penetraciones vaginales y que ocasiona consecuencias negativas

para la persona, como estrés, molestia, frustración o la pérdida de satisfacción sexual”.

Se debe a una falta del aprendizaje de la recepción y la integración de las sensaciones placenteras percibida durante el acto sexual, que lleva a no saber reconocer el momento en que se lo puede prolongar.

En ocasiones normales el hombre atraviesa 3 fases durante la relación sexual:

- **Deseo:** el hombre comienza a percibir síntomas de excitación.
- **Excitación:** ocurre la erección.
- **Orgasmo:** fase final en la cual el hombre eyacula.

La fase de “*excitación*” es la que más debe extenderse y representa la fase crítica donde se debe controlar la eyaculación. Cuando esto no se puede hacer, se llega al orgasmo en forma rápida generando frustración para el varón y para la pareja.

No se conoce la causa exacta de esta disfunción. Antes se pensaba que era un trastorno únicamente psicológico. Hoy se sabe que es un estado más complejo que también involucra factores orgánicos.

Las causas biológicas tienen más peso cuando la eyaculación precoz persiste en el tiempo.

Clasificación

Actualmente la eyaculación precoz se clasifica como:

- **EP Primaria:** cuando el paciente reconoce dificultades en el control eyaculatorio desde el inicio de su vida sexual.
- **EP Secundaria:** cuando las dificultades en el control eyaculatorio se instalan luego de un tiempo de respuesta eyaculatoria normal.
- **EP Antepostas:** cuando el paciente eyacula previo a la penetración vaginal. Es la forma más severa de presentación de la EP.

Prevalencia

La EP es una entidad muy común con tasas medias de prevalencia que oscilan entre el 16 y el 23% de los varones (alrededor del 30% de las demandas de atención sexológica).⁽²⁸⁾

The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GS-SAB) en una muestra de 13.618 varones de 29 países, aportó una prevalencia de EP del 27%. Los datos que aporta la investigación en España van en esta dirección y así, en el Instituto Andaluz de Sexología, la EP es la segunda demanda en orden de frecuencia, lo que supone un 29% de los casos.⁽²⁹⁾

En el *Departamento de Sexología del Centro Interdisciplinar de Psicología y Salud, CIPSA*, de una muestra de 304 pacientes varones, el 26% acuden aludiendo como motivo de consulta Eyaculación Precoz (2006).

En la práctica clínica, la EP es un motivo de consulta muy frecuente, haciéndose difícil apreciar su real prevalencia. Muy pocos portadores de EP buscan ayuda (9%), de los

que lo hacen 91,5% reporta que no tuvo éxito buscando tratamiento, y en la mayoría de los casos (81,9%) es el propio paciente quien busca iniciar la conversación durante la consulta.⁽⁸⁾

Etiología

Durante las dos últimas décadas, varios estudios han sugerido que la EP primaria y secundaria puede ser causada por motivos orgánicos y/o disturbios neurobiológicos. Anteriormente se pensaba que la condición era psicógena exclusivamente, o por disfunción del vínculo de pareja. Ejemplos de estos factores orgánicos son:

- hipersensibilidad del glande del pene,⁽³⁰⁾
- mayor representación cortical de nervios pudendos,⁽²³⁾
- alteraciones en neurotransmisores centrales serotoninérgicos,^(31, 32)
- disfunción eréctil,⁽³³⁾
- prostatitis,^(34, 35)
- varicocele,⁽³⁶⁾
- distiroidismos.^(37, 38)

Sin embargo, ninguno de estos factores orgánicos ha sido demostrado en estudios de gran escala.

Estudios recientes han sugerido que en algunos pacientes particularidades neurobiológicas y genéticas podrían contribuir en la fisiopatología de la EP, condición que se acentuaría por factores psicológicos y ambientales.^(27, 39)

Consecuencias

Los varones afectados de EP refieren con mayor frecuencia que el problema se encuentra vinculado a la penetración, y su capacidad de autocontrol disminuye cuanto más excitante resulta la práctica sexual realizada o el grado de estimulación peneana que reciben.⁽⁴⁰⁾

Además, diferentes investigaciones permiten concluir que los efectos a escala individual y relacional de la EP son significativos, y aparece un grave deterioro de la autoestima y la autoconfianza sexual, una mayor insatisfacción sexual general, ansiedad anticipatoria y de desempeño, y conflictividad relacional.⁽⁴¹⁾

Se han realizado 11 estudios observacionales desde 1997 hasta 2007 reportando consecuencias psicosociales y de calidad de vida en el paciente y en la pareja.⁽¹³⁾ Estos estudios emplearon diferentes metodologías, variables, y se realizaron con enfoques cuantitativos y cualitativos.

Todos concluyeron altos niveles de estrés personal. El mismo impacta peor si el varón no tiene pareja, lo que contamina más la vida social del paciente para lograr nuevos encuentros.⁽⁴⁰⁾ Hombres con EP presentan menores niveles de autoestima y autoconfianza, y 1/3 de los pacientes reportan ansiedad en respuesta a su situación sexual.⁽¹⁾ Obviamente, también se vincula con malestar por parte de la mujer.^(8, 42) Ambos miembros de la pareja definen deterioro de la relación por la EP y un descenso generalizado en su calidad de vida.^(13, 43, 44)

Estudio en nuestro país

Se realizó un estudio sobre eyaculación precoz en los varones > de 18 años que consultaron en un Centro Médico Sexológico entre el 1/12/2010 y el 1/3/2011, presentado en el *XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual* en Setiembre 2011 en Buenos Aires.

Todos los pacientes fueron valorados desde el punto de vista biopsicosocial, con evaluación psicológica y médico-sexológica.

Se incluyeron 50 pacientes. La gran mayoría presentaba EP primaria (35/50).

Al investigar disfunciones sexuales asociadas se observó:

- 7/50 asociaba disfunción eréctil (DE),
- 5/50 asociaba deseo sexual hipactivo (DSH) y
- 3/50 asociaba DE + DSH.

Se registraron importantes niveles de ansiedad en 39 de los 50 pacientes estudiados (valorada mediante Test de Hamilton de ansiedad y entrevista donde se interrogaban tensiones, temores, insomnio, función cognitiva, etc.).

Al valorar los niveles de estrés se definió como:

- leve en 9/50 pacientes,
- moderado en 24/50,
- severo en 7/50 y
- no puntuaron estrés 10/50.

Al analizar la respuesta de la pareja se evidenció pérdida del deseo sexual reactivo a la disfunción eyaculatoria del varón, insatisfacción sexual.

La mayoría de las mujeres informó que veía afectado gravemente el vínculo por causa de la disfunción sexual masculina.

Historia clínica

Hay cuestionarios estandarizados para diagnosticar EP. Dos de los más conocidos son el “*Premature Ejaculation Profile*” (PEP) y el “*Index of Premature Ejaculation (IPE)*”, que validados al idioma español⁽⁶⁹⁾ sirven como herramienta diagnóstica. Pero nada sustituye a la historia médica con respecto a la sexualidad. A continuación se presentan algunas preguntas recomendadas para establecer el diagnóstico de EP.

Preguntas recomendadas para establecer diagnóstico y repercusiones de la EP

Para diagnóstico:

- ¿Cuánto es el tiempo entre la primera penetración y la eyaculación?
- ¿Se siente capaz de retrasar la eyaculación?
- ¿Se siente molesto o frustrado por su EP?

Para diferenciar primaria de secundaria:

- ¿Cuándo experimentó EP por primera vez?
- ¿Ha padecido EP desde su inicio sexual y con casi todas sus parejas sexuales?

Para descartar disfunción eréctil asociada:

- ¿Son sus erecciones suficientemente rígidas como para penetrar?
- ¿Tiene dificultades en mantener la erección hasta que culmina la relación sexual?
- ¿Ha apurado la relación sexual por miedo a perder la erección?

Para valorar el impacto en la pareja:

- ¿Nota disconformidad en su pareja por su EP?
- ¿Su pareja evade las relaciones sexuales?
- ¿Su EP está afectando la globalidad de su vínculo con su pareja?

Por tratamientos previos:

- ¿Anteriormente ha recibido tratamiento alguno para su EP?

Para valorar el impacto en la calidad de vida:

- ¿Usted evade la relación sexual por miedo a sentirse mal?
- ¿Se siente ansioso, deprimido o avergonzado por su EP?

Examen físico

Para la EP primaria el examen físico es muy recomendable, pero no mandatorio, ya que algunos de los pacientes pueden sentirse invadidos frente al examen médico.

Sin embargo, en la EP adquirida, el examen físico dirigido es fundamental, sobre todo en vistas a despistar patología tiroidea y prostática.

Mecanismos compensatorios

Por lo general, los hombres que demandan ayuda terapéutica para solucionar este trastorno, manifiestan haber intentado estrategias "caseras" que resultaron ser en todo caso inadecuadas, como por ejemplo:

- uso de preservativos,
- uso de pomadas anestésicas en el pene,
- ingesta de alcohol o sedantes,
- masturbarse antes del coito,
- duchas frías previas a la relación sexual,
- auto infringirse dolor durante el coito,
- pensar en otra cosa no sexual o de contenido desagradable,
- repetir la relación sexual coital.

Estos trucos son absolutamente inadecuados pues la solución reside en justamente lo contrario: reconocer las sensaciones sexuales que anteceden a la eyaculación para poder controlar ese momento y poder alargarlo.

Tratamiento

La Tabla 1 ilustra todas las recomendaciones farmacológicas para la EP.

El uso de **anestésicos** para disminuir la sensibilidad del glande es probablemente el tratamiento más antiguo.⁽⁷²⁾ El uso de anestésicos tópicos como la lidocaína crema o spray tiene eficacia moderada en retrasar la eyaculación.^(19,45,46) Sin embargo, no se recomienda su uso por asociarse con anestesia del glande y absorción vaginal del producto, a menos que se use preservativo.

La introducción de los **inhibidores de la recaptación de Serotonina (ISRS)**: paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram y los antidepressivos tricíclicos han revolucionado el tratamiento. Estos fármacos bloquean la recaptación axonal de serotonina de las neuronas serotoninérgicas por los transportadores 5-HT, resultando un aumento de la neurotransmisión de 5-HT y estimulación de autoreceptores 5-HT post sinápticos.⁽⁴⁷⁾

Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) usados para tratar los desórdenes del humor pueden retrasar la eyaculación, por eso que son utilizados "fuera de su indicación" para el tratamiento de la EP. Al igual que en la depresión, los ISRS deben ser administrados en forma diaria por 1 a 2 semanas para ser efectivos en EP. Dentro de los ISRS utilizados en EP se encuentran **fluoxetina, sertralina y paroxetina**. Si bien la eficacia se podría mantener por bastante tiempo, puede ocurrir taquiflaxia (descenso de la respuesta al fármaco luego de su administración crónica) luego de 6 a 12 meses de uso.⁽⁴⁷⁾ Sumado a ese efecto, estos fármacos pueden producir disminución de la libido, anorgasmia, aneyaculación y disfunción eréctil.⁽⁴⁸⁾

Por estas y otras razones, se diseñó **dapoxetina**, ISRS⁽⁴⁹⁾ indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz que no necesita ser consumido todos los días, si no que se consume a demanda adaptándose a las necesidades de la pareja.

Tratamiento farmacológico a demanda: dapoxetina

Dapoxetina es el primer y único ISRS aprobado para el tratamiento de la eyaculación precoz diseñado para ser administrado a demanda.^(18,50,51,52,53)

Actúa a nivel supraespinal inhibiendo el reflejo de expulsión eyaculatoria. Como los demás inhibidores de la recaptación, la dapoxetina ejerce sus efectos mediante la inhibición del transportador de la recaptación de serotonina, con una mínima actividad sobre la recaptación de la dopamina y de norepinefrina. Sin embargo, a diferencia de los inhibidores de la recaptación de serotonina cuyos efectos aparecen después de varios días o semanas de tratamiento, la dapoxetina es de acción muy rápida y corta. En las ratas, la dapoxetina inhibe el reflejo de expulsión de la eyaculación actuando a un nivel supramedular en el núcleo paragigantocelular externo (LPG1), una estructura encefálica necesaria para el reflejo. Las fibras simpáticas posganglionares que inervan las vesículas seminales, los conductos deferentes, la próstata, los músculos bulbouretrales y el cuello de la vejiga hacen que se contraigan de forma coordinada para lograr la eyaculación. La dapoxetina modula este reflejo eyaculador en las ratas, prolonga la latencia de la descarga refleja de la neurona motora pudenda (DRNP) y reduce su duración.

Indicaciones y posología

La dosis recomendada en adultos es de 30 mg tomada aproximadamente 1 a 3 h antes de la actividad sexual. La máxima frecuencia de administración recomendada es de una vez cada 24 horas. Si el efecto de 30 mg es insuficiente

Dapoxetina**Farmacocinética**

Luego de su administración oral, la dapoxetina se absorbe rápidamente. Después de una dosis de 30 o 60 mg las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen al cabo de 1 h y 1.7 h, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta es del 42% debido a que el fármaco experimenta un metabolismo hepático de primer paso significativo. La presencia de alimentos en el estómago reduce ligeramente las concentraciones máximas y aumenta el tiempo para alcanzarlas, siendo la biodisponibilidad ligeramente superior, sin que estas diferencias tengan significancia clínica. A las 24 horas de las dosis, las concentraciones plasmáticas residuales son inferiores al 4% de las concentraciones máximas. La administración de dosis repetidas no modifica prácticamente su perfil farmacocinético y no se observa acumulación del fármaco (a diferencia de lo que ocurre con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina). El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma (>99%) y se distribuye rápidamente, siendo su volumen de distribución de unos 162 litros.

Se metaboliza mediante las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4 y flavina monooxigenasa (FMO1) hepáticas, ocasionando varios metabolitos. El principal, el N-óxido de dapoxetina es inactivo y aunque algunos de los otros metabolitos son farmacológicamente activos, suponen menos del 3% de la dosis administrada.

La mayor parte de una dosis de dapoxetina se elimina en la orina, sobre todo en forma de metabolitos conjugados. No se detecta fármaco intacto en la orina.

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la dapoxetina relacionadas con los grupos étnicos o la edad.

La insuficiencia (insuf.) renal ligera o moderada no parece afectar la eliminación. En la insuf. renal severa (CICr < 30 mL/min) no se dispone de experiencia suficiente.

En la insuf. hepática leve la farmacocinética permanece inalterada. En los pacientes con insuf. hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la C max de dapoxetina libre está aumentada en un 55% y la AUC libre en un 120%. En insuf. hepática grave, la Cmax de la fracción libre de la dapoxetina permaneció inalterada pero la AUC aumentó en más de 3 veces.

Contraindicaciones y precauciones

La dapoxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de su formulación. Igualmente su administración está contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como insuf. cardíaca congestiva, (NYHA clase II-IV), cardiopatía isquémica significativa, valvulopatía significativa y alteraciones de la conducción (bloqueo AV de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal) no tratadas con un marcapasos permanente.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o con tioridazina está contraindicado.

La dapoxetina está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas graves.

Se debe tener precaución en pacientes con insuf. renal leve o moderada y no se recomienda utilizarla en pacientes con insuf. renal grave. Se deberá tener precaución si se aumenta la dosis de 60 mg en pacientes con un genotipo conocido de metabolizador lento de la CYP2D6 o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP2D6, debido a que en ambos casos pueden aumentar los niveles plasmáticos del fármaco de forma significativa.

Interacciones

Al igual que los ISRS de administración diaria, dapoxetina no debe ser administrada con fármacos que bloqueen la monoaminooxidasa tipo A, como los IMAO, dado que se puede producir aumento de los niveles de serotonina. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por confusión, convulsiones e hipertensión elevada, así como por otros síntomas menos graves. Se recomienda un plazo de al menos 2 semanas entre la retirada de una medicación IMAO y el inicio de un tratamiento con dapoxetina, y al menos de 1 semana entre la discontinuación de un tratamiento con dapoxetina y el inicio de una medicación IMAO.

La dapoxetina se deberá administrar con precaución o no administrar a los pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicina, nefazodona, nefinavir y atazanavir) debido a que éstos pueden afectar significativamente su farmacocinética. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, fluconazol, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, verapamil, diltiazem) puede también ocasionar un aumento significativo en la exposición de dapoxetina, especialmente en metabolizadores pobres del CYP2D6. La dosis máxima de dapoxetina debe ser de 30 mg si dapoxetina se combina con cualquiera de estos fármacos.

La dapoxetina es un inhibidor moderado de las isoenzimas CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 y CYP2C9 y en principio podría afectar la farmacocinética de los fármacos que son metabolizados por estos sistemas. Sin embargo, los estudios realizados con dapoxetina y desimipramina, omeprazol, midazolam y gliburida señalan que estas interacciones no tienen ninguna significancia clínica.

Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 (**sildenafil**, **tadalafil**) modifican ligeramente el perfil farmacocinético de la dapoxetina, pero estas variaciones no tienen ninguna consecuencia clínica. No obstante, se recomienda precaución si se administran estos fármacos concomitantemente con la dapoxetina por los efectos combinados que podrían tener sobre la presión ortostática.⁽⁶⁵⁾

No hay datos de evaluación del efecto del uso crónico de la **warfarina** con dapoxetina; por lo tanto, se aconseja precaución si se utiliza dapoxetina en pacientes en tratamiento crónico con warfarina. En un estudio farmacocinético, la dapoxetina (60 mg/día durante 6 días) no afectó a la farmacocinética ni a la farmacodinamia (TP o INR) de la warfarina tras la administración de una dosis única de 25 mg.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre las concentraciones sinápticas de serotonina es recomendable evitar el consumo de la **hierba de San Juan** o hipérico (*Hypericum perforatum*) conjuntamente con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Esta interacción podría originar un síndrome serotoninérgico (se han documentado varios casos de este síndrome provocado por el consumo de hipérico concomitantemente con la administración de los fármacos tipo fluoxetina).

El **jugo de pomelo** contiene la 6,7-dihidroxibergamotina, una furanocumarina que inhibe la CYP 3A4 de los enterocitos y por lo tanto aumenta los niveles plasmáticos de los fármacos que son metabolizados por este sistema como la dapoxetina. Se recomienda que este zumo de fruta no sea consumido durante el tratamiento con este fármaco, ya que puede producirse un aumento de los efectos adversos. La administración concomitante de una dosis única de **etanol** de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 bebidas) no afectó a la farmacocinética de la dapoxetina (dosis única de 60 mg). Sin embargo, la dapoxetina en combinación con etanol aumentó la somnolencia y disminuyó significativamente el estado de alerta del individuo.

y los efectos secundarios son aceptables, la dosis puede ser aumentada a la dosis máxima recomendada de 60 mg. Si el paciente ha tenido una reacción ortostática con la dosis de inicio, no se realizará un escalado a 60 mg. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de EP tanto primaria como secundaria.^(54,71)

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos fueron cefaleas, mareos, náuseas, diarrea, insomnio y cansancio. Los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la interrupción de la administración fueron las náuseas (2,2% de los pacientes tratados con dapoxetina) y los mareos (1,2 %).

Ocasionalmente se ha observado pérdida de conocimiento (síncope) a las 3 hs de la administración de una dosis de dapoxetina, muchas veces asociadas a procedimientos clínicos como extracciones de sangre o maniobras ortostáticas y mediciones de la presión arterial.

Eficacia clínica

En un análisis integrado de dos estudios, doble ciego, randomizados, controlados (1.958 pacientes) de dapoxetina que fue publicado⁽¹⁸⁾ se observó un aumento 3 a 4 veces en el tiempo de retraso de la eyaculación:

- IELT basal: 0.9 min;
- IELT a las 12 semanas:
 - placebo 1.75 min,
 - dapoxetina 30 mg 2.78 min y
 - dapoxetina 60 mg 3.32 min.

Se reportó mejoría en el control de la eyaculación en 51% y 58% de los pacientes de los grupos dapoxetina 30 mg y 60 mg, respectivamente. Ambas dosis de dapoxetina fueron efectivas a la primera dosis.

En un subanálisis de estos dos estudios, 32% de los hombres reportaron una mejoría en dos categorías (de una escala de 5 puntos, "muy pobre" a "muy bien") o mayor en el control y satisfacción de la relación sexual luego del tratamiento.^(56,57) Más del 95% de éstos hombres, tasaron su EP como "un poco mejor", "mejor" o "mucho mejor".

En otro estudio randomizado, doble ciego, de grupo paralelo, controlado contra placebo, fase II incluyendo 1162 hombre en 22 países se observó:

- la media del IELT promedio aumentó de 0.9 minutos a nivel basal (todos los grupos) a 1.9 min, 3.2 min y 3.5 min con placebo, dapoxetina 30 mg y dapoxetina 60 mg, respectivamente.⁽⁵⁰⁾

Todas las medidas de PEP y IELT mejoraron significativamente con dapoxetina vs placebo a la semana 12 y 24 ($p < 0.001$ para todos).

Finalmente, en un estudio randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, de fase III (1238 hombres en USA y Canadá) dapoxetina redujo el distress personal y la dificultad interpersonal asociadas con la eyaculación precoz.⁽⁵⁸⁾

Combinación de tratamiento farmacológico con psicológico

Una amplia gama de intervenciones psicológicas para el tratamiento de la EP se han desarrollado. La técnica conductista más frecuentemente indicada es la de *stop-start*.^(24,59) Esta técnica está desarrollada para detectar niveles de excitación. El varón desarrolla habilidades para identificar momentos donde el control eyaculatorio es mandatorio. Son series de ejercicios que comienzan con autoestimulación, estimulación de la pareja y luego ejercicios de freno y arranque durante el coito. Este proceso deriva en aumento del IELT, la confianza sexual y la autoestima.

La intervención psicológica implica varias variables además del aumento del IELT:

- aumentar la confianza y mejorar la performance sexual,
- disminuir la ansiedad sexual,
- aumentar la comunicación con la pareja,
- resolver problemas interpersonales que pueden estar manteniendo o empeorando la EP.

Importancia de la pareja

Incluir la pareja en el tratamiento es muy importante, pero no mandatorio para el éxito del tratamiento.⁽⁶⁰⁾ Algunos pacientes pueden no entender por qué el especialista intenta incluir la pareja en el tratamiento. Si no se integra, pueden ser resistentes a cambiar la modalidad del vínculo sexual.

Tabla 1

Tratamiento farmacológico de la EP				
Fármaco	Dosis (mg)	Ingesta	IELT*	Nivel de Evidencia**
Dapoxetina	30-60	A demanda	2.5-3	1a
Paroxetina	10-40	Diario	8	1a
Clorimipramina	12.5-50	Diario	6	1a
Sertralina	50-200	Diario	5	1a
Fluoxetina	20-40	Diario	5	1a
Citalopram	20-40	Diario	2	1a
Paroxetina	10-40	Diario	11.6	1a
Lidocaina	10-40	A demanda	1.4	1b
Clorimipramina	12.5-50	A demanda	4	1a

*IELT: tiempo de latencia intra vaginal
 **1a - La evidencia proviene de metanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
 1b - La evidencia proviene de al menos un ensayo controlado, aleatorizado.

Una pareja que coopere puede mejorar la autoconfianza del varón, la autoestima y el sentido de la masculinidad, y asistir al varón en desarrollar el control eyaculatorio.

No hay estudios controlados sobre el impacto de involucrar la pareja en el tratamiento de EP. Sin embargo, una revisión demostró la importancia de incluir a la mujer en el tratamiento de la DE para el éxito del tratamiento.⁽⁶¹⁾

Beneficio de la combinación entre tratamiento médico y psicoterapia

Hay tres estudios que reportan combinación de terapia farmacológica con conductista para la EP,^(62, 63, 64) y un estudio que reporta tratamientos consecutivos, primero farmacoterapia y luego terapia cognitivo-conductual.⁽⁶⁵⁾ En los tres estudios, la combinación tuvo mejores resultados que solamente tratamiento farmacológico, evaluando el IELT. Al combinar se agrega al efecto farmacológico objetivos asistenciales como:

- factores del paciente (ansiedad, autoconfianza),
- factores de la pareja (disfunción sexual de la pareja),
- factores de la relación (falta de comunicación),
- factores sexuales en el vínculo (satisfacción sexual) y
- factores contextuales (estrés vitales).

Rol de la educación sexual

El rol de la educación sexual es fundamental para asistir aspectos que no se tratan con la medicación.^(66, 67, 68, 28) Educando a la población sobre la EP se logra derribar falsos mitos y creencias. La educación ayuda a pacientes que evitan

la actividad sexual con problemas de comunicación con la pareja, con falsos conceptos, ansiedad sexual anticipatoria y temor al desempeño sexual frente a la mujer.

La educación sexual ayudando a pacientes a mejorar su retraso eyaculatorio, junto con los ejercicios conductuales, resolviendo problemas de ansiedad y vinculares de la pareja, asociado al tratamiento farmacológico son la mejor estrategia para el tratamiento de estos pacientes. Una vez que se ha logrado la autoconfianza y mejorado el tiempo de retraso eyaculatorio entonces será posible discontinuar los fármacos.⁽¹⁷⁾

Conclusiones

Se ha realizado una puesta al día sobre los nuevos aspectos de mayor jerarquía de la Eyaculación Precoz.

Los criterios diagnósticos, las cifras de prevalencia, la repercusión en la autoestima del paciente y su pareja, las características clínicas, las causas y las diferentes modalidades terapéuticas son elementos fundamentales a la hora de asistir a los pacientes con esta disfunción sexual.

Las nuevas herramientas farmacológicas alientan al médico clínico para la detección de estos pacientes y definir estrategias terapéuticas, entendiendo como modalidad de elección para el tratamiento la combinación de fármacos, terapia sexológica y educación sexual.

Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 16 de enero de 2012.

Fecha de aprobación: 30 de enero de 2012.

Bibliografía

- Rowland D, Mc Mahon C, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger M, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010;7:1668-86.
- Borgdorff AJ, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008;54:449-56.
- Clement P, Peeters M, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 2008;154:1150-9.
- Sun XQ, Xu C, Leclerc P, Benoit G, Giuliano F, Droupy S. Spinal neurons involved in the control of the seminal vesicles: A transsynaptic labeling study using pseudorabies virus in rats. *Neuroscience* 2009;158:786-97.
- Truitt W, Coolen L. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002;297:1566-9.
- Coolen L. Neural control of ejaculation. *J Comp Neurol* 2005;493:39-45.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gungor C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-57.
- 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;51:816-24.
- Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:292-7.
- Nicolosi A, Laumann E, Glaser D, Moreira E, Paik A, Gungor C. Global study of sexual attitudes and behaviors investigator's group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004;64:991-7.
- Lindau S, Schumm P, Laumann E, Levinson W, O'Muircheartaigh C, Waite L. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762-4.
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adakan PG, Becker E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Inocenci L, Lazz E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segevares R. 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.
- Rosen R, Althof S. Impact of premature ejaculation: The psychological quality of life and sexual relationship consequences. *J Sex Med* 2006;5:1296-307.
- Althof S, Leiblum S, Chevret M, Hartmann U, Levine SB, McCabe M, Plaut M, Rodrigues O, Wylie K. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: LueTF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and women*. Edition 2004. Paris: Edition 2004; 2004:73-115. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
- Althof S, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. In: Settle A, ed. *Urologic clinics of North America*. Philadelphia: Saunders; 2007:581-9.
- De Carulif F, Trudel G. Effects of a new functional sexual treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006;32:97-114.
- McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res* 2002;14:S19.
- Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S. 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.



Bibliografía

19. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wylie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wylie M. Topical eutectic mixture for treatment of premature ejaculation (TEMPE): A novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007;99:369-75.
20. 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.
21. Althof SE, Brock GB, Rosen RC, Rowland DL, Aquilina JW, Rothman M, Tesfaye F, Bull S. Validity of the patient-reported clinical global impression of change as a measure of treatment response in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2243-52 (epub).
22. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomeroy J, Papp G, Hargreave T, Dohle G.EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol* 2004;46:555-8.
23. Fanciullacci F, Colpi G, Beretta G. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1989;20:326-30.
24. Masters W, Johnson V. Human sexual inadequacy. Boston, MA: Little, Brown; 1970. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
25. Waldinger M, 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.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
27. Waldinger M. Premature ejaculation: Different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008;34:1-13.
28. Perelman M. A new combination treatment for premature ejaculation. A sex therapist's perspective. *J Sex Med* 2006;3:1004-12.
29. Cabello F. Eyacuación Prematura. Manual de Sexología y Terapia Sexual 2004:1036-1041
30. Xin Z, Choi Y, Rha K. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;158:451-5.
31. Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998;168:2359-67.
32. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: Opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007;30:79-84.
33. 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.
34. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
35. Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:451-3.
36. Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Inconetti SD, Filimberti E, Gacci M, Krausz C, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: Possible mechanisms. *J Sex Med* 2009;6:2878-87.
37. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
38. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrology unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;46:615-22.
39. Jern P, Santilla P, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, Von Der Pahlen B, Varjonen M, Vikström N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;4:1739-49.
40. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation affect a man's life. *J Sex Marital Ther* 2003;29:361-70.
41. Hartmann U, Schedlowski M, Kruger T. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005; 22: 93-111
42. Hobbs K, Symonds T, Abraham L, May K, Morris MF. Sexual dysfunction in partners of men with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:512-7.
43. Rowland D, Patrick DL, Rothman M, Gagnon D. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007;177:1065-70.
44. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358-67.
45. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360-1.
46. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93:1018-21.
47. Waldinger MD. Premature ejaculation: Definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67:547-68.
48. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley L, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:334-47 (epub).
49. Hellstrom WJ. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:37-46
50. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957-67.
51. Hellstrom WJ, Althof S, Gittelman M, Steidle C, Ho KF, Kell S, Nilson-Beijer A. Dapoxetine for the treatment of men with premature ejaculation (PE): dose-finding analysis. *J Urol* 2005;173:238 (abstract 877).
52. McMahon CG, Kim SW, Park NC, Chang C, Rivas D, Tesfaye F, Rothman M, Aquilina J. 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;7:256-68.
53. Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008 Sep;102(6):668-75.
54. Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip J, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010;7:2231-42.
55. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Sefitel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2006;18:104-10.
56. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):824-8.
57. Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):824-8.
58. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, et al. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):651-8.
59. Semans J. Premature ejaculation. *South Med J* 1956;49:352-8.
60. Donahay K, Miller S. Applying a common factors perspective to sex therapy. *J Sex Educ Ther* 2000;25:221-30. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
61. Mohr D, Bentler L. Erectile dysfunction: A review of diagnostic and treatment procedures. *Clin Psychol Rev* 1990;10:123-50.
62. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. Clinical efficacy of viagra with behavior therapy against premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004;10:366-7.
63. Li P, Zhy G, Xu P, Sun J, Wang P. Interventional effect of viagra with psychotherapy on patients with premature ejaculation [Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12:717-9.
64. Yuan P, Dai J, Yang Y, Guo J, Liang R. A comparative study on treatment for premature ejaculation: Citalopram used in combination with behavioral therapy versus either citalopram or behavioral therapy alone [Chinese]. *Chin J Androl* 2008;22:35-8. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
65. Steggall M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for PE: Results of a small-scale study. *Sex and Relationship Therapy* 2008;23:365-76.
66. Althof S. Sex therapy in the age of pharmacotherapy. *Annu Rev Sex Res* 2006;Volume XVII:116-32. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
67. Althof S. Treatment of rapid ejaculation: Psychotherapy, pharmacotherapy, and combined therapy. In: Leiblum S, ed. Principles and practice of sex therapy, 4th edition. New York: Guilford Press; 2007:212-40. <http://onlinelibrary.wiley.com/>
68. Perelman M. Sex coaching for physicians: Combination treatment for patient and partner. *Int J Impot Res* 2003;15:67-74.
69. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The premature ejaculation profile: Validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int* 2008;103:356-67.
70. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:438-53.
71. Waldinger MD, Schweitzer DH. Premature ejaculation and pharmaceutical company-based medicine: the dapoxetine case. *J Sex Med* 2008 Apr;5(4):966-97.
72. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374-9. <http://onlinelibrary.wiley.com/>