



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA**

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

**LABORATORIO DE NEUROFISIOLÓGÍA DE LA
CONDUCTA Y CONTROL MOTOR**

**FISIOLÓGÍA DE LA ERECCIÓN DEL PENE Y SU
RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL.**

Tesis para obtener el título de:

LICENCIADO EN BIOMEDICINA

PRESENTA:

DAN RENDÓN RODRÍGUEZ

DIRECTOR:

D. C. JOSÉ RAMÓN EGUIPAR CUENCA



Enero/2022

Índice

- I. Agradecimientos
- II. Resumen
- III. Resumen en inglés
- IV. Introducción
 - a. La conducta sexual masculina
 - b. Definición de la erección del pene
 - c. Modelos animales para el estudio de las erecciones del pene
 - d. Las ratas de alto (HY) y bajo bostezo (LY) como un modelo para el estudio de la fisiología y alteraciones de las erecciones del pene.
- V. Justificación
- VI. Antecedentes históricos
- VII. Anatomía del pene en distintas especies animales
- VIII. Fisiología de las erecciones del pene
 - a. Mecanismo de erección del pene y de la detumescencia
 - b. Mecanismos moleculares de las erecciones del pene
 - c. Influencia hormonal sobre las erecciones del pene
 - d. Aspectos neurológicos de las erecciones del pene
- IX. Fisiopatología de la erección del pene
 - a. Disfunción eréctil
 - b. Cambios de la erección del pene con la edad
 - c. Efecto de las enfermedades vasculares
 - d. Efecto de las enfermedades metabólicas
 - e. Farmacología
- X. Tipos de erecciones
 - a. Erecciones psicogénicas o sin contacto
 - b. Erecciones durante el sueño con movimientos oculares rápidos
 - c. Erecciones reflexogénicas
 - d. Erecciones eróticas

- XI. Conclusiones
- XII. Perspectivas
- XIII. Bibliografía
- XIV. Anexos: Infografía del pene y la disfunción eréctil.

I. Agradecimientos

Mi más profundo agradecimiento primeramente a mis padres, por su cariño y apoyo incondicional, que con sus consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y me han acompañado en todos mis sueños y metas. Principalmente a mi madre porque no hubiera podido llegar tan lejos sin su amor y sin su confianza en mí, me proporcionó todo y cada cosa que necesité. Cada vez que estuve a punto de rendirme siempre estuvo para convencerme de que lo que yo deseara lo podría lograr.

A mi hermano, que gracias a él me animé en primer lugar a adentrarme en el campo de la ciencia, alimentando mi curiosidad y haciendo que me cuestionara todo. Por siempre estar a mi lado, por tu cariño, tu amor, tu fortaleza y tu determinación, porque ser el hermano mayor es incluso mejor que ser un superhéroe.

A Juan Luis, que fue la primera vez de muchas cosas en mi vida, la persona que le abrí mi alma y corazón, que me conoció física y mentalmente. Su ayuda ha sido fundamental durante mi desarrollo profesional, me acompañó durante mis momentos más turbulentos y los más felices, con paciencia y entrega, siempre motivándome y ayudándome hasta donde sus alcances lo permitieron.

De manera especial al doctor José Ramón Eguibar Cuenca, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su laboratorio y darme su confianza para realizar esta tesis bajo su dirección, por guiarme durante estos años con su conocimiento y su enseñanza para desarrollarme profesionalmente y por brindarme siempre los medios, tener la disponibilidad y la paciencia para poder llevar a cabo este trabajo.

Finalmente, a mis compañeras y compañeros por extender su mano en los momentos difíciles, que cuando cayeron, se levantaron, curaron las heridas, cuidaron la risa, salvaron la alegría y siguieron andando.

II. Resumen

La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente o recurrente para conseguir y mantener una erección del pene que sea suficiente para permitir un encuentro sexual satisfactorio; aproximadamente entre un 5% y 20% de los hombres tienen disfunción eréctil de moderada a grave, en edades de entre 40 a los 70 años lo que afecta su salud física y psicosocial.

La disfunción eréctil puede clasificarse como primaria cuando el hombre la presenta desde una etapa temprana del desarrollo o secundaria cuando se manifiesta posterior a un periodo de actividad sexual y función eréctil normal, pudiendo ser de origen psicógeno, aterogénico, neurogénico, endocrinológico o cavernoso; o incluso, puede involucrar una combinación de estos factores.

El primer paso para diagnosticar la disfunción eréctil se obtiene a través de una evaluación básica para descubrir el origen del padecimiento, determinar el alcance de los síntomas, su gravedad y los factores situacionales que contribuyen a la manifestación de los mismos; así como un historial de la vida sexual, una examinación física y exámenes de laboratorio como el perfil de lípidos, la hemoglobina glucosilada y la testosterona total.

Debido a que es un padecimiento multifactorial suele estar relacionado con otras enfermedades tales como obesidad, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, hipertrofia prostática benigna, hipogonadismo o como un efecto secundario a el tabaquismo y al alcoholismo; adicionalmente factores psicológicos como son la depresión, la ansiedad, los conflictos con la pareja y problemas psicosexuales.

El tratamiento para la disfunción eréctil se determina mediante su etiología; debido a su asociación con factores de riesgo modificables o reversibles como el sedentarismo o el consumo de sustancias tales como drogas y alcohol, mediante cambios en el estilo de vida como el ejercicio estos síntomas se pueden contrarrestar; por otro lado, los tratamientos actuales ofrecen una alternativa para mitigar los síntomas, sin embargo, la disfunción eréctil no se puede curar; a

excepción de la disfunción eréctil psicógena, la aterogénico postraumática en pacientes jóvenes y la de causas hormonales.

La estrategia de tratamiento estructurada depende de la eficacia, seguridad, invasividad y costo, así como de las preferencias del paciente tales como su satisfacción y la de su pareja. La opción de farmacoterapia oral de primera línea es la implementación de los inhibidores de la fosfodiesterasa, la terapia de segunda línea incluye la administración mediante inyección intrauretral o la intracavernosa de agentes vasoactivos como son la prostaglandina E-1, la fentolamina y la papaverina; las de tercera línea suelen ser más invasivas y como última alternativa tales como el microsupositorio uretral, terapia con dispositivo de vacío e implantes de pene.

Gracias a la implementación de modelos biológicos al día de hoy se cuentan con alternativas terapéuticas, quirúrgicas y farmacológicas para el tratamiento de las disfunciones sexuales, que han sido posibles mediante el entendimiento de los mecanismos neuroanatómicos y neuroquímicos que suscitan a las erecciones, la eyaculación y a otras conductas sexuales, que por su validez aparente, predictiva y de constructo hacia los procesos fisiológicos que participan en estos eventos ha permitido extrapolarlo al hombre.

Las sublíneas de ratas de alto y de bajo bostezo del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología representan un biomodelo con características y conductas que permiten el estudio de los aspectos fisiológicos que se suscitan durante la respuesta sexual, ofreciendo oportunidades valiosas al conocimiento general de la conducta sexual.

III. Resumen en inglés

Erectile dysfunction is defined as the persistent or recurrent inability to achieve and maintain an erection of the penis that is sufficient to allow a satisfactory sexual encounter; approximately 5% to 20% of men have moderate to severe erectile dysfunction, ages 40 to 70, which affects their physical and psychosocial health.

Erectile dysfunction can be classified as primary when the man presents it from an early stage of development or secondary when it manifests after a period of sexual activity and normal erectile function, and it can be of psychogenic, arteriogenic, neurogenic, endocrinological or cavernous origin; or it may even involve a combination of these factors.

The first step to diagnose erectile dysfunction is obtained through a basic evaluation to discover the origin of the condition, determine the scope of the symptoms, their severity and the situational factors that contribute to their manifestation; as well as a history of sexual life, a physical examination, and laboratory tests such as lipid profile, glycosylated hemoglobin, and total testosterone.

Because it is a multifactorial condition, it is usually related to other diseases such as obesity, systemic arterial hypertension, cardiovascular diseases, dyslipidemia, type II diabetes mellitus, benign prostatic hypertrophy, hypogonadism or as a secondary effect to smoking and alcoholism; additionally psychological factors such as depression, anxiety, conflicts with the partner and psychosexual problems.

Treatment for erectile dysfunction is determined by its etiology; due to its association with modifiable or reversible risk factors such as sedentary lifestyle or the consumption of substances such as drugs and alcohol, through changes in lifestyle such as exercise, these symptoms can be counteracted; on the other hand, current treatments offer an alternative to alleviate symptoms, however, erectile dysfunction cannot be cured; With the exception of psychogenic erectile dysfunction, post-traumatic arteriogenic dysfunction in young patients, and hormonal causes.

The structured treatment strategy depends on efficacy, safety, invasiveness, and cost, as well as patient preferences such as her and her partner's satisfaction. The first-line oral pharmacotherapy option is the implementation of phosphodiesterase 5 inhibitors, second-line therapy includes administration by intraurethral or intracavernosal injection of vasoactive agents such as prostaglandin E- 1, phentolamine and papaverine; those of the third line are usually more invasive and as a last alternative such as the urethral micro-suppository, therapy with a vacuum device and penile implants.

Thanks to the implementation of biological models, today there are therapeutic, surgical and pharmacological alternatives for the treatment of sexual dysfunctions, which have been possible through the understanding of the neuroanatomical and neurochemical mechanisms that cause erections, ejaculation and other sexual behaviors, which due to their apparent, predictive and construct validity towards the physiological processes that participate in these events have allowed extrapolation to man.

The sublines of rats with high and low yawn from the Laboratory of Neurophysiology of Behavior and Motor Control of the Institute of Physiology represent a biomodel with characteristics and behaviors that allow the study of the physiological aspects that arise during the sexual response, offering valuable opportunities to general knowledge of sexual behavior.

IV. Introducción

La reproducción es un proceso biológico que permite la formación de nuevos individuos, por lo que se vuelve indispensable para la supervivencia de las especies y es la base del proceso evolutivo (Dixson & Anderson, 2004). La reproducción se presenta entre dos individuos sexualmente diferenciados de la misma especie, esto es los géneros -masculino y femenino-, ambos dotados de características específicas necesarias para llevar a cabo el proceso de la reproducción. Los organismos que se originan mediante este tipo de reproducción son producto de la combinación de los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) de sus progenitores, siendo genéticamente distintos a estos, por lo que este tipo de reproducción incrementa la variación genética, aumentando la probabilidad de que los individuos presenten características que le confieran una ventaja en su ambiente y por consiguiente una mayor supervivencia a su especie o los adaptan a los cambios mediante el proceso de selección natural.

La conducta sexual masculina

La conducta sexual consiste en la expresión de la fisiología reproductiva del individuo, que consta de un sistema cuya estructura fundamental se desarrolló en la etapa perinatal en los mamíferos, durante un periodo de meses o años, mediante una serie de complejos eventos neuroendocrinos (Hull et al., 2002).

La conducta sexual masculina se puede dividir en dos componentes principales: las respuestas apetitivas y las consumatorias (Beach, 1976). El primero lo caracterizan los comportamientos que atraen los machos hacia las hembras, mientras que los segundos participan en los comportamientos que conducen al despliegue de la conducta sexual masculina que consiste en monta, intromisiones hasta alcanzar la eyaculación. Las respuestas apetitivas y consumatorias implicadas en la conducta sexual masculina están influenciadas por un complejo patrón de respuestas, mantenidas y dirigidas tanto por señales internas como externas, incluyendo

diferencias individuales o genéticas entre los machos o derivados de su experiencia sexual (Hull et al., 2004).

Durante la etapa reproductiva de las ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), es determinante que la hembra este receptiva sexualmente, si es así esta responderá con una serie de conductas características que anuncian al macho su condición reproductiva como es la proceptividad; tales como movimientos rápidos de las orejas, carreras cortas de escape con un patrón motor característico que incluye detenerse súbitamente (del inglés “*darting*”), o bien realizar pequeños saltos o brincoteos (del inglés “*hopping*”) para promover la persecución y la investigación ano-genital por parte del macho (Agmo, 1996).

En el mecanismo relacionado con la motivación sexual que promueve la excitación, la atención focalizada y los comportamientos dirigidos hacia los incentivos sexuales condicionados e incondicionados, participan además en los sistemas neuroquímicos que promueven la interacción y la excitación sexual (McEwen & Milner, 2017; Rampin & Giuliano, 2001). En la motivación sexual participan tanto factores internos como externos, y producen cambios fisiológicos que son desencadenados por estímulos sensoriales asociados a la presencia de una pareja, así como de la integración sensorial en los centros de procesamiento superiores como son el hipotálamo en el área preóptica media, la cual promueve un estado de excitación sexual (Pfaus, 2009).

En el caso de las ratas macho, los patrones precopulatorios o motivacionales le permiten al macho iniciar un encuentro sexual mediante la investigación olfatoria de feromonas de la orina y de la región perianal de la hembra, detección de señales somatosensoriales; visuales, mediante la investigación de la cara y de la conducta estereotipada; y auditivas, mediante la emisión de vocalizaciones ultrasónicas, con el fin de determinar la receptividad de la hembra para que suceda apareamiento (Hull y Rodríguez-Manzo, 2009). La persecución de la hembra y la no persecución son algunas de conductas que se consideran como indicadores de la motivación sexual (Phillips-Farfán & Fernández-Guasti, 2009; Beach, 1979).

Existe una amplia diversidad de patrones copulatorios y de la morfología genital entre las distintas especies de mamíferos; muchas especies poseen morfologías del pene complejas que contienen un hueso peneano alargado como en los cánidos, el caso de algunos primates, insectívoros, carnívoros y murciélagos poseen todos unos huesos del pene especializado denominado báculo, en otras especies la morfología del pene es más simple y el báculo es deficiente o se encuentra ausente, como es el caso del hombre. Estas diferencias se asocian a la variación de la frecuencia copulatoria y a los patrones de intromisión en las distintas especies que mantienen múltiples apareamientos y en aquellas que mantienen una alta competencia espermática (Dixon et al., 2004).

Definición de la erección del pene

La erección del pene es una parte fundamental dentro del despliegue de la conducta sexual masculina, ya que tener un pene erecto es necesario para poder depositar el esperma dentro del tracto reproductivo de la hembra (Hull et al., 2002).

La erección del pene es un proceso fisiológico neurovascular complejo que ocurre a través de una serie de interacciones neurológicas, vasculares y humorales; está mediada por un reflejo espinal que, dependiendo del contexto, puede ser inducida por un estímulo del sistema nervioso central o bien a través de la activación del sistema nervioso periférico (Anderson, 2011).

Modelos animales para el estudio de la erección del pene.

Desde la antigüedad ha sido necesaria la implementación de modelos biológicos para el progreso de la investigación de las ciencias biológicas, y para la biomedicina, con el objetivo de garantizar la salud humana y mejorar la calidad de vida.

La experimentación en animales, sin duda, ha sido necesaria para proporcionar información veraz y contrastada de los eventos o fenómenos fisiológicos de los seres vivos. En el último siglo los modelos biológicos han contribuido

considerablemente al entendimiento de los mecanismos neuroanatómicos y neuroquímicos que suscitan a las erecciones, la eyaculación y a otras conductas sexuales presentes en el humano; así como al desarrollo de nuevas intervenciones quirúrgicas, farmacológicas y terapéuticas para el tratamiento de las disfunciones sexuales.

Tabla 1. Contextos que producen erección del pene.

| Contextos naturales | Contextos de investigación ("modelos") |
|---|---|
| Copulación | Copulación |
| Tacto perigenital (basado en el tacto; reflexivo) | Tacto perigenital (basado en el tacto; reflexivo) |
| Otros sentidos, memoria e imaginación (erección psicogénica; erección sin contacto) | Erecciones sin contacto (erecciones psicógenas) |
| Autoestimulación (masturbación) | Autoestimulación (masturbación) |
| Erección relacionada con el sueño (tumescencia peneana nocturna) | Erección relacionada con el sueño (tumescencia peneana nocturna) |
| Social, no sexual (visualización agonista, con o sin micción) | Ninguno |
| Eyaculación y orgasmo | Reflejo uretrogenital Erección inducida por fármacos Estimulación eléctrica o neuroquímica del sistema nervioso central o de los nervios periféricos. |

En la columna de la izquierda se encuentran los contextos naturales en los que los humanos y otros mamíferos muestran la erección. En la columna de la derecha hay "modelos" de investigación en animales emparejados con los contextos naturales a los que pueden considerarse análogos. Los ejemplos y términos alternativos aparecen entre paréntesis (Modificado de: Sachs, 2007).

Debido a esto, es de suma importancia contar con modelos biológicos que cumplan con los paradigmas de comportamiento análogos u homólogos a la excitación, el deseo, el rendimiento, la recompensa y la inhibición sexual humana para contar con su validez aparente, predictiva y de constructo hacia los procesos fisiológicos que participan en dichos eventos (Pfaus, 2009; véase Tabla 1).

La conducta sexual, por convención, se divide en dos componentes principales: las respuestas apetitivas y las consumatorias. La fase apetitiva se define por aquellas conductas flexibles que llevan a un animal a ponerse en contacto con sus objetivos o incentivos; por otra parte, la fase consumatoria consiste en aquellos comportamientos que se llevan a cabo una vez que el animal está en contacto directo con el incentivo, estos comportamientos suelen ser específicos de cada especie, sexualmente diferenciados y estereotipados (Dixon, & Anderson, 2004).

Si bien los comportamientos reproductivos, su regulación neuronal y hormonal difieren ampliamente entre las distintas especies, todos los organismos que participan en el comportamiento sexual comparten múltiples características que involucran el inicio y el final de una serie de patrones que definen el comportamiento sexual; mediante la activación de una secuencia de eventos que involucra distintas estructuras cerebrales, mecanismos neuronales y hormonales que dan lugar a la excitación, el deseo y al desempeño sexual (Pfaus, 2009; Anderson, 2011).

En comparación, el comportamiento sexual entre los mamíferos comparte grandes similitudes que claramente se aproximan a las del humano, existen patrones de comportamiento compartidos que tienen un origen y una función distinta; además hay otros comportamientos que reflejan la herencia evolutiva del humano y que guardan una estrecha relación genética con todos los mamíferos. (Dixon et al., 2004). En principio los organismos son capaces de responder a los estímulos sexualmente relevantes con el fin de encontrar parejas sexuales potenciales, activando una serie de respuestas hormonales y neuroquímicas para la investigación, el acercamiento y para la ejecución de la cópula; involucrando un estado de motivación sexual que está determinado por una compleja interacción

entre el instinto, la experiencia previa y la retroalimentación de la organización neuronal que permite esta interacción (Hull, 2007; Giuliano et al., 2010).

Si bien, la experimentación en distintas especies demuestra los orígenes genéticos compartidos para ciertas estructuras sexuales (Dixon & Anderson, 2004) la utilización de mamíferos como son los perros y los monos ha sido fundamental en la comprensión de los eventos hemodinámicos que participan en las erecciones del pene (Lue et al., 1983; Lue et al., 1984). Los factores hormonales y los circuitos neuronales que controlan la cópula son similares entre las especies de roedores: hámsteres o cobayos, aunque existen diferencias entre los patrones de comportamiento específicos (Hull & Domínguez, 2007); a su vez el desarrollo de ratones transgénicos que tienen propiedades similares, compartiendo respuestas a la estimulación eléctrica del nervio cavernoso y una morfología celular y extracelular similar del cuerpo cavernoso, ampliando más la comprensión fisiológica y farmacológica de la erección del pene (Jin et al, 2010; Behr-Roussel et al., 2006). Sin embargo, la mayor parte de nuestra comprensión actual de los modelos teóricos de la neurobiología, neuroanatomía y psicofarmacología del comportamiento sexual y del funcionamiento sexual y las erecciones, se han basado en estudios preclínicos en ratas de laboratorio (Oliver et al., 2006).

A pesar de las diferencias existentes entre los elementos participes en la conducta sexual, existe un grado considerable de similitud entre las ratas macho y los hombres en cuanto a la regulación neuroanatómica, neuroendocrina y neuroquímica de la erección del pene (véase la Figura 1; Anderson, 2011).

Las erecciones del pene en los hombres pueden ser "*fisiológicas*" o "*psicógenas*" en respuesta a una excitación parasimpática. Se pueden estudiar utilizando bandas extensométricas de mercurio rodeada de una goma que se aplica alrededor del cuerpo del pene durante la noche, para obtener una medida de la capacidad eréctil fisiológica o en respuesta a diferentes tipos de estímulos eróticos o somatosensoriales y de esta forma medir la excitación psicógena (Andersson, 2011; Courtois et al., 1993).

La latencia hasta la erección, la denominada fase de tumescencia, el porcentaje de erección completa y la duración de la erección se pueden estudiar después de la administración de medicamentos que mejoran o retrasan la excitación de la vía parasimpática (Argiolas et al., 1989). Estos estudios son importantes desde el punto de vista diagnóstico para distinguir la disfunción eréctil psicológica, de la fisiológica o para determinar la capacidad eréctil libre en hombres con lesión de la médula espinal (Rampin et al., 2001). Es aconsejable utilizar componentes del deseo sexual, específicamente la excitación conductual en respuesta a cambios en el flujo sanguíneo genital, para hacer inferencias sobre la excitación subjetiva en los animales (Giuliano et al., 2010).

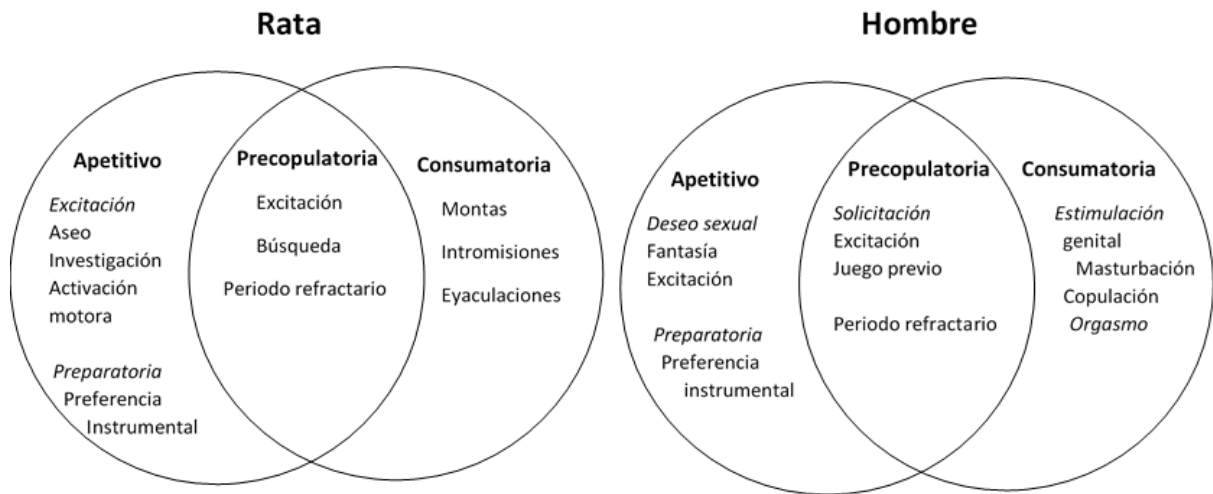


Figura 1. Secuencias de incentivos para el comportamiento sexual de humanos y ratas. La corriente conductual se mueve de izquierda a derecha, a través de las fases de la conducta apetitiva, precopulatoria y consumatoria. Esto se ajusta al movimiento de los animales de distal a proximal e interactivo con respecto al incentivo sexual. La excitación sexual puede manifestarse en comportamientos aprendidos o no aprendidos, mientras que los comportamientos preparatorios son respuestas aprendidas que los animales deben de realizar para adquirir el incentivo. Reconocer que las respuestas ocupan que partes del flujo conductual permite a los investigadores comparar comportamientos que parecen diferentes entre las diferentes especies, pero que logran un punto final motivacional similar. Tales comportamientos en una especie, por ejemplo, la rata, pueden servir como modelos de comportamientos análogos en humanos. La validez predictiva de tales modelos aumenta cuando los fármacos u otros tratamientos modifican el comportamiento de ambas especies de la misma manera, lo que sugiere que se ha conservado un sistema neuronal común para esos comportamientos. Modificado de: Giuliano et al., 2010.

Las ratas de alto y de bajo bostezo como un modelo para el estudio de la fisiología de las erecciones del pene.

El bostezo es una conducta espontánea estereotipada, que se caracteriza principalmente por una amplia apertura de la boca, acompañada de la dilatación de la laringe y de la faringe para realizar una inhalación profunda y prolongada de aire seguido de una expiración corta del mismo (Walusinski, 2013).

La conducta del bostezo se encuentra presente en distintas especies como peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos; se ha atribuido a distintos factores tales como el cansancio, el aburrimiento, la transición entre sueño y vigilia, el estrés, participando en roles sociales en algunas especies. Se ha correlacionado la frecuencia del bostezo con la conducta sexual; específicamente con la propensión de las ratas macho de alto bostezo para generar una erección del pene (Eguibar et al., 2003; Eguibar y Moyaho, 1997).

En el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, se obtuvo mediante cruzamiento endogámico de la cepa de ratas Sprague-Dawley una con una alta frecuencia de bostezo denominada HY (del inglés "*high-yawning*"), a partir de un individuo macho que bostezó 22 veces durante una hora en un cristalizador de vidrio (Urbá-Holmgren et al., 1990). Las ratas HY tienen una alta frecuencia de bostezo espontáneo, con un promedio de 20 bostezos/hora por más de 95 generaciones (Collins & Eguibar, 2010). A su vez, mediante un segundo pie de cría, se obtuvo de las ratas Sprague-Dawley otra sublínea endogámica con una baja frecuencia de bostezo espontáneo, denominada LY (de sus siglas en inglés "*low-yawning*"), que en promedio bosteza 2 veces por hora (Eguibar et al., 2002; Collins & Eguibar, 2010; véase Tabla 2). Sin embargo, los valores presentados en la Tabla 2 presentan un bostezo promedio menor en la cepa HY de 11.65 en vez del promedio de 20, debido al efecto del estrés generado por la manipulación de la rata y por la administración de solución fisiológica mediante una inyección en la región dorsal del cuello.

Tabla 2. Comparación de la frecuencia de bostezo y de las erecciones del pene

| Condición | Sublínea LY | | Sublínea HY | |
|-------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Bostezos | Erecciones del pene | Bostezos | Erecciones del pene |
| Espontáneas | 3.50 | 0.02 | 11.67 | 0.33 |
| g(-)-quinpirole | 49.33 | 0.83 | 129.50 | 2.50 |
| Durante el apareamiento | nc | 12.01 | nc | 21.01 |

Los datos son el número promedio de las erecciones y de bostezos espontáneos e inducidos por la administración sistémica de 50 mg/Kg de (-)-quinpirole por vía subcutánea en las sublíneas LY y HY en diferentes condiciones. nc = no cuantificado. LY = sublínea de bajo bostezo; HY = sublínea de alto bostezo. Modificado de: Pérez et al., 2005.

La sublínea de ratas HY ha sido sustancial para determinar la correlación entre el bostezo y la erección del pene, tanto espontáneas como las inducidas farmacológicamente, mediante el estudio de los mecanismos y circuitos que participan en la regulación y el control que comparten ambas conductas. En distintos experimentos se ha logrado resaltar aún más la correlación entre el bostezo con las erecciones espontáneas del pene, principalmente mediante la administración sistémica de agonistas dopaminérgicos de la familia D₂ como son la apomorfina, la bromocriptina o el (-)-quinpirole (Holmgren et al., 1985; Eguibar et al., 2003; Collins & Eguibar, 2010). Mediante la inyección intracerebroventricular de apomorfina (80 µg/Kg), Argiolas comprobó que la regulación de la conducta sexual involucra la existencia de un enlace neuronal entre la dopamina y la oxitocina en el sistema nervioso, debido a la capacidad que tienen los agonistas de dopamina como de la oxitocina para inducir erecciones del pene (Argiolas et al., 1989). Por su parte Eguibar y colaboradores (2003) mostraron que la inyección subcutánea de (-)-

quinpirole, un agonista que muestra una mayor especificidad para los receptores D_2 , produce un incremento notable en la frecuencia de bostezo y las erecciones del pene en las ratas HY en comparación con las LY, reforzando la hipótesis de que la sublínea de ratas HY presentan una mayor sensibilidad a los efectos mediados a través de los receptores de dopamina de la familia D_2 (Eguibar et al., 2003).

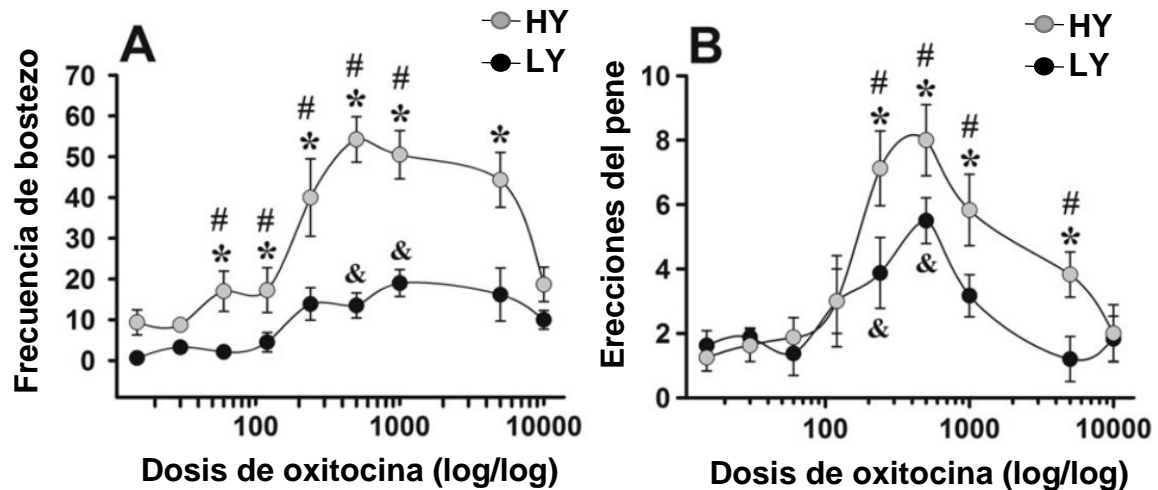


Figura 2. La oxitocina induce una mayor respuesta en la rata de alto bostezo respecto a la de bajo bostezo. Un aumento dependiente de la dosis en las frecuencias de bostezos y erecciones del pene en ambas sublíneas, pero con una mayor respuesta en ratas HY. **A)** La frecuencia de bostezos difirió entre las sublíneas y fue significativamente mayor en las ratas HY (# $P < 0.05$). En las ratas HY, la oxitocina infundida en el ventrículo lateral en dosis de 60 hasta 5000 ng aumentó significativamente el bostezo en comparación con las ratas tratadas con solución salina (* $P < 0.05$). En las ratas LY, solo las dosis de 500 y 1000 ng de oxitocina difirieron significativamente de las de los sujetos tratados con solución salina (& $P < 0.05$). **B)** La frecuencia de erección del pene fue significativamente más alta en la sublínea HY, en comparación con la LY, a dosis de 250 a 5000 ng de oxitocina (# $P < 0.05$). De hecho, las dosis de oxitocina de 250 a 5000 ng fueron significativamente más altas en comparación con las ratas tratadas con solución salina (* $P < 0.05$). En la sublínea LY, solo las dosis de 250 y 500 ng de oxitocina difirieron significativamente de las ratas tratadas con solución salina (& $P < 0.05$). Círculos negros rata LY, círculos grises rata HY. Modificado de: Eguibar et al., 2015.

La administración intracerebroventricular (i.c.v.) de oxitocina, produce la inducción del bostezo y la erección del pene, los cuales dependen de la activación de neuronas oxitocinérgicas en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Las frecuencias de bostezo y de las erecciones del pene resulta significativamente mayor en las ratas HY en comparación con las LY, demostrando que la sublínea HY presenta una mayor sensibilidad dosis-dependiente para la oxitocina (Eguibar et al., 2015; véase la Figura 2).

Otros estudios con este modelo, nos han permitido dilucidar que los circuitos neuronales básicos que participan en la producción del bostezo y las erecciones del pene, mediante los efectos de una serie de neuropéptidos administrados intracerebroventricular de aminoácidos excitatorios, los cuales producen un incremento en la frecuencia de bostezo (Sanna et al., 2012; Argiolas et al., 1989; véase Tabla 3). La administración de morfina inyectada sistémicamente o en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) muestran la participación de los receptores opiáceos en el control del bostezo y de las erecciones del pene; sin embargo, esto no ha sido analizado en la sublínea (Melis et al., 1996).

En conclusión, las sublíneas de ratas HY y LY presentan una serie de características conductuales y neuroendocrinas que son de gran interés para el estudio de la conducta sexual masculina, tanto para evaluar los aspectos motivacionales que propician la erección del pene; como de los consumatorios; así como para estudiar a profundidad el trasfondo genético y ambiental que puede influir en el desempeño de este fenómeno, lo que podría contribuir a un mejor entendimiento de los sistemas involucrados en las erecciones del pene y en la neurobiología de estas conductas.

Tabla 3. Neurotransmisores involucrados en la regulación de bostezo.

| Neurotransmisor | Efecto sobre el bostezo | Receptor(es) | Región cerebral |
|---------------------|-------------------------------|---|-----------------|
| ACTH/ α -MSH | Estimulante | MC ₄ | Hipotálamo |
| Acetilcolina | Estimulante | M ₁ | Hipocampo |
| Oxitocina | Estimulante | OXTR | PVN, HI |
| Óxido nítrico | Estimulante | n.a. | PVN, otros |
| Dopamina | Estimulante Inhibitorio | D ₃ D ₂ | PVN |
| AA excitatorios | Estimulante | NMDA | PVN |
| Serotonina | Estimulante Inhibitorio | 5-HT _{2c} 5-HT ₂ /5-HT _{1A} | n.d. n.d. |
| Opioides | Inhibitorio | μ -opioide | PVN, otros |
| GABA | Inhibitorio | GABA _A /GABA _B | PVN, HI |
| Adrenérgico | Potencialmente Inhibitorio | α 2-adrenérgico β -adrenérgico | n.d. n.d. |

D₃= Receptor de dopamina tipo 3; D₂= Receptor de dopamina tipo 2; MC₄= Receptor de melanocortina tipo 4; M₁= Receptor muscarínico tipo 1; 5-HT= Receptores de 5-hidroxitriptamina; HI= Hipocampo; PVN= Núcleo paraventricular del hipotálamo; AA= aminoácidos excitadores; ACTH= hormona adrenocorticotrópica; α -MSH= hormona estimulante de melanocitos- α ; OXTR= gen del receptor de oxitocina; n.d.= no descrito; n.a.= no aplica. Modificado de: Collins & Eguibar, 2010.

V. Justificación

La disfunción eréctil se define como la incapacidad para lograr y mantener una erección suficiente que permita una relación sexual satisfactoria, pudiendo deberse a distintos factores como el deterioro psicológico, neurológico, hormonal, arterial o cavernoso o de una combinación de estos factores (Lue et al., 2000). Es un padecimiento común que afecta la calidad de vida del hombre y sus relaciones; en promedio afecta a más de 150 millones de hombres en todo el mundo (Burnett et al., 2018).

El entendimiento de la fisiología de la erección del pene mediante trabajos e investigaciones realizadas en modelos animales representa una fuente de conocimiento objetiva y comprobable, que contribuye al entendimiento de la neurobiología de la respuesta sexual masculina, las erecciones y la eyaculación; así como otras conductas sexuales en el humano, por lo tanto, esta información es fundamental para el desarrollo de tratamientos médicos que logren atender las afecciones tanto fisiológicas como psicológicas que participan en el desarrollo de la disfunción eréctil.

Por lo anterior, es claro que obtener esta información no sería posible sin el uso y aprovechamiento de organismos (modelos biológicos) que presenten características fisiológicas similares a las del ser humano, por lo que las sublíneas de ratas de alto y de bajo bostezo del Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta y Control Motor del Instituto de Fisiología ofrecen oportunidades valiosas al conocimiento general de los mecanismos neurobiológicos de regulación y control de la conducta sexual.

VI. Antecedentes históricos.

Las disfunciones eréctiles han sido un tema de estudio a lo largo de la historia de la humanidad. Una de las primeras descripciones de esta enfermedad data del año 1900 a.C, hallada en un papiro egipcio, denominado de Kaun, que es el documento médico más antiguo del mundo. En este se describen dos tipos de disfunción: la impotencia natural, donde el hombre no logra culminar el acto sexual; y la impotencia sobrenatural, adjudicado a la influencia de demonios o a brujería (Luigi et al. 2005).

El estudio de las erecciones del pene se desarrolló a la par del desarrollo de la fisiología en la medicina. Fue el médico Hipócrates, conocido como el padre de la medicina (400 a.C.); quien afirmaba que las erecciones del pene eran generadas por el relleno del pene con "*pneuma*" y de espíritus vitales que fluían hacia este órgano; a su vez, creía que los testículos estaban conectados con el pene mediante finos cordones erectivos análogos a un sistema de poleas que facilitaba la erección del pene y que el daño de estos afectaría la capacidad eréctil, es así que se afirmaba que la castración o el exceso de montar a caballo; producía disfunción eréctil (citado en Chadwick & Mann, 1987).

La erección del pene era, para el filósofo Aristóteles, conocido como el padre de la anatomía comparada por las múltiples disecciones que realizó en distintas especies animales, un movimiento involuntario y para que esta se pudiera llevar a cabo eran necesario contar con tres mecanismos. El primero, era causada por la imaginación y retomando los conceptos de Hipócrates (460-370 a.C.) recalcando la necesidad del flujo de "*pneuma*" o aire para su insuflación a través de los nervios del pene que llevaban espíritus y energía para la erección en segundo lugar; el tercer mecanismo era la necesidad de un contrapeso situado detrás de los testículos a modo de punto de apoyo para levantar el pene (citado por Asvestis, 2005).

Estas teorías se mantuvieron hasta el renacimiento y fueron descartadas por el gran pensador italiano Leonardo Da Vinci en el año de 1505 de nuestra era. En su calidad de anatomista, Da Vinci, realizó varios experimentos que ayudaron al avance del conocimiento en esta área; a pesar de las dificultades tecnológicas,

ideológicas y de pensamiento religioso que imperaban en la época, ya que el estudio o la profanación de un cadáver estaba prohibido por parte de la iglesia católica. Leonardo Da Vinci, ayudado por su fama, se hacía de cadáveres de criminales, lo que le permitía hacer disecciones, siendo una de las primeras personas en estudiar el pene a profundidad (Sbashhnikov & Piumati, 1901; citado por Moreno, 2008).

Dentro de una de estas disecciones a un hombre ahorcado, se percató que lo que en realidad provocaba la erección del pene no era la insuflación de aire, como postulaba el filósofo griego Aristóteles, basado en los conceptos hipocráticos, sino más bien que se debía a la acumulación de sangre y citó:

“He visto hombres muertos que tienen el miembro erguido, porque muchos mueren así, especialmente los ahorcados. De estos [penes] He visto la anatomía, todos ellos con gran densidad y dureza, y estando bastante lleno por una gran cantidad de sangre.” (citado por Zavala et al. 2011).

Si bien la erección del pene se explicaba “*a priori*” por la acumulación de sangre, para Leonardo Da Vinci no bastaba con esto, ya que el hecho que existiera una erección del pene en un cadáver lo hacía plantearse la complejidad de este fenómeno y de cómo podían participar otros factores que le dotaban de cierta autonomía a este órgano; como describe en su obra “*Delha verga*” y citó:

“El pene no obedece la orden de su Maestro, quien trata de ponerlo rígido o no, a voluntad. Por el contrario, el pene se erecta por sí mismo mientras el maestro duerme. Se debe decir que el pene tiene su propia mente y funciona a través del ‘estiramiento’ de la imaginación.” (citado por Zavala et al. 2011).

Para el año de 1585, el médico-barbero Ambroise Paré, considerado como el padre de la cirugía moderna, describió en sus “*Diez libros sobre cirugía*” y el Libro de la

reproducción, hace una descripción precisa de la anatomía del pene y el concepto de la erección del pene, 100 años después que lo hiciese Leonardo Da Vinci, a través de sus observaciones y dibujos (citado por Paré, 1964). Describió el pene como compuesto de capas concéntricas de nervios, venas y arterias y de dos ligamentos (cuerpos cavernosos), un tracto urinario y cuatro músculos y citó:

“Cuando el hombre se inflama de lujuria y deseo, la sangre corre hacia el miembro masculino y hace que se ponga erecto”. (citado por Paré, 1964).

La primera explicación que se planteó sobre el proceso vascular de la erección del pene se remonta hasta el año 1573 y fue hecha por el médico y anatomista italiano Constanzo Varolius. El cual mencionó que la erección del pene es elaborada como el resultado de un mecanismo de restricción venosa, mediante la contracción activa de los músculos pélvicos isquiocavernoso y bulbocavernoso, lo que provoca la erección limitando y comprometiendo el drenaje venoso del pene (Gerstenberg et al., 1990; véase Figura 3).

Para el año 1952 en que el italiano Giuseppe Conti, en su publicación *“The erection of the human penis and its morphological and vascular basis”* propuso que la erección del pene se produce debido a la interacción de más de un mecanismo vascular, confirmando que se trataba de un mecanismo simultáneo de aumento del flujo arterial y restricción del drenaje de sangre venosa a nivel del pene y afirmó que, en la erección, efectivamente, existen mecanismos arteriales y venosos (Conti, 1952). Específicamente, planteó la hipótesis de que la interacción del flujo arterial con la derivación de la sangre hacia los espacios de los cuerpos cavernosos y la obstrucción del flujo venoso provocaba la congestión del pene (citado en Glina et al., 2008).

El concepto propuesto por el Dr. Conti del mecanismo eréctil humano, consistía en que era provocado por la derivación de sangre arterial hacia los espacios cavernosos instigados por la relajación activa de las trabéculas al mismo tiempo que se da la contracción activa de las trabéculas dentro de las arterias, lo que conduce

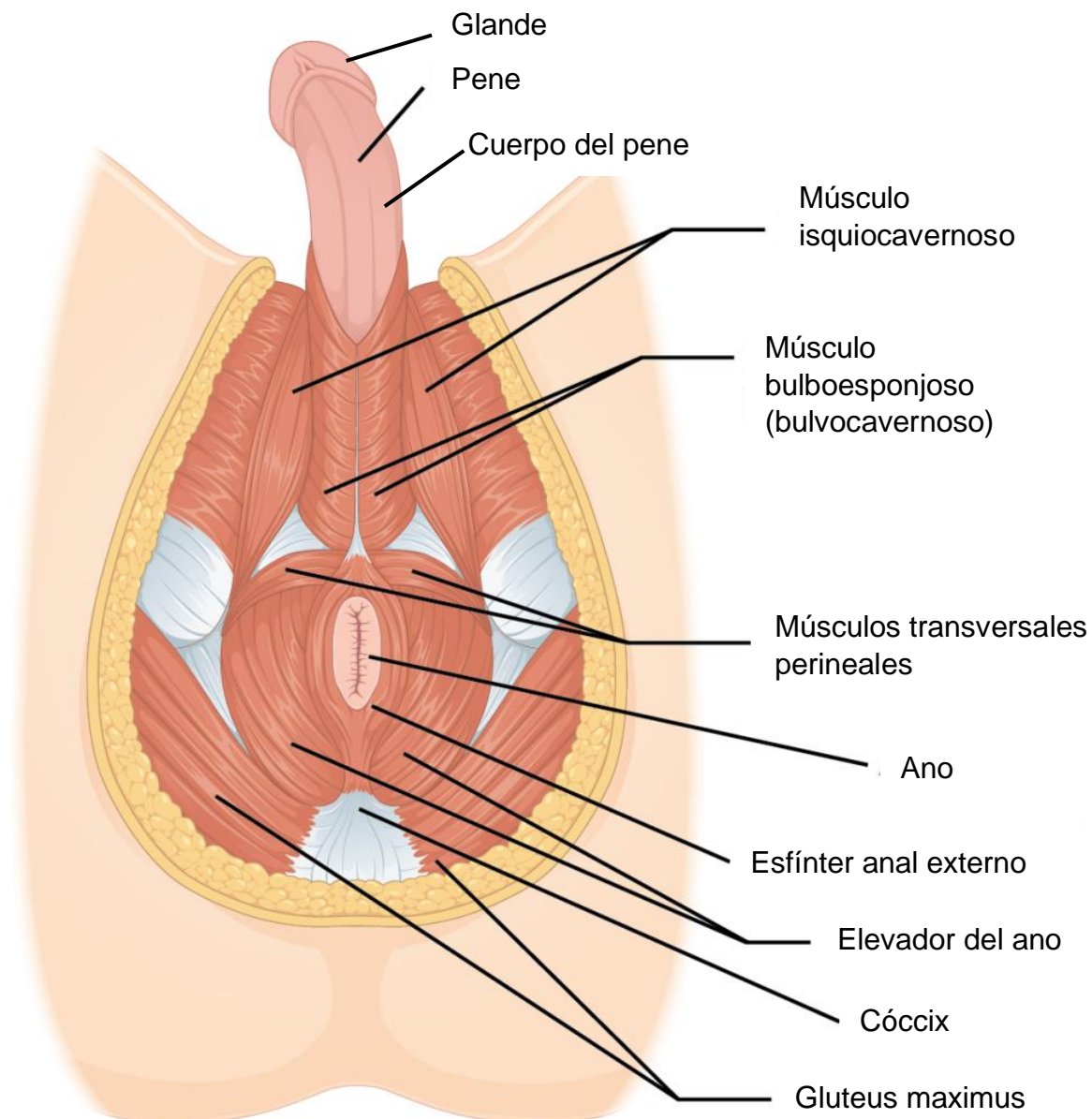


Figura 3. Músculos del perineo. Los músculos del perineo juegan un papel importante en la micción y la eyaculación en los hombres. Modificado de: DeSaix et al., 2013.

hacia las partes somáticas y a las venas que drenan el pene (Newman & Northup, 1981).

Estas estructuras denominadas “*polsters*” aparecen en la literatura por primera vez en 1869 las cuales fueron denominadas almohadillas de von Ebner; las cuales son descritas como una división en la laminilla elástica interna de vasos y arterias, con el espacio intermedio compuesto de músculos longitudinales y fibras de tejido conectivo (Conti, 1952). Para Conti, estas estructuras eran fundamentales para su teoría de la erección del pene, por su participación en la relajación o contracción de los vasos sanguíneos. Sin embargo, otros investigadores no pudieron encontrar dichas estructuras en el pene de pacientes jóvenes; por lo que su presencia se correlacionó con la edad, y con los antecedentes de arterosclerosis, poniendo en duda su función fisiológica atribuyéndolos a una incompetencia vascular que se desarrolla con la edad (Newman & Northup, 1981).

Muchas hipótesis se fueron agregando con el paso del tiempo que ayudaron a la comprensión de la fisiología de la erección del pene. El gran avance del siglo XX ocurrió gracias al desarrollo de modelos animales experimentales en los que la erección del pene podría iniciarse y sostenerse mediante la estimulación de los nervios cavernosos (van Driel, 2015). La experimentación en animales ha sido necesaria para proporcionar información veraz y comparativa de los eventos o fenómenos fisiológicos que ocurren durante la erección del pene, es a través del desarrollo de modelos biológicos que existe la probabilidad de comprobar la seguridad y eficacia de las intervenciones quirúrgicas, las farmacológicas y/o las terapéuticas (Giulano et al., 2010).

Si bien los animales no son idénticos al ser humano sí comparten múltiples características que, mediante la experimentación, nos pueden servir para reformular los conocimientos histológicos y patológicos en humanos y trasladarlo a un modelo biológico mediante diversas hipótesis, dando como resultado nuevas formas de abordar las distintas problemáticas.

En el aspecto psicológico, Sigmund Freud (1905) teorizó en dos de sus escritos “*Tres ensayos*” y “*La forma más prevalente de degradación en la vida erótica*”, el

origen psicológico de las erecciones del pene, como de la impotencia masculina (McCullough, 2003). Freud introduce el concepto de que la función eréctil del pene está controlada en último término por la mente, debido a los procesos y vivencias psicológicas que referían sus pacientes al practicarles el psicoanálisis; aunque actualmente, es bien aceptado que el comportamiento sexual y la erección del pene están controlados por una red neuronal donde participan por el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral (Hartmann, 2009).

El famoso médico Freud quien reconocía la importancia de la sexualidad presente desde la infancia, sus transformaciones durante la pubertad, y las aberraciones sexuales que conducen a la formación de síntomas neuróticos que desencadenan la manifestación de los síntomas clínicos como puede ser la disfunción eréctil. Dentro de su razonamiento, concluyó que existía una influencia inhibitoria subconsciente, resultado de un conflicto neurótico no resuelto o déficits egoestructurales, lo que provocaba el deterioro del desarrollo de la libido (citado por Hartmann, 2000).

Hoy se sabe que las disfunciones sexuales no necesariamente tienen un origen neurótico, hay múltiples causas como son las crisis de ansiedad y la frustración que se desencadenan en el intento de tener un buen desempeño para cumplir un nivel socialmente aceptable, dar credibilidad a los mitos sexuales sobre sustancias que potencian la libido, problemas de personalidad o psicológicos relacionados con las experiencias traumáticas o no placenteras que dificultan a su vez el desempeño sexual (Hatzimouratidis et al., 2010; Rosen, 2001).

Por otro lado, los estudios de los sexólogos americanos William Masters y Virginia Johnson (1976) propusieron la hipótesis de que el problema de la disfunción eréctil era de comportamiento y mediante la modificación de la conducta era posible resolverlo (Master & Johnson, 1976); otros investigadores resaltaron la importancia de función hormonal para el correcto desempeño eréctil y su correlación con sus bases psicológicas (O'Connor et al., 2011).

Pero son Bancroft y Janssen (2000) quienes plantearon que la respuesta sexual masculina depende de un sistema excitatorio en equilibrio con un sistema inhibitorio,

relativamente independientes el uno del otro dentro del sistema nervioso central, lo cual puede determinar la propensión a manifestar una determinada conducta sexual o no; por ende, los mensajes estimulantes o inhibidores son transmitidos a los centros para la erección del pene localizada a nivel espinal con la función de facilitar o inhibir la erección del pene.

Sin embargo, gran parte de la comprensión actual de la fisiología eréctil se obtuvo en la década de los ochenta y noventa del siglo pasado, con el desarrollo de metodologías y tecnologías más modernas que permitieron el análisis de manera más precisa como lo es hemodinamia del pene tanto en modelos *in vitro* e *in vivo* en distintas especies y en el humano, por ejemplo: el tiempo de aclaramiento de xenón, la cavernosografía, la cavernosometría o de la medición de la presión intracavernosa (Burnett et al., 2018).

Una contribución importante a la comprensión de las influencias neuronales que participan en la erección del pene fue el descubrimiento del óxido nítrico como un neurotransmisor y su presencia en el tejido vascular del pene a nivel de los cuerpos cavernosos y el rol de las fosfodiesterasas (FDE) para el proceso de la detumescencia (Ignarro et al., 1987).

Es en el año de 1979 del siglo pasado cuando se describe que es el óxido nítrico es el causante de la relajación del músculo liso vascular periférico en los cuerpos cavernosos del pene. Mediando sus efectos por una vía que involucra la producción del guanosín-monofosfato cíclico (GMPc). El doctor Ignarro y sus colaboradores (1987), mostraron que, una sustancia humoral inestable proveniente del endotelio en una sola arteria, denominada factor de relajación derivado del endotelio (EDRF, de sus siglas en inglés), el cual ha sido reportado como el agente vasodilatador responsable para que las células del músculo liso de la media arterial se relajaran. Poco después se mostró que el óxido nítrico se comportaba de la misma manera que el EDRF, por lo que se concluyó que eran el mismo compuesto (Ignarro et al., 1987).

Por su parte, Rajfer y sus colaboradores (1988) de la Universidad de California en Los Ángeles en los Estados Unidos de América, analizaron la disfunción eréctil

mediante pruebas que incluían escaneo dúplex, cavernosometría y cavernosografía de infusión dinámica y angiografía de pene; en un estudio que incluyó a 44 pacientes con un rango de edad de entre 25 y 75 años, con prevalencia de distintas comorbilidades, afecciones vasculares e incluso adicciones. Empleando la inyección de papaverina dentro los cuerpos cavernosos, se concluyó que la mayoría de los sujetos estudiados presentaron fuga venosa, sin embargo, la causa de la disfunción eréctil seguía siendo aún desconocida.

En este mismo laboratorio se llevaron a cabo una serie de experimentos, diseñados por el doctor Krall, partiendo del cultivo de células del músculo liso humano, donde se demostró que las células del músculo liso corporal humano respondían mejor al GMPc que al adenosín-monofosfato cíclico (AMPc), los cuales son segundos mensajeros involucrados en la vía que regula la contracción y la relajación del músculo liso a través de modular la concentración de calcio citosólico, de manera similar al tejido vascular liso de las células musculares de las arterias periféricas, concluyendo que es una sustancia del endotelio arterial, denominada en ese entonces como EDRF, la responsable de que las células de músculo liso se relajasen (Krall et al., 1987).

Por otra parte, Rajfer (2008), diseñó un experimento, empleando aortas de ratas y un cultivo células de músculo liso; a los cuales se infundía a través del lumen aórtico suero humano y papaverina como un control positivo, dado que inducen relajación de las células de músculo liso tanto en el endotelio intacto como en el endotelio de la aorta denudado y se evaluó el cambio en la concentración de calcio citosólico. Los resultados mostraron un aumento de la liberación de calcio similar en el endotelio intacto respecto al control positivo con papaverina, pero no en el denudado, lo que demostraba que es un factor endotelial el responsable de la relajación de las células del músculo liso (Rajfer, 2008).

Posteriormente, Ignarro y Rajfer (1992), llegaron a un acuerdo de colaboración entre sus laboratorios, para comprobar la participación del óxido nítrico como la sustancia química responsable de inducir la respuesta eréctil (Rajfer et al., 1992). Utilizando al conejo como un modelo biológico, mediante la estimulación del campo eléctrico

neurogénico de un cultivo celular de células del cuerpo cavernoso del conejo, se provocó la relajación del músculo liso, acompañada por un aumento en los niveles tisulares de nitritos y del GMPc. Para comprobar esta hipótesis se añadieron agentes químicos que inhiben a las células diana donde actúa el óxido nítrico. Todas las respuestas se vieron afectadas con la administración de N^G-nitro-L-arginina y N^G-amino-L-arginina, que se sabe que inhiben la formación endógena del óxido nítrico. Por otro lado, la administración suplementaria de L-arginina, revirtió los efectos de un inhibidor de la formación de óxido nítrico. Estos resultados concluyeron que es el óxido nítrico es el responsable de causar la relajación del músculo liso (Ignarro et al., 1990).

Después de los resultados obtenidos con los experimentos en conejos, estos autores realizaron pruebas en humanos a través de la obtención de tejido del cuerpo cavernoso de 21 pacientes que presentaban disfunción eréctil. Las células fueron estimuladas eléctricamente para provocar su relajación, de igual manera, se les administró N^G-nitro-L-arginina y N^G-amino-L-arginina, para una inhibición selectiva de la biosíntesis del óxido nítrico, seguido de la administración suplementaria del aminoácido L-arginina (300 µmol) para revertir dichos efectos inhibitorios (Rajfer et al., 1992; véase Figura 4).

Mediante la adición de un inhibidor selectivo para la fosfodiesterasa de guanosina monofosfato cíclico denominado M&B 22,948 o de la S-nitroso-N-acetil penicilamina (SNAP), un compuesto nitroso lábil que libera óxido nítrico, se mejoró la relajación de las células del cuerpo cavernoso. Estos resultados son similares a los obtenidos en los experimentos realizados en los conejos, sugiriendo que la vía de la L-arginina-óxido nítrico puede estar involucrada fisiológicamente en la mediación de la erección del pene en los humanos (Rajfer et al., 1992; Rajfer, 2008).

Para demostrar la participación de la vía L-arginina-óxido nítrico-guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc) en la relajación del músculo liso inducida por neuroestimulación en el tejido *in vitro* también opera *in vivo*, se diseñó un protocolo experimental en perros, a los cuales se les inducía la tumescencia mediante la estimulación eléctrica directa de los nervios pélvicos; empleando sustancias

inhibitorias y promotoras de la biosíntesis del óxido nítrico se pudo determinar que la relajación que se da en el músculo liso cavernoso y la tumescencia del pene están mediadas por la acción del óxido nítrico y del GMPc, el cual induce la inhibición de las fosfodiesterasas mejorando la función eréctil normal inducida por la estimulación de la vía nerviosa (Trigo-Rocha et al., 1993).

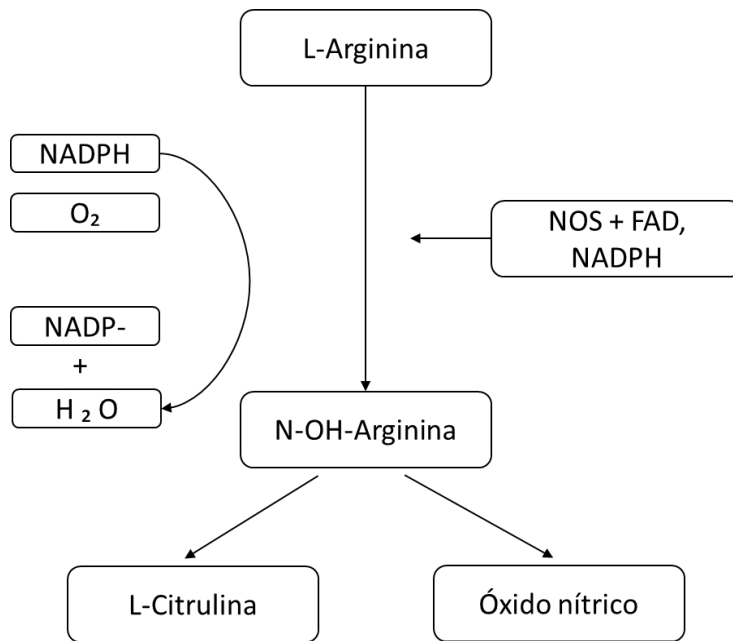


Figura 4. Síntesis de óxido nítrico a partir de la L-arginina. NOS: óxido nítrico sintasa; FAD: Flavín adenín dinucleótido; NADPH: nicotín adenín dinucleótido fosfato reducido; NADP: nicotín adenín dinucleótido fosfato; O₂: oxígeno molecular; H₂O: agua. Modificado de: Fontana et. Al, 2006.

Si bien, la empresa Pfizer en Sandwich, Reino Unido, en la década de los 80's del siglo pasado ya se encontraba analizando los efectos de distintos vasodilatadores, tales como la prazosina, el doxazosin y la amlodipino, utilizados principalmente como tratamiento para enfermedades cardiovasculares, como lo es la hipertensión arterial sistémica y la angina de pecho (Marsh & Marsh, 2000). Los investigadores de Pfizer empleaban nitratos, buscando modular los niveles intracelulares del GMPc, debido a sus efectos relajantes sobre el músculo liso, actuando como vasodilatadores para mejorar la perfusión cardiaca y lograr un efecto antianginoso. Con este fin la compañía formó un equipo con el objetivo de elaborar un compuesto que fuera capaz de inhibir selectivamente a la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5, por sus siglas en inglés), logrando la síntesis de pirazolopirimidinas, que eran potentes inhibidores de la PDE5 (Ghofrani et al., 2006; véase Figura 5).

El compuesto nombrado inicialmente como UK-92,480 y posteriormente como sildenafil, mejoraba la respuesta de vasorrelajación inducida neurogénicamente en el tejido de los cuerpos cavernosos, mediante la inhibición de la degradación de GMPc. Dicho producto ya era utilizado para tratar la angina de pecho, sin embargo, en los estudios de la fase 1 del sildenafil, se reportaron efectos secundarios erectogénicos mediante mecanismos de acción aún desconocidos. No es hasta 1992, con las investigaciones del doctor Ignarro y sus colaboradores, que se reportó en la literatura médica la participación del óxido nítrico como un neurotransmisor liberado por los nervios cavernosos que inducían la erección del pene durante la estimulación sexual (Ghofrani et al., 2006; Rjfer, 2008).

Con base a estos resultados los investigadores de la empresa alemana Pfizer propusieron que la administración de este compuesto con propiedades análogas a los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, podía mejorar y prolongar la relajación del músculo liso, siendo selectiva de la vasculatura del pene, actuando como un agente proerectógeno durante la estimulación sexual (Ghofrani et al., 2006; Rjfer, 2008).

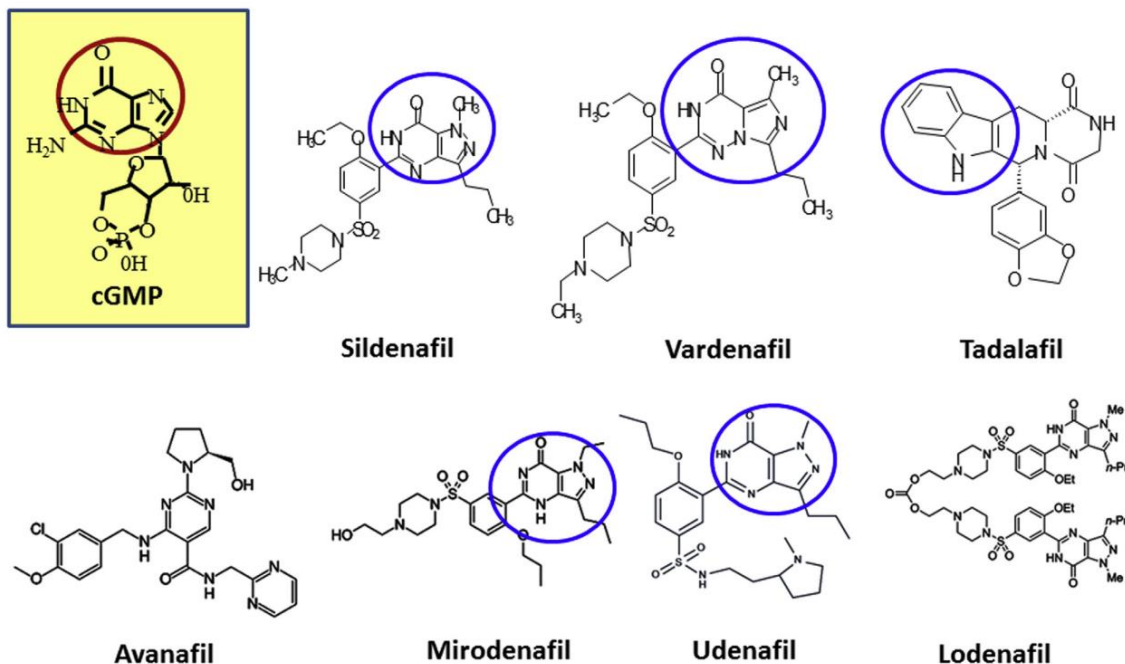


Figura 5. Estructuras moleculares de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 actualmente disponibles. Las estructuras moleculares que imitan la estructura de GMPc están rodeadas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 actúan sobre la fosfodiesterasa tipo 5 compitiendo con el sustrato natural de la enzima GMPc. GMPc = guanosín monofosfato cíclico. Modificado de: Hatzimouratidis et al., 2016.

La sustancia se conoce, actualmente, de manera comercial como Viagra™ y su implementación ha sido un parteaguas en el tratamiento de la disfunción eréctil, llegando a ser recetado por especialistas, desde urólogos hasta psiquiatras. Su descubrimiento ha ayudado a la comprensión de la vía de las fosfodiesterasas y el papel que desempeñan en la tumescencia del pene, permitiendo el desarrollo de más y mejores fármacos; aun sin estimulación y durante la estimulación del campo eléctrico submáximo del nervio pélvico empleado en el modelo de disfunción eréctil en el conejo anestesiado, la administración intracavernosa directa o por vía intravenosa de dosis crecientes, causó un aumento dosis dependiente de la presión intracavernosa del pene, indicando que el vardenafilo es aproximadamente tres veces más eficaz que el sildenafilo, sin importar la vía de administración o incluso

de la estimulación eléctrica; resultado atribuido a las propiedades de unión específica del fármaco que es más potente que el compuesto de referencia (Choi et al., 2002; véase Figura 6).

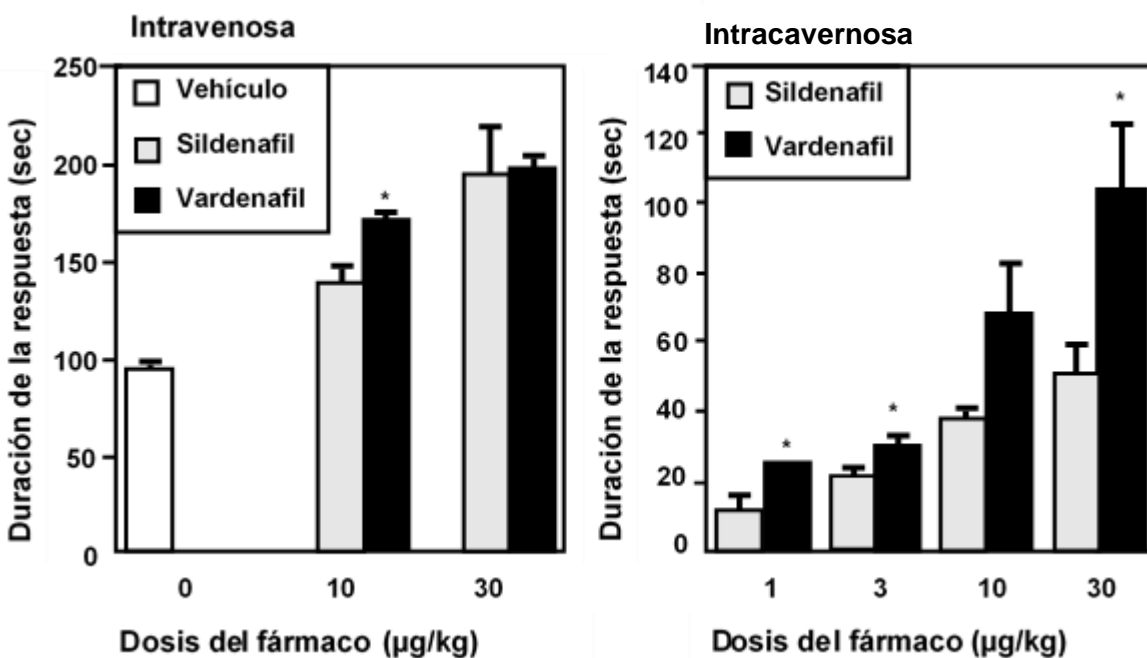


Figura 6. Efectos de vardenafil y sildenafil sobre la duración de la respuesta eréctil. Se administró vardenafil o sildenafil por vía intravenosa (panel izquierdo) o intracavernosa (panel derecho) a las dosis indicadas. La erección del pene se indujo mediante la estimulación del nervio pélvico (SNP) en animales que recibieron los fármacos por vía intravenosa. Los datos son la media más o menos el error estándar de la media. * $P \leq 0.5$ para vardenafil con respecto a sildenafil. Modificado de: Choi et al., 2002.

Hasta este punto de la historia, el papel del óxido nítrico para producir la relajación del músculo liso era atribuida principalmente a la activación de los nervios no adrenérgicos/no colinérgicos, que producen su liberación, este a su vez tiene efectos sobre moléculas diana para la modulación del calcio y la vasorrelajación mediada por GMPc (Chitaley et al., 2001). Sin embargo, se ha descrito otra vía de sensibilización al calcio, a partir de un blanco molecular del GMPc que son las proteínas quinasas cíclicas dependientes de GMP que modulan el tono vascular e intestinal. Esta vía involucra una proteína G RhoA y una molécula diana hacia abajo de la cascada de mediadores, la Rho-quinasa, que mantiene una vasoconstricción en los cuerpos cavernosos, introduciendo una nueva visión del mecanismo de la respuesta eréctil (Schlossmann et al., 2003).

Con base en los resultados obtenidos mediante la evaluación del compuesto Y-27632 para inhibir la actividad Rho-quinasa, se demostró que, mediante su inhibición, se produce una mejora de la respuesta eréctil durante la estimulación eléctrica, potenciando así los efectos del óxido nítrico (Mills et al., 2002). En conjunto, el aumento de óxido nítrico inicia la respuesta eréctil y la inhibición de la actividad vasoconstrictora endógena de RhoA/Rho-quinasa de calcio, sinergia su acción para aumentar la presión intracavernosa durante la erección del pene (Chitaley et al., 2001).

Esta vía ha sido de interés para la comprensión de la disfunción eréctil, ya que anteriormente, los tratamientos se enfocaban en la modulación del óxido nítrico y en la reducción del calcio a nivel de las trabéculas de los cuerpos cavernosos y no todos los casos de disfunción eréctil están asociados directamente con el mantenimiento del tono constrictor. Por lo que, se le ha dotado de gran importancia fisiológica para la regulación de la contractilidad del músculo liso a través de la modulación de los niveles intracelulares del calcio, ya que la inhibición de esta vía puede servir como un tratamiento para la disfunción eréctil (Mills et al., 2002; Schlossmann et al., 2003; véase Figura 7).

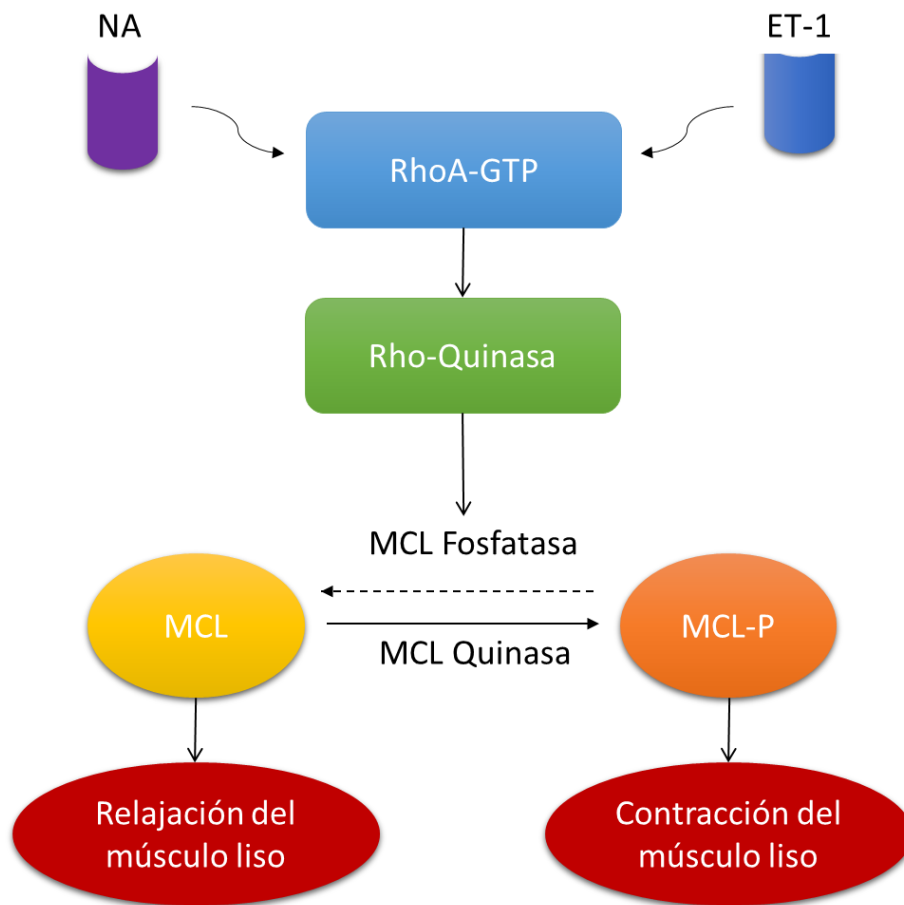


Figura 7. Vía RhoA/Rho quinasa. Vía de sensibilización del calcio en células del endotelio. Note que la relajación o contracción de las células de músculo liso depende del balance de la meromiosina con sin un grupo fosfato, las cuales dependen a su vez de la acción de la noradrenalina y la endotelina tipo 1 en la membrana del músculo liso, NA: Noradrenalina; ET-1: Endotelina tipo 1; MCL: miosina de cadena ligera; MCL-P: miosina de cadena ligera fosfatasa. Modificado de: Somlyo & Somlyo, 2000.

VII. **Anatomía del pene en distintas especies de mamíferos.**

En 1876, Sir Charles Darwin, fue uno de los primeros investigadores en interesarse en la selección sexual, principalmente mediante las observaciones de la conducta sexual realizadas en primates, siendo la selección sexual un actor clave en la ejecución de los patrones copulatorios y esta a su vez funcionaba como una presión selectiva para modelar el sistema reproductor, para garantizar el éxito reproductivo y mejorar la eficiencia de la fecundación (Darwin, 1876).

Esta presión selectiva ha permitido la divergencia evolutiva entre las distintas especies que se reproducen sexualmente, siendo la anatomía genital una que ha evolucionado más rápidamente en comparación con otras estructuras morfológicas y tiende a ser más evidente la variación a nivel de los genitales masculinos, debido a los múltiples patrones copulatorios que determinaron diferencias estructurales y funcionales entre las distintas especies. Este fenómeno de divergencia morfológica ha sido de interés para los taxónomos, ya que les ha permitido caracterizar y distinguir individuos entre especies estrechamente relacionadas.

El origen embriológico de los genitales ha cambiado a lo largo de la evolución, desde que los primeros vertebrados pisaron la tierra, promoviendo el desarrollo de diferentes morfologías entre sí que les permitieran reproducirse ante nuevos ambientes. Estas diferencias morfológicas parten, en primer lugar, del tejido celular del que se originan; en algunos taxones, por ejemplo, en los escamatos como son los lagartos y las serpientes, los genitales comparten un primordio común con las extremidades, esto se desarrolla a partir de las extremidades posteriores en ciernes. Por otro lado, en los roedores los genitales se originan a partir de la mesénquima ventral y de células de la yema de la cola (Tschopp et al., 2014; véase Figura 8). En específico, reptiles, aves, anfibios, algunas especies de peces y mamíferos, durante el desarrollo embrionario poseen un órgano denominado cloaca, situado al final del tracto digestivo, donde los conductos del aparato urinario y reproductor se unen. Este órgano emite señales moleculares para el reclutamiento de diferentes poblaciones celulares que permiten el desarrollo de los genitales externos (Lin et al., 2013). Las células de la cloaca, cuando son injertadas ectópicamente en otros

tejidos con células mesenquimales, demuestran una capacidad conservada para emitir las señales inductoras de los genitales; la posición relativa de la cloaca durante la evolución ha permitido el desarrollo de distintas rutas para la generación de los genitales, entre las distintas especies (Tschopp et al., 2014).

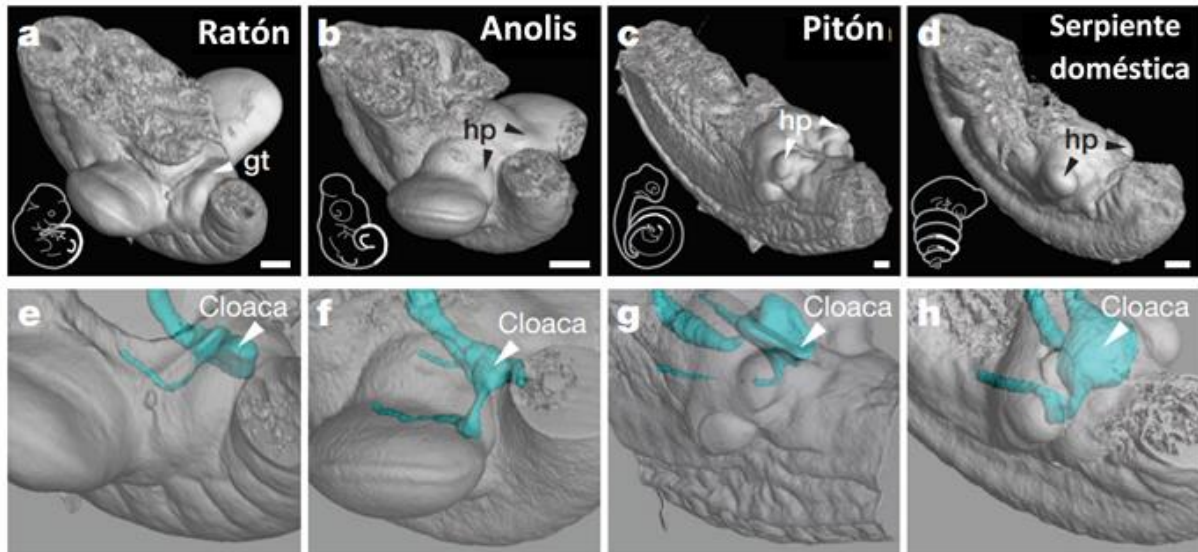


Figura 8. Un cambio de posición relativo de las extremidades, los genitales y la cloaca en escamatos. a – d, tomografías computarizadas de las regiones lumbosacras de ratón (a), anolis (b), pitón (c) y serpiente doméstica (d) resaltadas en color blanco en las etapas embrionarias, que ilustran la posición de los genitales externos en desarrollo. e – h, reconstrucciones tridimensionales de volúmenes cloacales. La cloaca se localiza en la misma posición anteroposterior que la extremidad en escamatos (f – h). Sin embargo, está posicionado más posteriormente en el ratón (e). Modificado de: Tschopp et al., 2014.

Para algunas especies un estado derivado de una extremidad representa la base ancestral del desarrollo de sus genitales externos, como es en el caso de algunos reptiles. Para el caso de los mamíferos se conserva una parte de los circuitos moleculares del miembro ancestral, sin embargo, a lo largo de la evolución, el cambio de la posición relativa del centro de señalización cloacal ha desarrollado una ruta alterada para el desarrollo de los genitales externos, separando espacialmente

el desarrollo de las extremidades y el de los genitales, posicionando el tejido que da origen al pene más cerca de la cola. Aunque los genitales externos entre las distintas especies, no son homólogos, si presentan un paralelismo en función ya que conservan parte de las trayectorias genéticas de desarrollo ancestrales, así como las señales moleculares de las células de la cloaca, lo que explica estas similitudes morfológicas, aunque partan de distintas poblaciones celulares (Tschopp et al., 2014).

El pene está presente en todos los mamíferos, desde su aparición hace unos 200 millones de años; debido a que los mamíferos presentan fertilización interna, el pene como vehículo para liberación de espermatozoides, es indispensable para el desarrollo de la vida en todas las especies. Existe una gran variedad morfológica en los genitales masculinos, incluso entre especies estrechamente relacionadas se presentan grandes diferencias (Hosken & Stockley, 2004).

En todas las especies de mamíferos se presenta una estructura básica similar. El pene es un órgano cilíndrico, está compuesto por tres cuerpos eréctiles; la mayor parte del pene está constituida por dos cuerpos cavernosos que se encuentran recubiertos por la fascia de Buck, se encuentran fusionados en la mayoría de las especies a través del septum intracavernoso, por lo que actúan como una sola estructura. En posición ventral se encuentra el cuerpo esponjoso que aloja la uretra y conforme se extiende distalmente forma el glande en el extremo del pene (Anderson, 2011; Hull y Dominguez, 2015; véase Figura 9).

Dentro de las especies de mamíferos existen penes que son muy vasculares, mientras que en otras son de naturaleza fibroelástica. El pene en los humanos, monos, perros, gatos y roedores logran la erección mediante un sistema hidráulico que congestiona el tejido esponjoso mediante un mecanismo de relajación vascular, aunado a la contracción del músculo estriado. Los penes en los ungulados, incluidas las ovejas y las cabras, cerdos y ganado son extruídos por los músculos del pene y dependen muy poco de la congestión, ya que poseen una cuerda de tejido fibroelástico a través del centro del pene, lo que les proporciona la rigidez necesaria (Anderson, 2011; Hull y Dominguez, 2015).

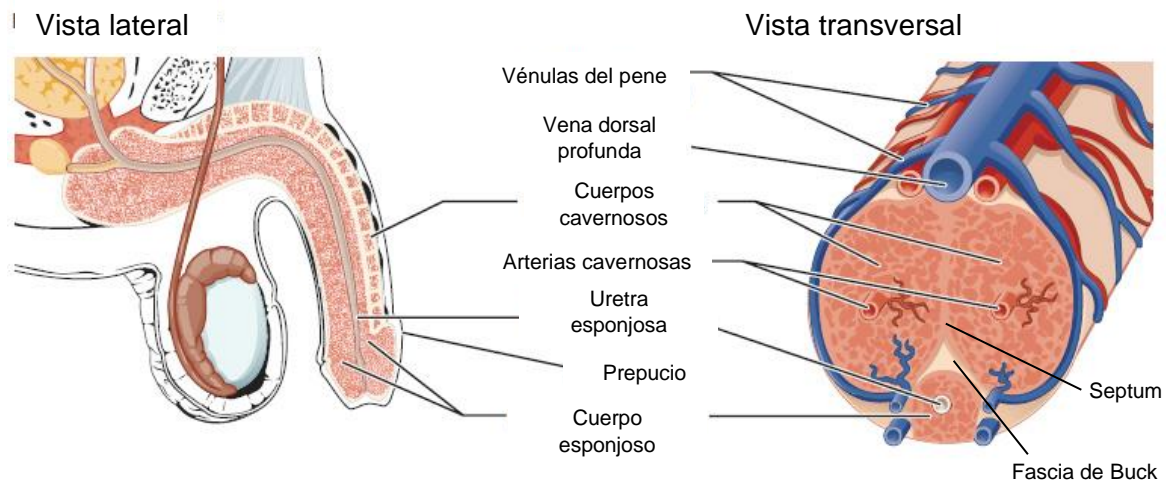


Figura 9. Anatomía transversal del pene. Tres columnas de tejido eréctil constituyen la mayor parte del volumen del pene. Modificado de: DeSaix et al., 2013.

Muchas especies poseen morfologías del pene complejas que contienen un hueso peneano alargado, solo se encuentra entre los mamíferos euterios y está ausente en las especies basales de metaterios. Por ejemplo, en los cánidos, el caso de algunos primates, roedores, insectívoros, carnívoros y murciélagos poseen todos un hueso del pene especializado denominado báculo; la erección en estas especies se genera mediante la contracción muscular (Dixson, 2013; véase Figura 10).

El báculo ha evolucionado a partir de diferentes contextos biológicos; no se considera una estructura homóloga, ya que no se ha conservado por descendencia a partir de un mismo ancestro común en las distintas especies. A lo largo de la evolución de los mamíferos este hueso peneano ha aparecido un mínimo de nueve veces y se ha perdido unas diez veces (Schultz et al., 2016). Dentro de los primates, la presencia de esta estructura se desarrolló al menos en dos ocasiones: una en primates emparentados con los lémures *Strepsirhini* y la segunda en un subconjunto de monos y simios *Simiiformes*; seguida de esta ganancia aparecieron tres pérdidas independientes, una en el clado *Cacajao + Chiroptes*, una en el clado *Lagothrix + Ateles* y otra en los humanos *Homo sapiens*. (Schultz et al., 2016).

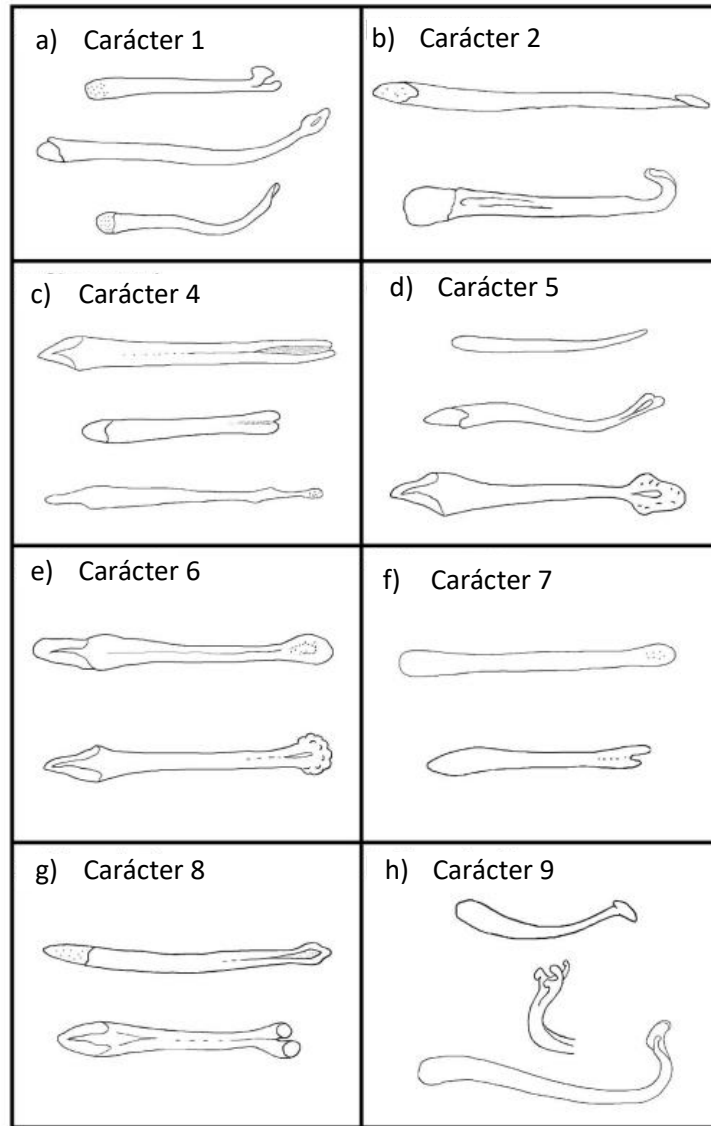


Figura 10. Báculos representativos de los mustélidos. Los báculos se muestran en vista lateral desde el lado derecho (lat), vista ventral (vent) o como punta distal desde el lado izquierdo (dist). **a)** Carácter 1, curvatura de la punta: *Melogale personata* (arriba, lat); *Martes pennanti* (medio, lat); *Mustela erminea* (abajo, lat). **b)** Carácter 2, presencia de gancho: *Eira barbara* (arriba, lat); *Mustela eversmanii* (abajo, lat). **c)** Carácter 4, presencia de surco uretral: *Lontra canadensis* (parte superior, vent); *Pteronura brasiliensis* (medio, respiradero); *Mydaus javanensis* (abajo, vent). **d)** Carácter 5, tamaño de la cabeza: *Mefitis* (arriba, lat); *Martes foina* (medio, lat); *Meles anakuma* (abajo, vent). **e)** Carácter 6, presencia de abertura en la cabeza: *Arctonyx collaris* (parte superior, vent); *Meles* (abajo, vent). **f)** Carácter 7, división de la punta: *Lyncodon patagonicus* (parte superior, vent); *Lutrogale perspicillata* (abajo, vent). **g)** Carácter 8, forma de la punta: *Enhydra lutris* (parte superior, vent); *Lutra* (abajo, vent). **h)** Carácter 9, complejidad de la punta: *Ictonyx libyca* (arriba, lat); *Martes flavigula* (medio, dist); *Mustela strigidorsa* (abajo, lat). Modificado de: Baryshnikov et al., 2003.

La gran variedad de diseños anatómicos corresponde a las funciones y requisitos únicos de cada especie; mediante distintos trabajos taxonómicos se ha determinado si existe una correlación directa entre la morfología y el tamaño del pene respecto a los patrones copulatorios en las distintas especies de mamíferos (Hsieh et al., 2012; véase Figura 11).

Dentro de los primates, se encuentran múltiples variaciones morfológicas en la longitud, anchura, espesor, forma, textura de su superficie y definición del pene (Dixson, 2013). El pene humano se considera que es el más largo y grueso en comparación con los demás primates; en promedio, el pene erecto de un humano mide aproximadamente 13 centímetros, mientras que el pene erecto de un gorila solamente alcanza tan solo 3 centímetros; por otra parte, el chimpancé y el bonobo en promedio de 8 centímetros con una apariencia fina, suave y termina en forma de punta (Dixon & Anderson, 2004).

En los primates, según la teoría de Eberhard (1996), existe una correlación entre el sistema de apareamiento y la morfología del pene; según esta hipótesis los genitales de las especies con un sistema de apareamiento polígamo demuestran una mayor divergencia y una mayor complejidad anatómica del pene respecto a las especies que suelen mantener un sistema de apareamiento monógamo (Arnqvist, 2018).

De igual manera, la morfología básica de los testículos entre los primates es generalmente la misma, pero existen diferencias en cuanto al tamaño de la masa testicular en relación con su peso o la masa corporal. En comparación, los humanos poseen testículos más pequeños (véase Tabla 4; Dixon, 2013).

Estas diferencias se han asociado a la evolución del sistema de apareamiento en función de las distintas fuentes de selección sexual entre las especies de mamíferos. Se ha planteado que existe una relación entre la variación de la frecuencia copulatoria, los patrones de intromisión en las distintas especies que mantienen múltiples apareamientos y en aquellas que mantienen una alta competencia espermática (Hosken & Stockley, 2004).

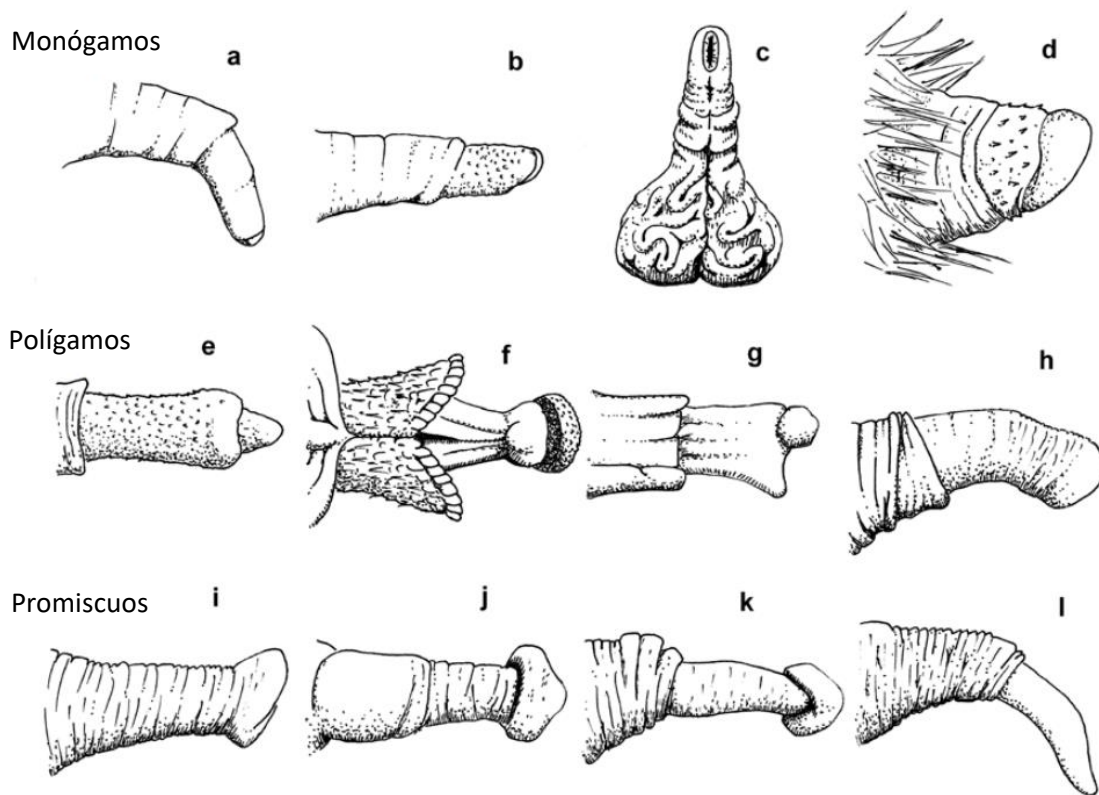


Figura 11. Representación esquemática de la complejidad anatómica penéana característica de algunas especies de primates que presentan diferentes tipos de sistemas de apareamiento. Especies de monógamos: a) tamarino cabeza de algodón, b) tití, c) sakí de cabeza blanca, d) gibón. Especies de polígamos: e) gálago, f) anguantibo, g) lori perezoso, h) orangután; y especies de promiscuos: i) mono araña, j) mono ardilla, k) macaco, l) chimpancé. Modificado de: Dixon, 2013.

Tabla 4. Masa corporal y masa de ambos testículos en especies de mamíferos clasificados en primates.

| Nombre científico | Nombre común | Masa corporal (en gramos) | Masa testicular (en gramos) | Masa testicular / masa corporal (porcentaje) |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|
| <i>Callithrix jacchus</i> | Tití común | 320 | 1.3 | 0.41 |
| <i>Saimiri sciurus</i> | Mono ardilla | 779 | 3.17 | 0.41 |
| <i>Cebus apella</i> | Capuchino de cabeza dura | 2,600 | 9.1 | 0.35 |
| <i>Macaca fascicularis</i> | Macaco cangrejo | 4,787 | 35.7 | 0.75 |
| <i>Cercopithecus aethiops</i> | Macaco cangrejo | 5,290 | 20.6 | 0.39 |
| <i>Hylobates lar</i> | Gibón manos blancas | 5,500 | 5.5 | 0.10 |
| <i>Macaca mulatta</i> | Mono rhesus | 9,200 | 46.2 | 0.50 |
| <i>Macaca nemestrina</i> | Macaco cola de cerdo | 9,980 | 66.7 | 0.67 |
| <i>Erythrocebus patas</i> | Mono Húsar | 10,000 | 7.2 | 0.07 |
| <i>Macaca arctoides</i> | Macaco rabón | 10,510 | 48.2 | 0.46 |
| <i>Theropithecus gelada</i> | Gelada | 20,400 | 21.5 | 0.11 |
| <i>Papio anubis</i> | Papión olivo | 26,400 | 93.5 | 0.35 |
| <i>Papio cynocephalus</i> | Papión | 28,610 | 76.6 | 0.26 |
| <i>Pan troglodytes</i> | Chimpancé | 44,340 | 118.8 | 0.27 |
| <i>Homo sapiens</i> | Humano | 63,540 | 50.2 | 0.08 |
| <i>Pongo pygmaeus</i> | Orangután | 74,640 | 35.3 | 0.05 |
| <i>Gorilla Gorilla</i> | Gorila | 169,000 | 29.6 | 0.01 |

Modificado de: Amezcua et al., 2009.

VIII. La fisiología de las erecciones del pene.

La erección del pene es una respuesta fisiológica integral de la conducta sexual masculina, ampliamente estereotipada en diversas especies, con sus respectivas variaciones dependientes del sistema de apareamiento. Es un proceso sumamente complejo mediado en principio por un reflejo espinal que requiere la participación de factores anatómicos, hemodinámicos, endocrinos, moleculares, psicológicos y neuronales mediante la coordinación periférica y central del sistema nervioso para el procesamiento e integración de los estímulos sensoriales, olfativos y auditivos previos a la cópula. (Anderson, 2011. 1995).

El mecanismo de la erección del pene y de la detumescencia.

En principio, la tumescencia del pene se debe a la expansión del tejido eréctil debido al flujo de sangre; específicamente en el pene humano se encuentran tres estructuras denominadas dos de ellas cuerpos cavernosos localizados dorsalmente, unidos por una fascia y un cuerpo esponjoso posicionado de manera ventral alrededor de la uretra (Anderson, 1995). Los cuerpos cavernosos componen la mayor parte del tamaño del pene; son estructuras tubulares compuestas de tejido eréctil vascular altamente especializado, además contiene arterias, venas, nervios y células de músculo liso que, en su estado flácido se encuentran contraídas tónicamente y, durante la excitación sexual, se distienden y se congestionan mediante el flujo sanguíneo, provocando la tumescencia del pene. Ambos cuerpos cavernosos se encuentran envueltos por una vaina de colágeno elástica de dos capas llamada túnica albugínea, que le provee soporte, rigidez y fuerza al tejido eréctil durante la erección. Los cuerpos cavernosos, fisiológicamente, funcionan como una sola unidad a través del septo intercavernoso (Brock et al., 1997).

Por otra parte, el cuerpo esponjoso se encuentra situado entre los dos cuerpos cavernosos, en el surco ventral; rodea a la uretra a lo largo del pene y se agranda distalmente formando el glande. A diferencia de los cuerpos cavernosos, el cuerpo esponjoso carece de una túnica densa, por lo que la presión ejercida por el flujo

arterial es de aproximadamente un tercio respecto a la que se ejerce en los cuerpos cavernosos (Dean & Lue, 2005). Todos los cuerpos eréctiles se encuentran rodeados por una estructura densa de tejido conectivo, denominada la fascia de Buck, que brinda soporte y protección a las estructuras del pene (Anderson, 1995).

Durante la estimulación sexual, se liberan neurotransmisores de las terminales nerviosas cavernosas provenientes de los centros parasimpáticos sacros dirigidos hacia las ramas del plexo pélvico, las cuales relajan la musculatura lisa del tejido eréctil, desencadenando una serie de eventos vasculares que modifican su tumescencia (Dean & Lue, 2005).

El primer paso es una disminución de la resistencia vascular por la relajación/dilatación del músculo liso cavernoso y arterial, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo de entre 20 a unas 40 veces. Las sinusoides dentro de los cuerpos cavernosos se llenan de sangre, aumentando el volumen del pene, provocando su elongación y endurecimiento, pero manteniendo la presión intracavernosa similar a la presión arterial sistémica (Lue, 1998).

Conforme el pene continúa expandiéndose, la compresión de los plexos venulares subtunicales entre la túnica albugínea y las sinusoides periféricas, hace que la resistencia del flujo de entrada a los cuerpos cavernosos sea menor que la resistencia del flujo de salida, reduciendo así el flujo venoso de salida, aumentando la presión intrapene hasta alcanzar la de 100 mg/Hg en hombres sanos, lo que lleva a una erección completa (Dean & Lue, 2005).

Durante este evento veno-oclusivo, los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjo se congestionan aún más por la contracción de los músculos bulbo-esponjoso e isquiocavernoso, provocando un aumento adicional en la presión, la que se le denomina erección rígida (Dean & Lue, 2005; Lue, 1998).

Se ha mostrado que hay tres fases en la detumescencia (Lue et al., 1983). La detumescencia comienza con un aumento transitorio en la presión intracavernosa, que se produce por el comienzo de la contracción del músculo liso arterial del pene; seguido de una disminución lenta del flujo de entrada y disminución de la presión

hasta el nivel basal del flujo arterial, comenzando con el drenaje de la sangre almacenada en los espacios cavernosos debido a la reapertura de los canales venosos y finalizando con una rápida disminución de la presión intracavernosa, la contracción del músculo liso regresa a su línea base y la capacidad venosa se restablece por completo (Lue et al., 1983; Bosch et al., 1991).

Mecanismos moleculares que participan en la erección del pene.

La contracción y la relajación de las células del músculo liso, en la vasculatura del pene y en otros lugares, está regulada por los iones del calcio libres en el espacio citosólico denominado sarcoplásmico. En respuesta a estímulos específicos en las células del músculo liso, la concentración intracelular de calcio aumenta mediante la liberación de Ca^{++} de las reservas intracelulares, así como de la entrada de iones desde el espacio extracelular a través de los canales de Ca^{++} y su activación en la membrana de las células musculares (Melis et al., 1992).

En específico, en las células del músculo liso del tejido eréctil del pene, los agonistas que se unen a los receptores de serpentina adrenérgicos o noradrenérgicos, como la norepinefrina liberada de las terminaciones nerviosas simpáticas, las endotelinas y por las prostaglandinas E_1 del endotelio vascular activan los receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas en las células del músculo liso para aumentar la actividad de la fosfolipasa C (Somlyo & Somlyo, 200); esta enzima, específica del lípido de membrana fosfatidilinositol 4-5bifosfato, produce dos segundos mensajeros, por una parte el inositol trifosfato (IP_3) y por la otra diacilglicerol (DG). El DG asociado al ion con Ca^{++} activa la proteína quinasa C (PKC) que promueve a su vez la contracción del músculo liso, mediante la fosforilación de canales de calcio y de otras proteínas que regulan el ciclo de puentes cruzados. Por otro lado, la unión del IP_3 a receptores específicos en el retículo sarcoplásmico inducen un aumento transitorio en la concentración de calcio intracelular (Melis et al., 1992).

Con un nivel elevado del calcio intracelular, este ion se une a la proteína calmodulina, cambiando su conformación para exponer los sitios de interacción con

la quinasa de cadena ligera de la miosina (MLC, de sus siglas en inglés) para su activación, promoviendo la formación del ciclo de los puentes cruzados de la miosina a lo largo de los filamentos de actina, iniciando el acortamiento de la célula de músculo liso y el consecuente desarrollo de tensión (véase Figura 12).

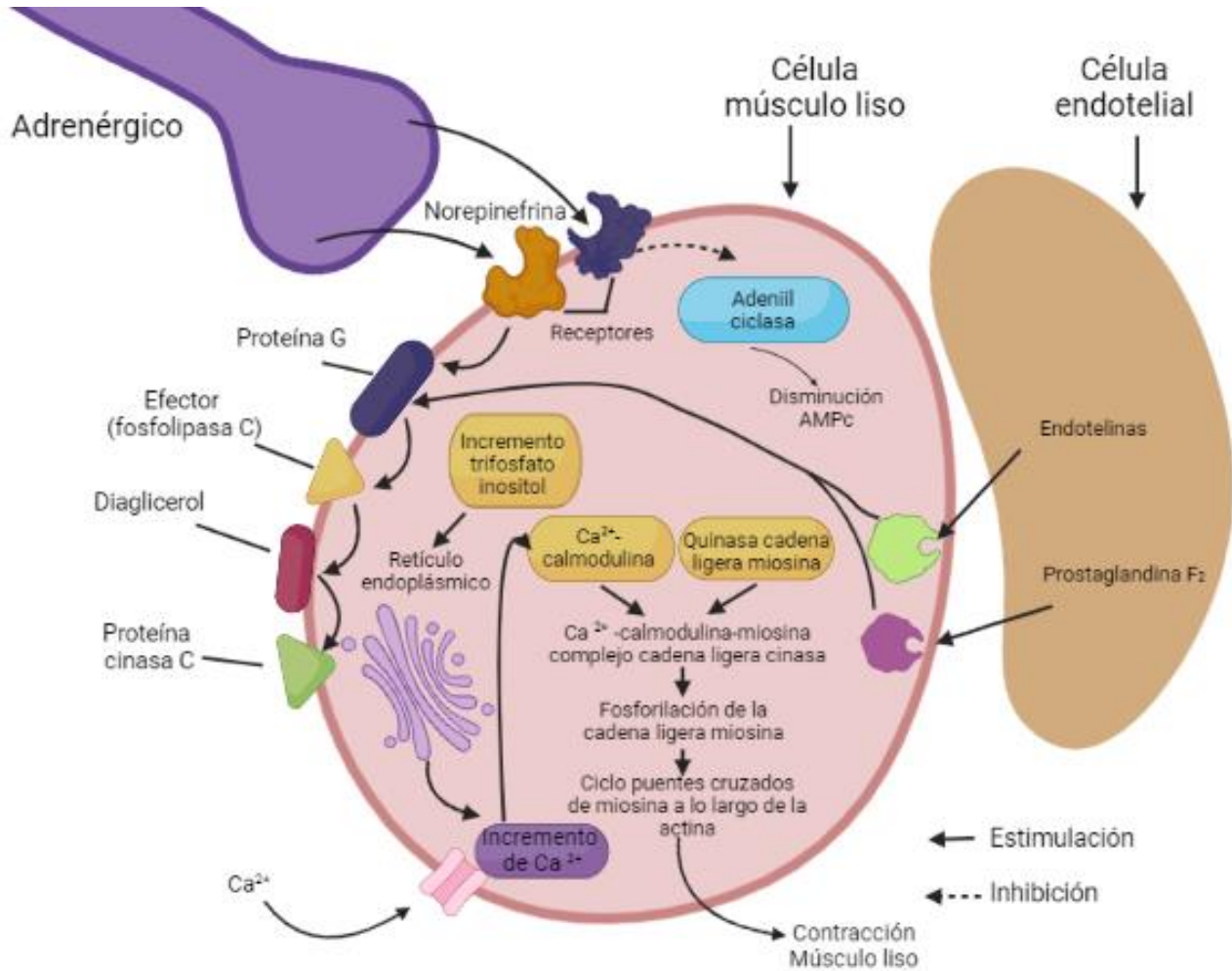


Figura 12. Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso del pene. Se ilustran los complejos mecanismos moleculares involucrados en la contracción de los miocitos de la musculatura lisa del pene. Modificado de Dean & Lue, 2016.

Adicionalmente, la activación de la vía de señalización de la quinasa Rho/Rho aumenta de la sensibilidad al Ca^{++} ; la RhoA es una proteína G monomérica pequeña que participa en la activación de la Rho-quinasa, la cual a su vez activa a través de una fosforilación e inhibe a la subunidad reguladora de la miosina fosfatasa (MYPT-1) del músculo liso, encargada de defosforilar la cadena reguladora de la miosina para detener la contracción, promoviendo el estado fosforilado de la cadena ligera de la miosina y, por lo tanto, manteniendo la contracción del músculo liso (Wang et al. 2002).

La formación del complejo calcio-calmodulina-miosina quinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK, de sus siglas en inglés), activa la miosina ATPasa para la hidrólisis del ATP, reacción bioquímica que proporciona energía para los puentes cruzados de las fibras musculares y de esta forma mantener la contracción muscular (Wier & Morgan, 2003).

La vía del óxido nítrico/ guanosín monofosfato cíclico en la erección del pene.

El óxido nítrico, es uno de los principales mediadores responsable de la erección del pene; es liberado de los nervios nitrérgicos, de naturaleza no adrenérgicos no/colinérgicos (NANC, de sus siglas en inglés), y también es sintetizado por las células endoteliales a partir de la estimulación parasimpática que libera acetilcolina en el tejido cavernoso del pene (Andersson, 2011).

El óxido nítrico opera mediante un mecanismo específico de transducción de señales para promover la erección del pene. La respuesta se inicia por el óxido nítrico generado en respuesta a la neurotransmisión no adrenérgica/no colinérgica, a partir de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) por escisión de su precursor L-arginina (Ignarro et al., 1990). Por su parte, la acetilcolina actúa a través de los receptores muscarínicos M3 para promover la formación de IP3 y la consecuente liberación de Ca^{2+} , que activa a su vez a la óxido nítrico sintasa endotelial (e NOS,

de sus siglas en inglés) para producir óxido nítrico y mediar la relajación de las células del músculo liso en los cuerpos cavernosos (Burnett, 2004).

El óxido nítrico se une a la enzima guanilato ciclasa que se encuentra unida a la membrana y la cual convierte al trifosfato de guanosina (GTP) en guanosín-monofosfato cíclico (GMPc), este se une a una proteína dependiente de GMPc, denominada proteína quinasa G (PKG), este es un segundo mensajero que actúa sobre varias dianas moleculares para promover la relajación: 1) mediante la apertura de canales de potasio para hiperpolarizar a las células del músculo liso; 2) promoviendo la recaptura de calcio intracelular por el retículo sarcoplásmico; 3) inhibiendo los canales de calcio dependientes de voltaje, canales de calcio tipo L, para disminuir la entrada de calcio extracelular; 4) afectando el sistema de la quinasa Rho/Rho para disminuir la formación de puentes cruzados a través de la fosforilación; y 5) la reducción de la formación y la acción del IP_3 .

En conjunto, estos mecanismos causan la reducción transitoria del calcio intracelular (Ignarro et al., 1990; Gopar et al., 2003; Burnett, 2004; véase la Figura 13).

Rol de la fosfodiesterasa 5 en la erección del pene.

Las fosfodiesterasas (PDE) son un tipo de enzimas que degradan a los nucleótidos cíclicos. De las once isoformas conocidas, es la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) la isoforma más importante y predominante en el tejido cavernoso; la PDE se compone de dos dominios, un dominio regulador y otro catalítico, el cual actúa específicamente sobre el GMPc, para su degradación por hidrólisis hacia 5' GMP (Sung et al., 2003).

La degradación del GMPc ocurre en el sitio catalítico de la fosfodiesterasa tipo 5; esta interacción estimula la unión de GMPc a los sitios alostéricos de la fosfodiesterasa 5 y la ocupación de uno o ambos sitios, lo que estimula a su vez el sitio catalítico para GMPc, cambiando su conformación para exponer un sitio específico de fosforilación (Sung et al., 2003). La fosforilación de este sitio regulador de fosfodiesterasa 5 por PKG aumenta la actividad enzimática, así como la afinidad del sitio catalítico a los sitios de unión alostéricos para el GMPc. La fosfodiesterasa 5 descompone continuamente el GMPc conforme este se produce, dando como resultado una regulación por retroalimentación negativa de GMPc. La reducción de la cantidad disponible de GMPc da como resultado el aumento de la concentración de calcio intracelular, que a su vez regula constantemente el proceso eréctil (Gopal et al., 2001; véase Figura 14).

Debido al papel que desempeña la fosfodiesterasa 5 en la modulación de la erección del pene ha sido blanco para el tratamiento de la disfunción eréctil; mediante la inhibición selectiva de esta molécula a través de los fármacos conocidos como inhibidores de la PDE5 (PDE5i) como lo son el sildenafil, el vardenafil, el tadalafil, el udenafil, el avanafil, el mirodenafil y el lodenafil, los cuales incrementan los niveles citosólicos de GMPc (Turko et al., 1999; Corbin, 2004).

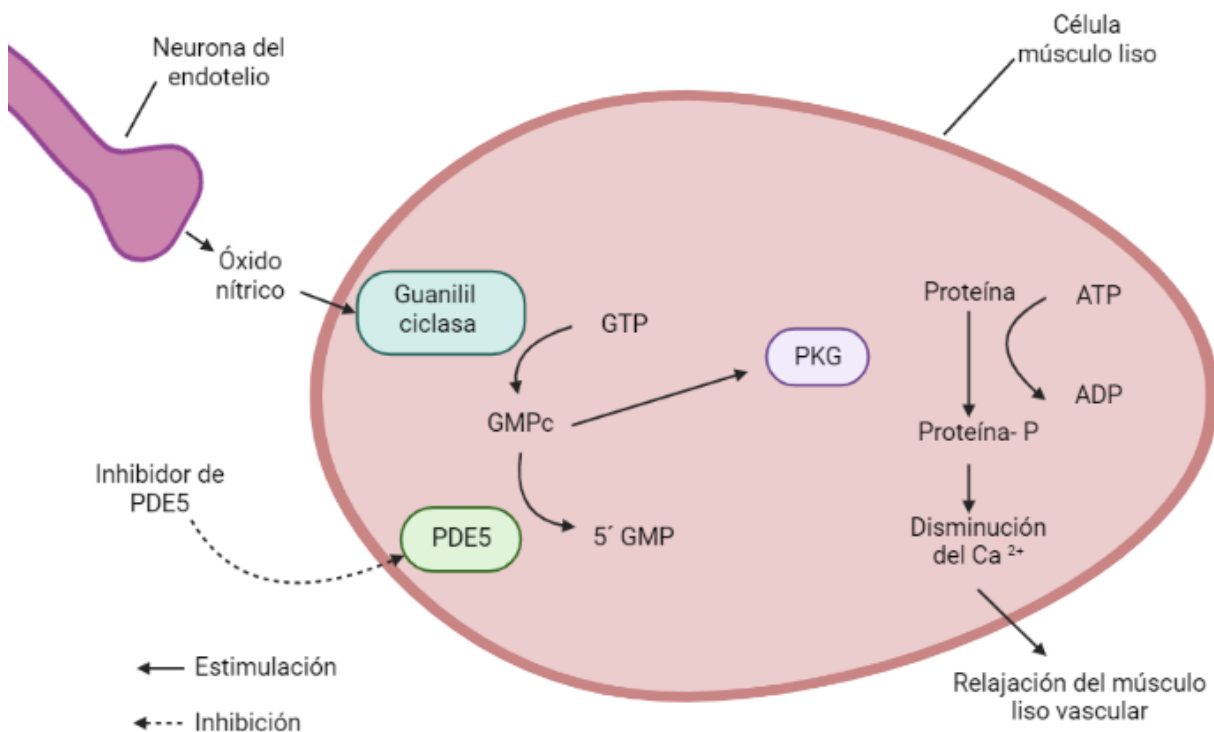


Figura 14. Mecanismos de regulación del músculo liso por la fosfodiesterasa 5.

Los efectos sobre la inhibición de la relajación del músculo liso debido a cambios en los niveles de guanosin-monofosfato cíclico (GMPc). PDE5= fosfodiesterasa tipo 5; GTP= trifosfato de guanosina; ATP= adenosín trifosfato; ADP= adenosín monofosfato. Modificado de: Cobin, 2004.

Papel del adenosín-monofosfato cíclico en la erección del pene

Al igual que el GMPc, el adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) es un nucleótido cíclico con acción similar al GMPc en las células del músculo liso de la vasculatura del pene. Actúa como segundo mensajero en la relajación del músculo liso activando a las proteín-quinasa dependientes de AMPc, que, a su vez, se encargan de fosforilar a diferentes proteínas y a distintos canales iónicos, con la finalidad de disminuir el calcio libre citosólico y por ende fomentar la relajación del músculo liso. El AMPc también es degradado por la fosfodiesterasa 5, promoviendo la disminución del calcio intracelular mediante su interacción con la proteína quinasa A (Palmer et al., 1994).

Rol de las prostaglandinas en la erección del pene

Las prostaglandinas (PG) son prostanoides originadas a partir del ácido araquidónico que se libera de los fosfolípidos de la membrana; tienen efectos generalizados sobre todo el cuerpo, a través de receptores de membrana en la superficie de las células diana. Varios subtipos de prostaglandinas actúan sobre distintos tipos de tejidos en el pene. La prostaglandina E1 (PGE1), es liberada del endotelio vascular activando a los receptores acoplados a las proteínas G específicos del músculo liso para aumentar las concentraciones intracelulares de AMPc en el cuerpo cavernoso, induciendo la vasodilatación arterial cavernosa (Hedlund & Andersson, 1985).

Influencia hormonal durante las erecciones del pene.

Se ha descrito que los andrógenos tienen efectos centrales y periféricos en la regulación del comportamiento sexual masculino en todas las especies de vertebrados (Shapiro, 1937; Stone, 1939; Davidson y Allison, 1969); se requiere un nivel de andrógenos para la percepción y el procesamiento del estímulo del incentivo sexual, el mantenimiento de la libido y en la regulación de la respuesta eréctil (Phillips-Farfán & Fernández-Guasti, 2009).

La testosterona es secretada por las células de Leydig de los testículos, después es metabolizada en las células diana y es convertida a estradiol por aromatización o hacia dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5 α -reductasa, pero el estradiol (E₂) quien activa el comportamiento y modula el comportamiento sexual masculino en los roedores (Domínguez & Hull, 2006).

Las diferentes respuestas sexuales y sus componentes varían considerablemente con los niveles circundantes de las hormonas sexuales, las cuales interactúan con los receptores de andrógenos y para estrógenos. En las ratas macho, se ha demostrado la presencia de receptores de andrógenos en órganos periféricos, en el ganglio pélvico mayor, en neuronas aferentes primarias de los genitales, en la médula espinal, en el hipotálamo y en otras estructuras neuronales implicadas en el

comportamiento sexual; también se ha demostrado que los andrógenos regulan la síntesis de neurotransmisores proeréctiles (Manzo et al., 1999).

Las hormonas gonadales también ejercen función nitrérgica en el área preóptica medial, debido a que los estrógenos mantienen la actividad de la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS, de sus siglas en inglés) y, por tanto, la liberación de dopamina en el área preóptica medial es dependiente de este neurotransmisor. Las estructuras sensoriales, motoras e integradores dentro de cerebro y en los tejidos periférico son las que gracias a la presencia de andrógenos promueven la fase precopulatoria de la conducta sexual (Sato et al., 1998).

De tal forma que la cópula es promovida por la testosterona y sus metabolitos, las cuales por regulación positiva conllevan a la producción de óxido nítrico en el área preóptica medial; lo que a su vez aumenta la liberación de dopamina, tanto basal como la que se produce por la presencia de una hembra en estro (Phillips-Farfán & Fernández-Guasti, 2009).

En todos los mamíferos estudiados, la testosterona circulante y/o sus metabolitos, estradiol y dihidrotestosterona (DHT), son los que promueven el comportamiento sexual de los machos adultos. Este comportamiento se ve afectado después de la castración, con una disminución de la libido, de la función eréctil sin contacto y de la función eyaculatoria. En las ratas macho, el comportamiento copulatorio, incluidas las erecciones del pene reflejas puede reestablecerse con inyecciones de testosterona o de DHT; por el contrario, las erecciones durante la cópula son restauradas con grandes dosis de E₂ o testosterona, pero no con la DHT (Manzo et al., 1999).

Rol de la dopamina en la conducta copulatoria de la rata macho.

La dopamina es la principal catecolamina en el sistema nervioso central y tiene efectos facilitadores sobre la motivación sexual, la competencia copulatoria y los reflejos genitales (Hull et al., 2004).

Los receptores dopaminérgicos en los tejidos de los mamíferos se han clasificado como pertenecientes a la familia D₁ (D1 y D5), o a la familia D₂ (D2, D3 y D4), ambas familias están asociadas a funciones eréctiles; se ha identificado la expresión de los receptores dopaminérgicos de la familia D₂ mayoritariamente en los cuerpos celulares de las neuronas oxitocinérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo, el núcleo supraóptico y del área preóptica medial (Sanna et al., 2011). La activación de los receptores de la familia D₂, ya sea por agonistas del receptor para la dopamina o por la liberación de dopamina endógena de las neuronas dopaminérgicas incerto-hipotalámicas de las áreas cerebrales A13 y A14, las cuales estimulan a los cuerpos de las células oxitocinérgicas paraventriculares, estimulando a su vez la neurotransmisión mediada por este neuropéptido en distintas áreas cerebrales extra-hipotalámicas las cuales controlan la función sexual en mamíferos como lo son el área tegmental ventral, el hipocampo, la amígdala, los bulbos olfatorios y las vías oxitocinérgicas que se proyectan hacia el núcleo generador de la erección del pene en la médula espinal lumbo-sacra (Sanna et al., 2011; Andersson, 2011; véase Figura 15).

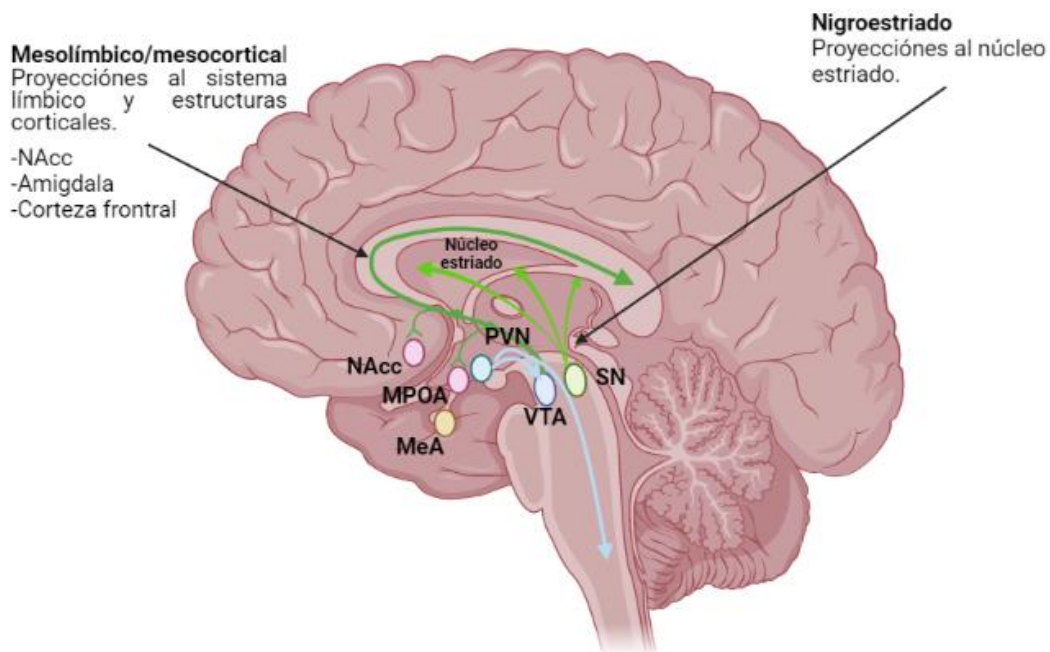


Figura 15. Sistemas cerebrales de dopamina y oxitocina. El sistema dopaminérgico incertohipotalámico diencefálico, con terminales en el MPOA del hipotálamo anterior, el sistema dopaminérgico mesolímbico y mesocortical, con terminales en el NAcc (y otras regiones límbicas) y el sistema nigroestriatal, con terminales en el cuerpo estriado (caudado y putamen) controlan la atención y la motivación de incentivos y vinculan los estímulos sexuales con el flujo autónomo. Las células oxitocinérgicas surgen en regiones hipotalámicas como el núcleo paraventricular (PVN). Las neuronas magnocelulares en esas regiones se proyectan a la glándula pituitaria posterior, donde la oxitocina se libera directamente en el torrente sanguíneo. Las neuronas más pequeñas (parvocelulares) se proyectan a otras regiones del hipotálamo y el sistema límbico. VTA = área tegmental ventral; SN = sustancia negra; MPOA = área preóptica medial; MeA = amígdala medial; NAcc = núcleo accumbens. Modificado de: Pfaus, 2009.

Papel de la oxitocina en la conducta sexual.

La oxitocina es un péptido que puede actuar como una hormona y como un neurotransmisor, ejerce sus efectos de forma central o periférica. El núcleo paraventricular del hipotálamo contiene un grupo de neuronas oxitocinérgicas que se proyectan hacia áreas extra-hipotalámicas del cerebro y hacia la médula espinal que participan en la función eréctil (Melis & Argiolas, 2005).

Los cuerpos celulares de las neuronas oxitocinérgicas parvocelulares contienen receptores para la dopamina de la familia D₂ y la estimulación de estos receptores puede ser mediada por dopamina, o por aminoácidos excitadores o bien por autoactivación de las mismas neuronas oxitocinérgicas a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo (Melis & Argiolas, 2005). La activación de estos receptores promueve la entrada de calcio hacia el soma de las neuronas oxitocinérgicas, incrementando el calcio intraneuronal lo que provoca la activación de la NOS neuronal (NOS_n), con el consecuente aumento de la síntesis de óxido nítrico en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Por su parte, el óxido nítrico, activa a las neuronas oxitocinérgicas para la liberación de oxitocina en las áreas extrahipotalámicas del cerebro y activando a las neuronas proeréctiles espinales que proyectan sus fibras nerviosas hacia los cuerpos cavernosos para inducir la erección del pene (Melis & Argiolas, 1996; Melis et al., 1997).

Rol de la noradrenalina en la erección del pene.

Existe evidencia de que un grupo de neuronas noradrenérgicas de la región A5 y del locus coeruleus proporcionan inervación adrenérgica hacia el hipotálamo, el tálamo, la corteza cerebral y los núcleos de la médula espinal implicados en la erección del pene (Mallick et al., 1994).

La liberación tónica de noradrenalina por parte de los nervios simpáticos es necesaria para mantener el efecto contráctil del músculo liso arterial y en los cuerpos del pene para mantener el estado flácido, restringiendo el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos para que no se produzca la tumescencia. La

noradrenalina media sus efectos a través de la activación de los receptores adrenérgicos α_1 en las células del cuerpo cavernoso y por los receptores adrenérgicos α_2 en la arteria cavernosa (Hedlund & Andersson, 1985).

Rol del ácido gamma-aminobutírico en la erección del pene.

El ácido gama-aminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores inhibidores principales en el cerebro; tiene participación en el comportamiento sexual y en el control de las erecciones del pene (Paredes et al., 1990).

La estimulación de los receptores para GABA subtipo A en el núcleo paraventricular del hipotálamo, específicamente en los cuerpos celulares de las neuronas oxitocinérgicas paraventriculares inhibe la erección del pene; debido a que la sinapsis GABAérgicas inciden sobre las neuronas oxitocinérgicas parvocelulares y magnocelulares las cuales ejercen a su vez un control inhibitorio sobre las vías reflejas autónomas y somáticas involucradas en la erección del pene (Melis et al., 2001).

También se ha mostrado que, la activación de los receptores de GABA_A contribuye a la reducción de la liberación de otras sustancias que promueven la erección del pene como son los nitritos y los nitratos (NO_2 y NO_3) dopamina y oxitocina (Melis & Argiolas, 2002).

Aspectos neurológicos de las erecciones del pene.

En la regulación de la erección del pene participan múltiples estructuras del sistema nervioso a nivel espinal y supraespinal que coordinan el proceso general de la erección y de la detumescencia del pene (Jünemann et al., 1989).

El sistema nervioso es fundamental para la excitación sexual y para el incremento de la libido más que con los mecanismos de la tumescencia del pene. Sin embargo, la excitación sexual depende de la activación de estas redes neuronales que modulan a su vez las respuestas del sistema nervioso autónomo y de la conducta

sexual en los machos, las cuales se manifiestan principalmente por tumescencia del pene durante la actividad copulatoria, guardando una estrecha relación entre el impulso sexual y la erección del pene (Agmo, 2011).

Los sistemas supraespinales centrales que controlan la excitación sexual están localizados predominantemente en el sistema límbico, en núcleos tales como los bulbos olfatorios, núcleo accumbens, amígdala e hipocampo, en el hipotálamo se sabe que es el núcleo paraventricular y el núcleo ventromedial los que están específicamente asociados a la facilitación de la erección del pene (Anderson, 2011).

Por su parte, la amígdala medial, del área preóptica medial (MPOA), el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), el núcleo gris periacueductal y el tegmento ventral participan en el control central de la respuesta sexual masculina y la estimulación de estas áreas induce la erección del pene; así como las lesiones en estos sitios modifican la cópula (Iwasaki, 2010).

Sin embargo, es el área preóptica medial es posiblemente el sitio más crítico para orquestar el comportamiento sexual masculino. Recibe información sensorial indirectamente de todos los sistemas sensoriales y envía conexiones recíprocas, lo que permite que el área preóptica medial tenga acciones sinápticas que la autorregulan (Hull et al., 2004). El área preóptica medial no se proyecta directamente hacia la médula espinal lumbo-sacra, donde se controlan la erección y la emisión seminal; por lo tanto, deben activar otras áreas que, a su vez, provocan los reflejos peneanos (Andersson, 2011). Las vías eferentes del área preóptica medial ingresan al haz medial del prosencéfalo y a la región tegmental del mesencéfalo; y, también envían proyecciones hacia los núcleos hipotalámicos y a núcleos del tronco encefálico para la regulación de los patrones autónomos y somatomotores; así como para la regulación de los estados motivacionales asociados a la actividad copulatoria (Hull et al., 2004).

El núcleo paraventricular hipotalámico tiene un papel integrador del sistema nervioso central para la regulación de la erección del pene. Las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico reciben entradas dopaminérgicas y/o glutamatérgicas,

es la división parvocelular de dicho núcleo contiene además fibras oxitocinérgicas que se proyectan directamente hacia los centros autónomos en la médula espinal, las cuales provienen del haz del prosencéfalo medial y continuando a través de la región ventrolateral y reticular ventrolateral hacia la médula espinal. Esta inervación es predominantemente oxitocinérgica, actuando como una vía de salida final de la vía de neurotransmisión eferente del hipocampo en la regulación de la erección del pene (Chen, 2000).

Las neuronas del tronco encefálico y de varios centros de la médula espinal están involucrados en la respuesta sexual; mediante el rastreo neuronal por inyección del virus de pseudorabia en los músculos del pene, las cuales inervan interneuronas espinales, simpáticas espinales y a las neuronas preganglionares parasimpáticas,

también neuronas del rafe, el área gris periacueductal, el locus coeruleus y el núcleo de Barrington (McKenna, 1998; Marson et al., 1993).

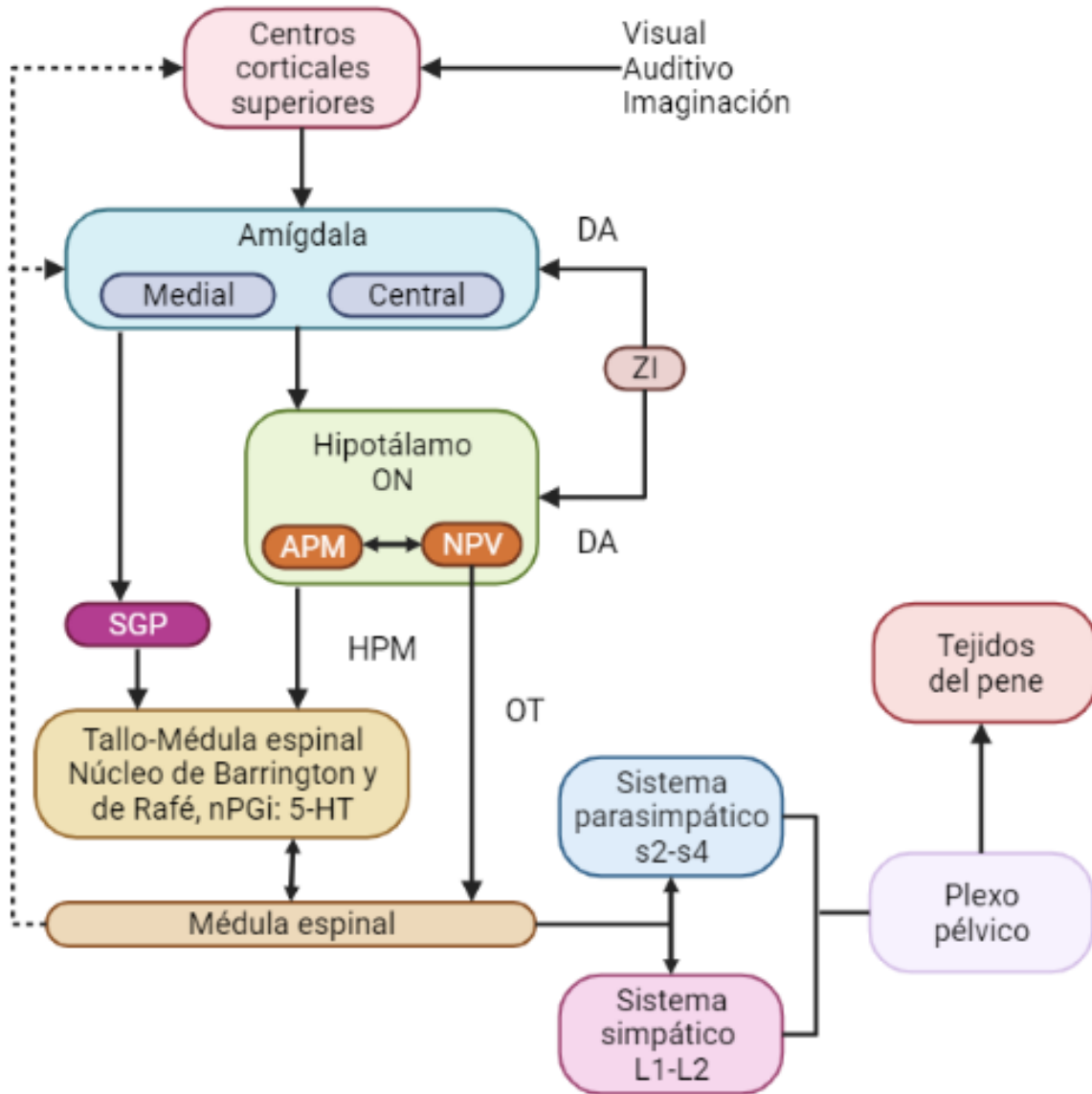


Figura 13. Conexiones neuroanatómicas y neurotransmisores en el sistema nervioso central implicados en la erección del pene. AMP, área preóptica medial; NPV, núcleo paraventricular del hipotálamo; HPM, haz del prosencéfalo medial; SGP, sustancia gris periacueductal; ZI, zona incerta; ON, óxido nítrico; nPGi, núcleo paragigantocelularis; DA, dopamina; OT, oxitocina; 5-HT, serotonina; S2-S4, segmentos sacros de la médula espinal. Modificado de Moreland et al., 2001.

El grupo de células de catecolaminas del grupo A5 y del locus coeruleus suministran innervación adrenérgica hacia el hipotálamo, al tálamo, la corteza cerebral y a la médula espinal; son los receptores a norepinefrina en el locus coeruleus los que están involucrados en la activación central de la excitación sexual (Anderson, 2011). Por otro lado, las células del núcleo paragigantocelular (NPGi) contienen receptores para la serotonina del subtipo 5-HT₂ con una función mayoritariamente inhibitoria; este núcleo proporciona innervación serotoninérgica inhibitoria al hipotálamo, al sistema límbico, la neocorteza y a la médula espinal (Rosen & Sachs, 2000; véase Figura 13).

El sistema nervioso central se encarga, por tanto, de la modulación de la respuesta inhibitoria y excitatoria del sistema generador espinal para el control de la erección del pene, mediante las vías ascendentes y descendentes se regula dicho sistema a nivel de las interneuronas espinales en la columna intermediolateral y en las interneuronas dorsales donde se integra la información aferente (Hull et al., 2009).

El sistema generador espinal para el control de la erección del pene tiene vías aferentes provenientes de nervios periféricos, dentro de los cuales se incluye al nervio pélvico o cavernoso, parasimpáticos, y por lo tanto proeréctiles; además del pudendo o dorsal del pene y los aferentes del nervio hipogástrico que son somatosensoriales y motores (Moreland et al., 2001; véase la Figura 14).

El sistema reproductor masculino es regulado por dos vías neurales: una vía a nivel sacro que es de naturaleza parasimpática, que se origina de las neuronas de las columnas celulares intermediolaterales del segundo, tercer y cuarto segmento de la médula espinal sacra. Una segunda vía denominada torácica-lumbar, en los segmentos T11-T12, de naturaleza simpática preganglionar denominados nervios espláncnicos que, a su vez hacen sinapsis con las fibras posganglionares de los nervios simpáticos del plexo hipogástrico superior (Hull et al., 2009; véase Figura 14).

El tejido eréctil del pene, se encuentra generalmente sometido a una actividad simpática tónica, para mantener el estado de detumescencia, mediante la contracción de la musculatura lisa a nivel de los vasos sanguíneos, evitando el flujo

y el llenado sanguíneo. Durante la estimulación sexual, debe primero de superarse la inhibición simpática para permitir la relajación de la musculatura lisa del pene en las trabéculas del cuerpo cavernoso, permitiendo la vasodilatación para el llenado sanguíneo de los cuerpos cavernosos; la actividad parasimpática es responsable de este fenómeno de la tumescencia del pene (Rampin et al., 1997).

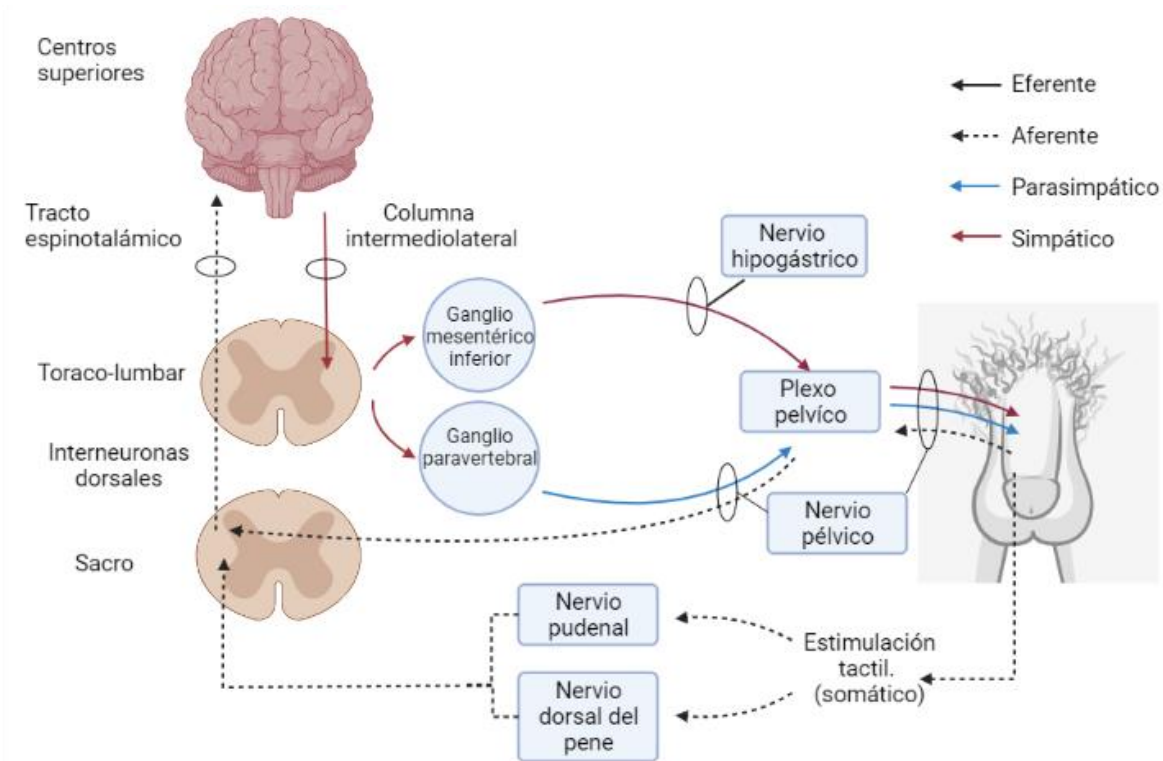


Figura 14. Inervación aferente y eferente de los genitales masculinos. La inervación simpática se origina en el cordón lumbar y torácico inferior (T10-L2) y viaja a través de los nervios hipogástricos para inervar a los ganglios pélvicos. Los nervios simpáticos también viajan a través del plexo pélvico y del nervio pélvico, que es una mezcla de fibras simpáticas y parasimpáticas. La inervación somática se origina en los segmentos sacros de la médula espinal (S2-S4). La información aferente de los órganos pélvicos se transmite a la médula espinal a través de los nervios pélvico y pudendo; y las vías sensoriales ascienden bilateralmente en el cuadrante dorsal de la médula espinal. Modificado de: Krassioukov & Elliott, 2017.

IX. Fisiopatología de la erección del pene.

La disfunción eréctil.

La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente o recurrente para conseguir y mantener una erección del pene para que esta sea suficiente para permitir un encuentro sexual satisfactorio: lo anterior con base a lo definido en la Cuarta Consulta Internacional de Medicina Sexual (McCabe et al., 2016).

La disfunción eréctil afecta a más de 150 millones de hombres en todo el mundo, y, solamente en los Estados Unidos de América afecta hasta 30 millones de hombres (Burnett et al., 2018). Según datos epidemiológicos, aproximadamente entre un 5% y 20% de los hombres tienen disfunción eréctil de moderada a grave, en edades que están entre los 40 y los 70 años (Felman et al., 1994); afectando la salud física y psicosocial, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y de sus parejas.

La disfunción eréctil (DE), se puede clasificar en psicógena, aterogénica, neurogénica, endocrinológica o cavernosa; o incluso, puede involucrar una combinación de estos factores. Las causas de la disfunción eréctil se pueden clasificar también en primarias o secundarias (Hatzimouratidis, 2010). Se denomina primaria cuando el hombre, desde una etapa temprana del desarrollo, ha sido incapaz de lograr o de mantener una erección del pene; generalmente suele ser secundaria a anomalías vasculares congénitas o a un deterioro en los niveles de andrógenos. La disfunción eréctil se denomina secundaria cuando se manifiesta posterior a un periodo de actividad sexual y función eréctil normal; suele ser mucho más frecuente que la primaria y, a su vez, la mayoría de la disfunción eréctil secundaria es de origen vasculogénico, como síntoma de otras enfermedades o un efecto indeseable del consumo de drogas (Hatzimouratidis, 2010).

Se ha correlacionado la disfunción eréctil como un marcador de riesgo de la presencia de afecciones medicas subyacentes y con numerosas enfermedades crónicas, tales como la obesidad, la hipertensión arterial sistémica, las

enfermedades cardiovasculares, la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo II, la hipertrofia prostática benigna, el hipogonadismo o como un efecto secundario del tabaquismo o del alcoholismo (Saigal et al., 2006; Mitidieri et al., 2020); adicionalmente factores psicológicos como son la depresión, la ansiedad, los conflictos con la pareja y problemas psicosexuales puede producir disfunción eréctil (Araujo et al., 1998; Rosen, 2001).

Los cambios de la erección del pene debido a la edad.

La disfunción eréctil se asocia como un fenómeno edad-dependiente, debido a que se considera que el envejecimiento como un factor de riesgo de esta patología. De hecho, prevalencia de este padecimiento se incrementa con la edad; los estudios epidemiológicos de la disfunción eréctil sugieren que aproximadamente entre el 5% y el 20% de los hombres a nivel mundial padecen disfunción eréctil, mientras que, en los hombres mayores de 60 años y más, la cifra aumenta hasta un 81.2% (Hatzimouratidis, 2010; Grover et al., 2006; Monteagudo et al., 2016).

Sin embargo, se asume erróneamente que el deterioro sexual es una consecuencia inevitable del envejecimiento; los estudios determinan que la función eréctil en la vejez es un fenómeno variable que se relaciona con los cambios físicos presentes en el proceso de envejecimiento (Panser et al., 1995), los cambios en la esfera sexual, así como las actitudes y expectativas impuestas por el entorno social y por los factores psicológicos propios del anciano que llevan a un deterioro físico generalizado (Monteagudo et al., 2016).

Sin duda, existen mecanismos morfológicos y fisiológicos involucrados en el proceso de envejecimiento, los cuales traen consigo cambios sistémicos y alteraciones en la estructura y función del pene, jugando un papel clave en el desarrollo de la disfunción eréctil independientemente de cualquier condición clínica o médica (Panser et al., 1995).

Dentro de los principales factores relacionados con la edad y la función sexual destaca, en primera instancia, la disminución del número de erecciones del pene, el

alargamiento del periodo de latencia entre la estimulación sexual y la erección del pene, con eyaculaciones de un menor volumen y el periodo refractario entre dos erecciones sucesivas se alarga (Monteagudo et al., 2016).

Dentro del proceso normal de envejecimiento, se produce una degeneración progresiva del tejido endotelial, el cual es acumulativo, conduciendo finalmente a una disfunción endotelial; alterando también el funcionamiento de la vasculatura arterial del pene que altera el flujo sanguíneo y por ende la erección del pene (Smith et al., 2007; Monteagudo et al., 2016; Christ et al., 1990).

La disminución paulatina en las concentraciones séricas de las hormonas sexuales también se relaciona con los cambios en la función eréctil. Diversos estudios han mostrado que una deficiencia androgénica promueve la proliferación de adipocitos en los cuerpos cavernosos provocando su daño tisular en la musculatura lisa, alterando el mecanismo venoso-oclusivo que participa en la erección del pene, iniciando un círculo de isquemia, daño tisular y fibrosis. De hecho, hasta el tipo de colágeno presente en el pene juega un rol, de tal forma que una disminución del número de fibras elásticas del colágeno tipo III, un tipo de fibra de la matriz extracelular de los tejidos conectivos, promueven erecciones menos turgentes (Brunner et al., 2005). Otro factor importante en el desarrollo de la disfunción eréctil en el anciano es la disminución en la sensibilidad del pene ante la estimulación táctil, por lo que se suele requerir de una estimulación más intensa y mantenida para mantener los niveles de excitación adecuados y lograr una erección del pene eficiente, pudiendo deberse a la disminución de testosterona, enfermedades crónicas o factores psicosociales (Smith et al., 2007).

Efecto de las enfermedades vasculares sobre la disfunción eréctil.

Diversos estudios han mostrado una correlación entre las enfermedades vasculares como causa subyacente de la disfunción eréctil; la evidencia indica que la disfunción eréctil puede ser una manifestación temprana de una disfunción endotelial, que es un denominador fisiopatológico que comparten con las enfermedades

cardiovasculares (Monteagudo et al., 2016; Brunner et al., 2005; véase Figura 13). La disfunción eréctil vasculogénica, según su etología, se divide en dos; puede ser arterial, por ejemplo, debido a la aterosclerosis, la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad vascular periférica, la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad arterial coronaria (Lue, 2000). En el cuerpo cavernoso, causando enfermedad de disfunción venoso-oclusiva por numerosos vasos salientes del cuerpo cavernoso, canales venosos agrandados por distorsión de la túnica albugínea denomina enfermedad de Peyronie (Sell & Padrón, 2001). De esta manera los factores cavernosos son la enfermedad de Peyronie o lesión traumática como es la fractura de pene, las alteraciones estructurales del músculo liso cavernoso y del endotelio; pacientes con un tono adrenérgico excesivo, como en el trastorno de ansiedad, provocan una mala relajación del músculo liso trabecular (Christ et al., 1990); o bien derivaciones quirúrgicas adquiridas como resultado de la corrección quirúrgica del priapismo (Muneer et al., 2016).

La disfunción eréctil vasculogénica se caracteriza por modificaciones significativas en los parámetros fisiológicos y bioquímicos de la vasculatura del pene (Rajfer et al., 1988); tales como rigidez vascular, aumento del tono vascular, aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, aumento de la permeabilidad vascular, susceptibilidad a la invasión de células del sistema inmune, disminución del crecimiento de las células endoteliales y desregulación de los factores fibrinolíticos (Brozovich et al., 2016); lo que conduce a un deterioro en la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio, con una reducción en la tasa de flujo Doppler, con una consecuente disminución de la presión arterial del pene (Wu et al., 2005) .

También, la función eréctil depende en gran medida de la producción del óxido nítrico por el endotelio del pene, por lo que la disfunción eréctil se asocia con niveles reducidos de este gas lo que abate la turgencia del pene (Brozovich et al., 2016); de hecho, se ha podido demostrar que comparte la misma fisiopatología de la disfunción endotelial con los pacientes que desarrollan enfermedades coronarias o cardiovasculares (Browne et al., 2003); por lo que los pacientes que presentan

disfunción eréctil suelen presentar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares, siendo la disfunción eréctil un síntoma primario (Brunner et al., 2005; Roumeguère et al., 2003).

Efecto de las enfermedades metabólicas sobre la erección del pene.

Las enfermedades metabólicas comprenden un conjunto de afecciones, dentro de las cuales se incluye a la obesidad, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la hiperglucemia, como la presente en la diabetes mellitus tipo II (Alberti et al., 2009).

La obesidad representa una condición patológica que aumenta la predisposición de desarrollar diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial; la adiposidad abdominal anormal se asocia con la resistencia a la insulina; la hiperglucemia y los cambios en los niveles de adipocinas asociadas conllevan a la dislipidemia e inflamación vascular, promoviendo el desarrollo de la aterosclerosis la cual modifica los flujos sanguíneos vasculares (Talavera-Garcia et al., 2016).

La enfermedad aterosclerótica asociada con las enfermedades metabólicas afecta el tejido vascular del pene y genera daños estructurales dentro del tejido del pene; por lo que esta disfunción endotelial se correlaciona con el desarrollo de la disfunción eréctil (Tsujimura et al., 2017).

La disfunción endotelial conduce a una disminución de los niveles del óxido nítrico vascular, alterando la vasodilatación (De Teja et al., 1989); por otro lado, los niveles reducidos de testosterona séricos en personas obesas promueven el deterioro de la biosíntesis de óxido nítrico (Traish, 2008). También existe relación entre la hipercolesterolemia y el deterioro de la relajación del endotelio, alterando la relajación del pene en el proceso eréctil, debido a una disminución en la producción de óxido nítrico (Roumeguère et al., 2003).

Por su parte, en los pacientes que cursan con diabetes mellitus tipo II se ha demostrado una correlación entre la disfunción endotelial con la disfunción eréctil a través de una serie de complicaciones como son la enfermedad macrovascular, la

enfermedad microvascular, la insuficiencia renal y en neuropatía; también hay afectación de las terminales nerviosas cavernosas y de las células endoteliales lo que conduce a un déficit en la neurotransmisión (Browne et al., 2003).

El síndrome metabólico aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno promoviendo el daño aterosclerótico de las paredes vasculares, así como la síntesis de citocinas proinflamatorias que promueven la disfunción endotelial; y, también causa la glucosilación del tejido cavernoso del pene, deteriorando el proceso de recambio de colágeno, lo que conduce al desarrollo de la disfunción eréctil (Romeo et al., 2000; véase Figura 15).

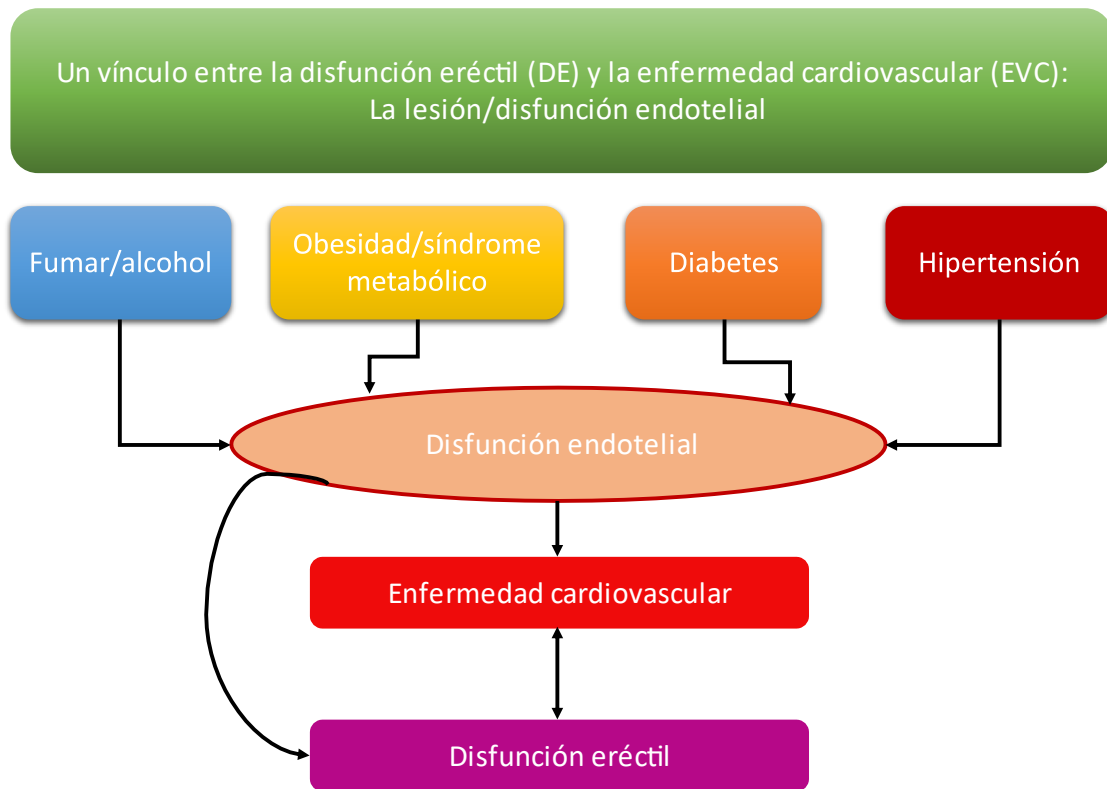


Figura 15. Disfunción eréctil vascular y enfermedad cardiovascular. La disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular comparten los mismos factores de riesgo que causan disfunción endotelial. La disfunción eréctil debe considerarse como un espejo de la enfermedad cardiovascular. Este enfoque contribuirá a prevenir eventos de enfermedad cardiovascular y a contrarrestar o retrasar mejor el empeoramiento de la disfunción eréctil. Modificado de: Mitidieri et al., 2020.

Farmacología para el tratamiento de la disfunción eréctil

Debido a que la disfunción eréctil es una enfermedad multifactorial, es un médico de atención primaria del que debe de realizar una evaluación básica para descubrir el origen de este padecimiento, determinar el alcance de los síntomas, su gravedad y los factores situacionales que contribuyen a la manifestación de los mismos, así como la disminución gradual de la rigidez del pene, la pérdida de erecciones matutinas o durante el sueño, las erecciones espontáneas o las inducidas por estímulos táctiles, visuales o producidas por fantasías (Hatzimouratidis et al., 2015).

A su vez, se debe de realizar una historia clínica que incluya los antecedentes sexuales, médicos, quirúrgicos y psicosociales; así como un examen físico apropiado donde se evalúe el pulso, la presión arterial sistémica y el peso dada la asociación de la disfunción eréctil con la obesidad y la hipertensión arterial sistémica (Burnett et al., 2018).

En base a lo dictaminado en la Segunda Conferencia de Consenso de Princeton, se clasificó a los pacientes con disfunción eréctil en tres categorías según el riesgo asociado con afectaciones cardíacas (Kostis et al., 2005; véase Tabla 5).

Es necesario realizar estudios de laboratorio como un diagnóstico más específico; en pacientes recién diagnosticados se recomienda un análisis de hemoglobina glucosilada y el perfil de lípidos, debido a la asociación con enfermedades crónicas (Lee et al., 2008). En pacientes jóvenes se deben realizar pruebas de detección de enfermedades vasculares, debido al posible futuro riesgo cardíaco, así como la medición de los niveles testosterona matutina, ya que un resultado menor de 300 µg/dL justifica un tratamiento con testosterona exógena (O'Connor et al., 2001; véase Figura 16).

Adicionalmente, se deben emplear exámenes como la prueba nocturna de tumescencia y rigidez del pene, donde se evalúa que durante los episodios de sueño con movimientos oculares rápidos se deben presentar eventos eréctiles de hasta un 60% de la rigidez del pene con una duración de al menos 10 min (Hatzichristou, 1998).

Tabla 5. Estratificación del riesgo cardiaco

| Categoría riesgo bajo | Categoría riesgo intermedio | Categoría riesgo alto |
|---|---|---|
| Asintomático, < 3 factores de riesgo EAC (excluido el sexo) | ≥ 3 factores de riesgo de CAD (excluyendo el sexo) | Arritmias de alto riesgo |
| Angina leve y estable evaluada y/o en tratamiento | Angina moderada | Angina inestable o refractaria |
| M anterior sin complicaciones | IM reciente (>2 >6 semanas) | IM reciente (<2 semanas) |
| LVD/CHF (NYHA clase I) | LVD/CHF (NYHA clase I) | LVD/CHF (clase IV de las NYHA) |
| Revascularización coronaria post-exitosa | Secuelas no cardíacas de enfermedad aterosclerótica (p.ej. accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica. | Miocardiopatías hipertróficas obstructivas y de otro tipo |
| Hipertensión controlada | | Hipertensión controlada |
| Enfermedad valvular leve | | Enfermedad valvular de moderada a grave |

Enfermedad arterial coronaria = EAC; insuficiencia cardíaca congestiva = CHF; disfunción del ventrículo izquierdo = LVD; Asociación del corazón de New York = NYHA. Modificado de: Hatzimouratidis et al., 2015.

La prueba de inyección intracavernosa de prostaglandina E-1 proporciona una información limitada sobre el estado vascular, ya que puede haber erección funcional sin ser necesariamente normal, y presentarse aun con insuficiencia arterial y/o disfunción veno-oclusiva; por lo que se recomienda un estudio Dúplex, donde mediante ecografía se evalúa el estado vascular del pene y su hemodinámica (Hatzimouratidis et al, 2016).

La cavernosometría de infusión dinámica y la arteriografía sólo deben realizarse en pacientes que sean candidatos potenciales para cirugía reconstructiva vascular; ya que las anomalías del pene pueden corregirse mediante una intervención quirúrgica (por ejemplo, en el caso de hipospadias, curvatura congénita o enfermedad de Peyronie con rigidez conservada; Sikka et al., 2013).

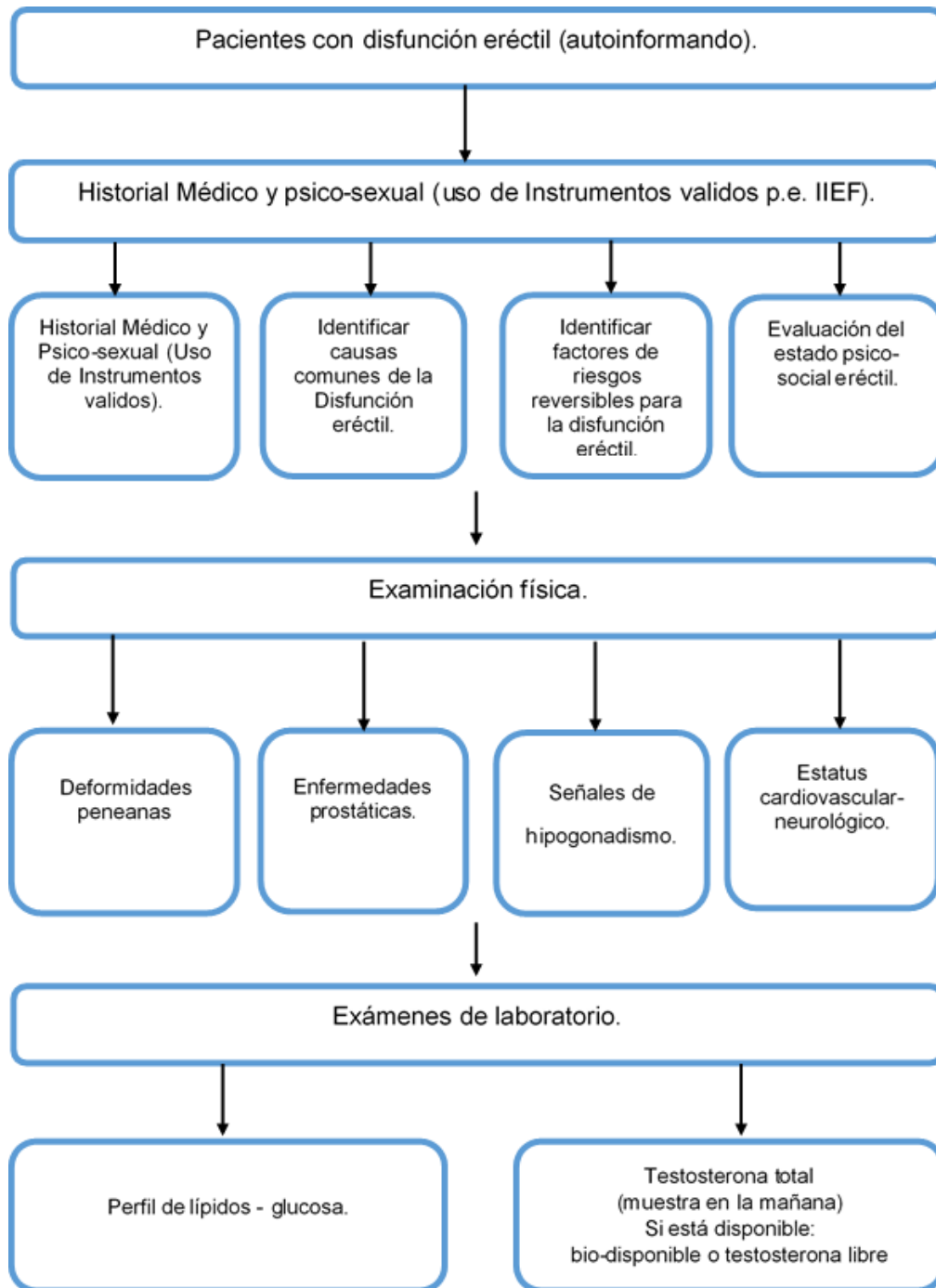


Figura 16. Evaluación diagnóstica mínima. Una evaluación básica en pacientes con disfunción eréctil va a depender de la historia clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio. IIEF = índice internacional de disfunción eréctil. Modificado de: Hatzimouratidis et al., 2015.

Como se ha mencionado anteriormente, la disfunción eréctil se asocia con factores de riesgo que pueden ser modificables o reversibles; tanto del estilo de vida o debido al consumo de drogas (Lee et al., 2008). Los cambios en el estilo de vida como es la pérdida de peso y el ejercicio pueden mejorar la función eréctil mientras no existan otros factores de riesgo o un daño orgánico; el ejercicio físico aeróbico o anaeróbico, cuando no está contraindicado, mejora la función eréctil mediante distintos mecanismos que involucran el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la regulación de la presión arterial, la producción de óxido nítrico y la modulación hormonal (Duca et al., 2019; Esposito et al., 2004).

No todos los tipos de disfunción eréctil tienen el potencial de curarse mediante tratamientos específicos; las opciones de tratamiento actuales pueden tratar estos padecimientos con éxito. A excepción de la disfunción eréctil psicógena, la aterogénica postraumática en pacientes jóvenes y las debidas a causas hormonales como es el hipogonadismo o la hiperprolactinemia, que pueden curarse con un tratamiento específico (Hatzimouratidis et al., 2016).

Por otro lado, el tratamiento de la disfunción eréctil suele ser mediante opciones terapéuticas que no son específicas para una causa en particular; para esto, los pacientes deben ser informados sobre las distintas modalidades de tratamientos, con base en su eficacia, seguridad, su carácter invasivo, su costo y los efectos sobre la satisfacción del paciente y su pareja (Burnett et al., 2018; véase la Figura 17).

Como terapia de primera línea, se incluye la farmacología oral, los medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, de sus siglas en inglés) disponibles para el tratamiento de la disfunción eréctil como el sildenafil, el tadalafil, el vardenafil y el avanafil (Hatzimouratidis et al., 2015; véase la Tabla 6). Actúan inhibiendo la acción de la enzima fosfodiesterasa tipo 5, aumentando la rigidez y la duración de la erección mediante la acumulación de monofosfato de guanosina cíclico en el cuerpo cavernoso del pene. No son iniciadores de la erección y requieren estimulación sexual para que se produzca la erección del pene;

los hombres con alteración de la vasculatura del pene no se beneficiarán de los medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Burnett et al., 2018).

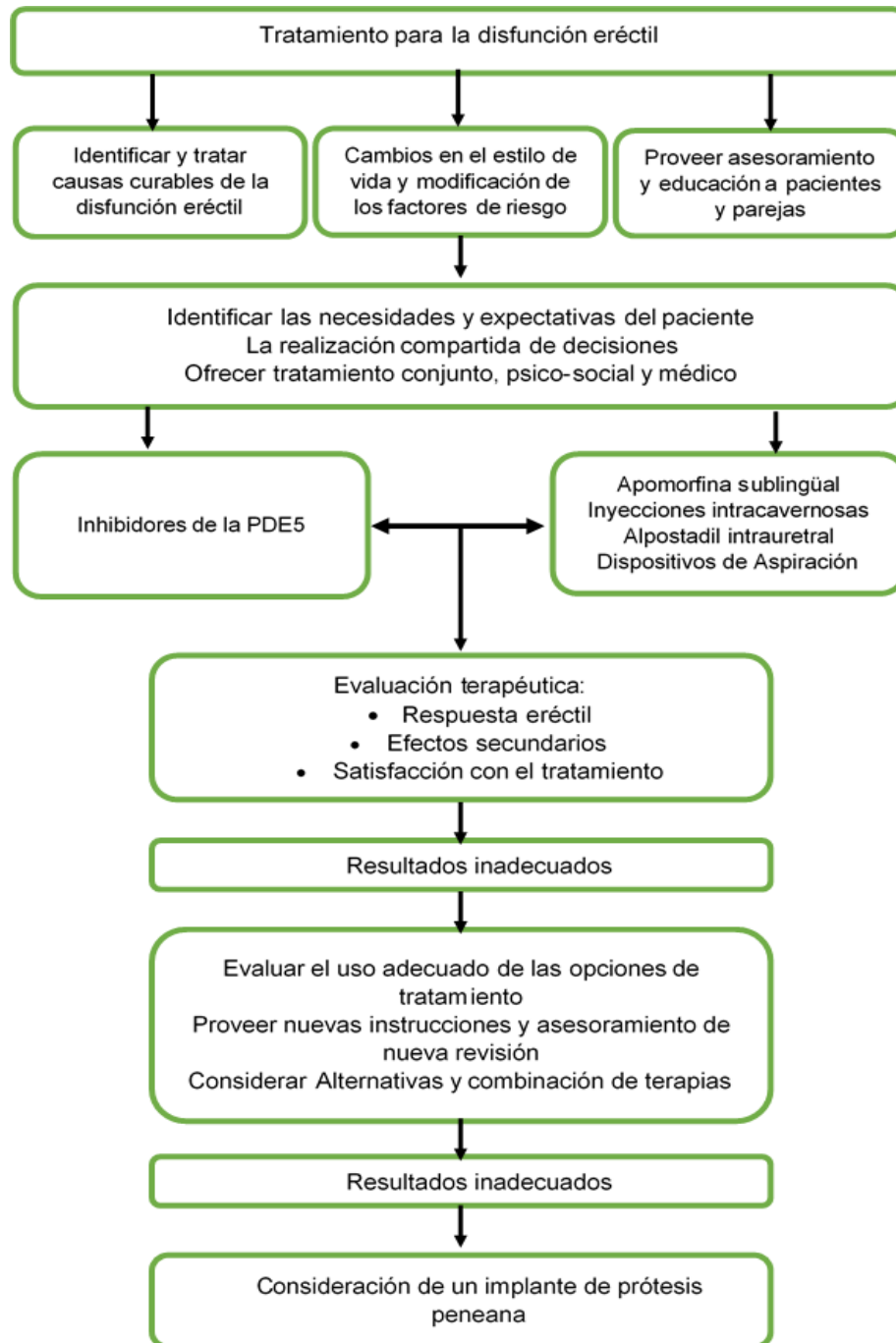


Figura 17. Algoritmo para el tratamiento de la disfunción eréctil. Note que se tienen distintas opciones terapéuticas dependiendo del estado del paciente y de los resultados obtenidos en cada caso. Modificado de: Hatzimouratidis et al., 2015.

Los efectos secundarios reportados son dolor de cabeza, dispepsia, enrojecimiento de la cara, mareos, congestión nasal, vómitos, diarrea, trastornos de la visión, dolor y/o inflamación ocular, dolor de espalda y mialgias; una consideración importante antes de la prescripción de estos medicamentos es su interacción con otras sustancias (Burnett et al., 2018).

Tabla 6. Medicamentos para uso en la disfunción eréctil.

| Droga | Inicio de acción | Tiempo de efectividad | Dosis | Selectividad PDE | IC 50 para PDE5 (nmol/L) |
|-------------------|------------------|-----------------------|--|-------------------------------|--------------------------|
| <i>Avanafil</i> | 15-30 min | 6 h | 50 mg, 100 mg o 200 mg, una vez al día, según sea necesario | Altamente selectivo para PDE5 | 5.2 |
| <i>Sildenafil</i> | 30-60 min | 12 h | 20 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg, una vez al día, según sea necesario | Baja actividad sobre pde6 | 3.7 |
| <i>Tadalafil</i> | 60-120 min | 36 h | 10 mg o 20 mg, una vez al día, según sea necesario, O 2,5 mg o 5 mg al día | Baja actividad sobre PDE11 | 1.8 |
| <i>Vardenafil</i> | 30-60 min | 10 h | 10 mg o 20 mg una vez al día, según sea necesario | Baja actividad sobre PDE5 | 0.091 |

IC50 = concentración que inhibe el efecto en un 50%. PDE5= fosfodiesterasa tipo 5; PDE11= fosfodiesterasa tipo 11. Modificado de: Gretchen, 2019; Hatzimouratidis et al., 2016.

Si los pacientes no pueden o no consideran un tratamiento farmacológico oral, pueden optar por otras opciones de administración como son la intrauretral o la intracavernosa como una terapia de segunda línea. La inyección de agentes vasoactivos como son la prostaglandina E-1 (PGE-1), la fentolamina y la papaverina que son los fármacos más utilizados por su eficacia para el tratamiento de las formas

de disfunción eréctil vascular, como también es la psicógena, la hormonal y la neurogénica (Belew et al., 2015).

El Alprostadil (Caverject, Edex/Viridal) es un fármaco para el tratamiento intracavernoso de la disfunción eréctil, se puede insertar como un granulo a través de un catéter de entrega en el meato urinario o puede inyectarse en los cuerpos cavernosos; la erección aparece a los 5-15 min y dura dependiendo la dosis inyectada (Padma-Nathan et al., 1997).

También existen otras opciones no farmacológicas, que corresponden a la tercera línea de terapia, para el tratamiento de la disfunción eréctil incluyen el implante quirúrgico de dispositivos de vacío y prótesis de pene (Montague & Angermeir, 2001); los dispositivos de erección por vacío con altas tasas de satisfacción del paciente y de la pareja con una media de hasta un 77%, por lo que es otra opción de tratamiento eficaz y de bajo costo para hombres seleccionados con disfunción eréctil (Brison & Sadeghi-Nejad, 2013). El implante de prótesis maleables de tipo semirrígidas o inflables de dos o tres piezas se han realizado con éxito y los pacientes reportan altas tasas de satisfacción también. Las dos complicaciones reportadas son la falla mecánica que se da hasta en un <5% después de un seguimiento de 5 años con las prótesis de tres piezas disponibles actualmente y otra complicación es la infección del sitio quirúrgico (Montorsi et al., 2000).

X. Tipos de erecciones del pene.

Los procesos neurofisiológicos y los mecanismos de la erección del pene varían dependiendo del contexto específico y del estímulo que propicie la erección; ésta se consigue mediante dos mecanismos: tacto para la erección de tipo reflexógena y en el caso de pensamiento, la erección de tipo psicógena, y existe, un tercer tipo que es la erección nocturna que se asocia al sueño con movimientos oculares rápidos (Sachs, 2000).

La erección reflexogénica se produce mediante la estimulación táctil, básicamente por un reflejo espinal, que, según el contexto en el que se produce, involucra diferentes mecanismos neurales y/o humorales centrales y periféricos (Sachs, 2000). Los estímulos táctiles a través de vías aferentes a los centros de la erección espinal, por un lado, la información es enviada por la vía ascendente para ser procesada e integrada por los centros superiores; mientras que, por el otro, algunas señales activan los núcleos autónomos a través de las vías eferentes de los nervios cavernosos del pene para inducir la erección del pene (Andersson, 2011).

La erección psicógena se inicia con el procesamiento e integración de los estímulos olfativos, auditivos, visuales y mentales; los impulsos enviados desde los centros superiores del cerebro modulan los centros de la erección en la médula espinal en los niveles toraco-lumbar y sacro (T11-L2 y S2-S4), los cuales coordinan las vías autónomas que van hacia el pene y las vías somáticas que van hacia los músculos estriados perianales para activar el mecanismo de la erección del pene (Courtois et al., 1993).

La erección nocturna del pene es un tipo de erección espontánea que ocurre de manera natural que sucede durante la fase de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) en todos los varones sanos desde la infancia hasta la vejez (Schmidt et al., 1994; Schmidt & Schmidt, 1993).

Los mecanismos neurales esenciales necesarios para la aparición y el mantenimiento del sueño paradójico o sueño MOR se encuentran localizados en el tronco del encéfalo, principalmente en el tegmento pontino dorsal y en el bulbo

raquídeo rostral; por otra parte, el área preóptica medial del hipotálamo está implicada tanto en la generación del sueño, como en los mecanismos copulatorios (Chen et al., 2018).

Las neuronas oxitocinérgicas del núcleo paraventricular hipotalámico tienen una función proeréctil descendente mediante el aumento del tono parasimpático a través de interacciones con los centros espinales de la erección del pene. Por otro lado, las neuronas serotoninérgicas ubicadas en el núcleo del tronco del encéfalo paragigantocellularis (nPGi) envían proyecciones descendentes largas a la médula espinal aumentando la salida simpática antieréctil de la médula espinal al pene; durante la vigilia estas neuronas se encuentran tónicamente activas, pero durante el sueño de ondas lentas disminuye su actividad y esta cesa por completo durante el sueño MOR (Schmidt, 2004).

Por otra parte, se ha mostrado que el prosencéfalo juega un papel importante en la modulación de las erecciones durante el sueño MOR, específicamente el área preóptica lateral (LPOA), la cual modula a los mecanismos eréctiles espinales a través de conexiones de relevo descendente con el núcleo paraventricular hipotalámico y el paragigantocellularis del tronco encefálico (Schmidt et al., 2000; véase Figura 18).

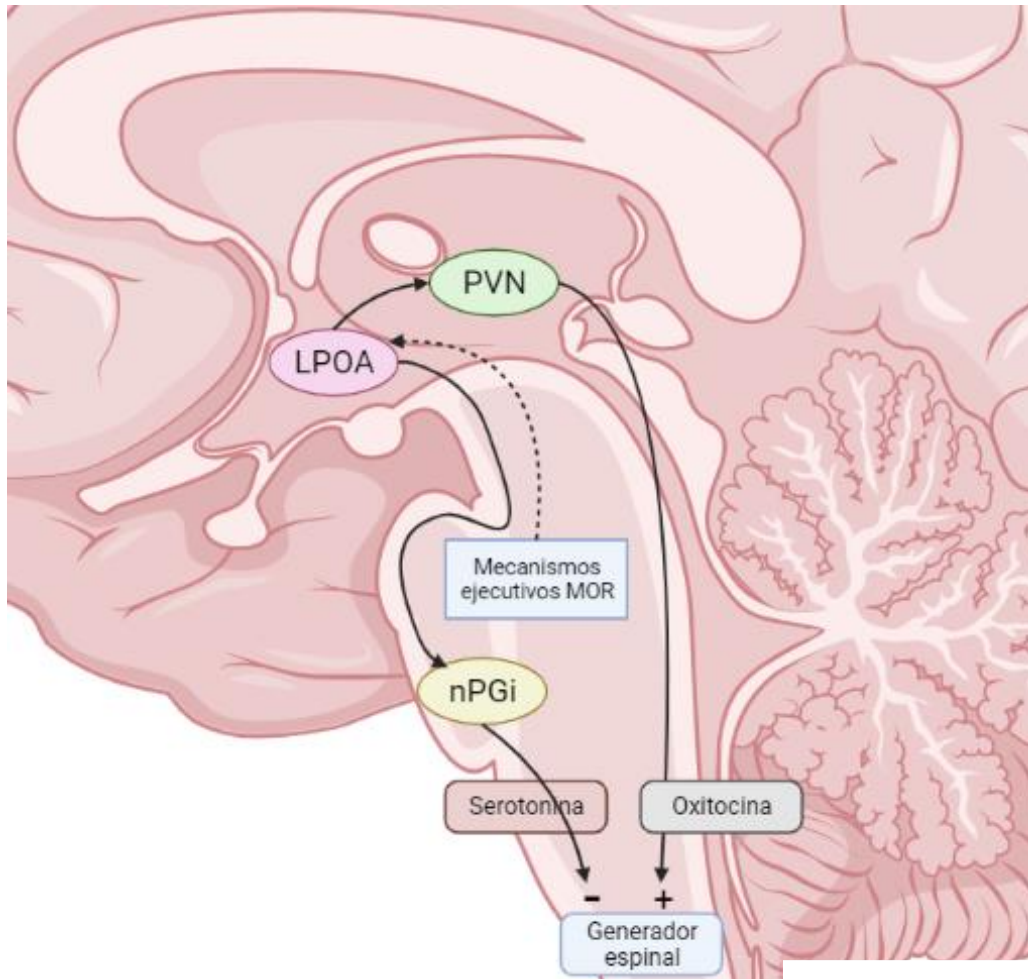


Figura 18. Diagrama que muestra un modelo neuronal para el control eréctil relacionado con el sueño de movimientos oculares rápidos. El núcleo paraventricular (PVN) y el núcleo paragigantocelularis (nPGi) juegan un papel relevante en la excitación descendente (+) y en la inhibición (-), respectivamente, del generador de erección espinal modulado por una vía común final desde el cerebro hasta la médula espinal. El área preóptica lateral (LPOA) es el área clara para los mecanismos eréctiles relacionados con el sueño MOR porque la lesión de LPOA bilateral elimina las erecciones durante el sueño MOR. El LPOA envía una fuerte proyección de fibras hacia el PVN y el nPGi, permitiendo potencialmente una modulación de los mecanismos eréctiles espinales a través de estas estructuras de relevo. Modificado de: Schmidt & Schmidt, 2004.

XI. Conclusiones

La disfunción eréctil es una enfermedad con un amplio impacto en la calidad de vida del varón y su pareja o parejas sexuales. Dado que es un problema multifactorial es importante determinar la gravedad del padecimiento, para establecer si realmente se trata de un déficit en los mecanismos neurovasculares involucrados en la erección del pene o si se debe a factores psicológicos asociados a la falta de deseo sexual o la dificultad para alcanzar el orgasmo.

La falta de educación sexual también repercute en que los temas de sexualidad no se aborden de la manera correcta, tanto en la autoexploración corporal, como en el establecimiento de los hábitos sexuales sanos en el adolescente. Por lo que, un mal desempeño sexual constante hace que los mismos patrones se consoliden y se practiquen de la misma manera en la vida adulta provocando insatisfacción, ansiedad y anorgasmia que pueden llevar a otras alteraciones incluyendo la incapacidad de tener o mantener la erección del pene. Adicionalmente, el incremento de la expectativa de vida de la población y de patologías como son las enfermedades crónicas en sujetos de adultos tienen el derecho a mantener relaciones sexuales plenas y satisfactorias.

El desconocimiento de los factores o indicadores tempranos de la disfunción eréctil repercute en un diagnóstico oportuno y también en la identificación de los factores de riesgo asociados; por lo que el mantener un historial sexual con puntos clave como el estado de la rigidez del pene en distintas situaciones tales como las erecciones matutinas, las nocturnas, las de tipo psicogénicas o con la pareja, el tiempo que esta se mantiene, la presencia o no de dolor durante la erección, como y cuando comenzó la disfunción eréctil, si existen situaciones determinantes y la evolución de la enfermedad que pueden contribuir a determinar de manera más precozmente el origen del padecimiento y en consecuencia iniciar con una terapéutica oportuna para cada caso, con una mejoría en la calidad de vida del paciente, sirviendo también como indicador temprano de las patologías relacionadas con la disfunción eréctil como lo es la diabetes mellitus tipo II,

enfermedades metabólicas, hipertensión arterial sistémica y/o enfermedades cardiovasculares.

XII. Perspectivas

Generalmente la disfunción eréctil se adjudica únicamente a un deterioro de la calidad de vida en el proceso de envejecimiento aunado a los factores socioculturales, los prejuicios y a la disposición de una pareja sexual. Es importante priorizar la respuesta sexual del pene como un indicador de la salud general del paciente, ya que la aparición de la disfunción eréctil suele ser un síntoma previo a otras afecciones como las cardiovasculares y/o las metabólicas. Considerando que la esperanza de vida es cada vez mayor se deben establecer medidas de prevención que garanticen una vida sexual plena a lo largo de la vida.

Se deben de priorizar además el establecimiento de nuevos criterios clínicos y diagnósticos que permitan identificar o reconocer de manera más adecuada la etiología y el tratamiento más oportuno para cada paciente. Por lo anterior, también es importante encontrar nuevas opciones terapéuticas más específicas para los distintos tipos de disfunción eréctil, que sean más eficaces, de fácil administración, no invasivos y con efectos secundarios mínimos.

Los experimentos en modelos animales con estudios comparativos que tomen en consideración su validez predictiva, son fundamentales para permitir el estudio de las distintas causas de la disfunción eréctil que aporten nuevas evidencias experimentales de la fisiopatología de esta enfermedad y de esta forma ofrecer opciones de tratamiento que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

XIII. Bibliografía

Ågmo, A. (2011). On the intricate relationship between sexual motivation and arousal. *Hormones and Behavior*, **59**(5): 681-688.

Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, **120**(16): 1640-1645.

Amezcuca, C., Hernández, M., Sanz, A., & Rivera, K. (2009). ¿La morfología peneana y el tamaño testicular influyen en el comportamiento sexual? *Scientiacucba*, **11**: 1-9.

Baryshnikov, G. F., Bininda-Emonds, O. R. P., & Abramov, A. V. (2003). Morphological variability and evolution of the baculum (os penis) in mustelidae (carnivora). *Journal of Mammalogy*, **84**(2): 673–690.

Andersson, K. E. (2011). Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacological Reviews*, **63**(4): 811–859.

Araujo, A. B., Durante, R., Feldman, H. A., Goldstein, I., & McKinlay, J. B. (1998). The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts male aging study. *Psychosomatic Medicine*, **60**(4): 458-465.

Argiolas, A. & Melis, M. R. (2005). Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Progress in Neurobiology*, **76**: 1-21.

Argiolas, A., Collu, M., D'Aquila, P., Gessa, G. L., Melis, M. R., & Serra, G. (1989). Apomorphine stimulation of male copulatory behavior is prevented by the oxytocin

antagonist d(CH₂)₅ Tyr(Me)-Orn⁸-vasotocin in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **33**(1): 81-83.

Arnqvist, G. (1998). Comparative evidence for the evolution of genitalia by sexual selection. *Nature*, **393**(6687): 784–786.

Bancroft, J., & Janssen, E. (2000). The dual control model of male sexual response: A theoretical approach to centrally mediated erectile dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **24**(5): 571-579.

Behr-Roussel, D., Darblade, B., Oudot, A., Compagnie, S., Bernabé, J., Alexandre, L., & Giuliano, F. (2006). Basic science: erectile dysfunction in hypercholesterolemic atherosclerotic apolipoprotein E knockout mice. *The Journal Of Sexual Medicine*, **3**(4): 596-603.

Belew, D., Klaassen, Z., & Lewis, R. W. (2015). Intracavernosal injection for the diagnosis, evaluation, and treatment of erectile dysfunction: a review. *Sexual Medicine Reviews*, **3**(1): 11-23.

Bosch, R. J. L. H., Benard, F., Aboseif, S. R., Stief, C. G., Lue, T. F., & Tanagho, E. A. (1991). Penile detumescence: characterization of three phases. *The Journal of Urology*, **146**(3): 867–871.

Brison, D., Seftel, A., & Sadeghi-Nejad, H. (2013). The resurgence of the vacuum erection device (VED) for treatment of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, **10**(4): 1124-1135.

Brock, G., Hsu, G.-L., Nunes, L., von Heyden, B., & T. F. (1997). The Anatomy of the Tunica Albuginea in the Normal Penis and Peyronie's Disease. *The Journal of Urology*, **157**(1): 276–281.

Browne, D., Meeking, D., Shaw, K., & Cummings, M. (2003). Review: Endothelial dysfunction and pre-symptomatic atherosclerosis in type 1 diabetes -- pathogenesis and identification. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, **3**(1): 27–34.

Brozovich, F. V., Nicholson, C. J., Degen, C. V., Gao, Y. Z., Aggarwal, M., & Morgan, K. G. (2016). Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for

pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacological Reviews*, **68**(2): 476-532.

Brunner, H., Cockcroft, J. R., Deanfield, J., Donald, A., Ferrannini, E., Halcox, J., ... & Webb, D. J. (2005). Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, **23**(2): 233-246.

Burnett, A. L. (2004). Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *International Journal of Impotence Research*, **16**(1): 15-19.

Burnett, A. L., Nehra, A., Breau, R. H., Culkin, D. J., Faraday, M. M., Hakim, L. S., ... Shindel, A. W. (2018). Erectile dysfunction: AUA Guideline. *The Journal of Urology*, **200**(3): 633-641.

Chadwick, A. J., & Mann, W. N. (1987). Hippocrates: Airs waters and places. *Hippocratic Writings*: 47-64.

Chen, J., Chen, Y., Gao, Q., Chen, G., Dai, Y., Yao, Z., & Lu, Q. (2018). Impaired prefrontal-amygdala pathway, self-reported emotion, and erection in psychogenic erectile dysfunction patients with normal nocturnal erection. *Frontiers in Human Neuroscience*, **12**: 157.

Chen, K. K. (2000). Paraventricular nucleus of hypothalamus-a brain locus in central neural regulation of penile erection in the rat. *International Journal of Andrology*, **23**: 81.

Chitale, K., Webb, R. C., & Mills, T. M. (2001). RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. *International Journal of Impotence Research*, **13**(2): 67-72.

Choi, S., O'Connell, L., Min, K., Kim, N. N., Munarriz, R., Goldstein, I., Bischoff, E., & Traish, A. M. (2002). Efficacy of vardenafil and sildenafil in facilitating penile erection in an animal model. *Journal of Andrology*, **23**(3): 332-337.

Christ, G. J., Maayani, S., Valcic, M., & Melman, A. (1990). Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in α -adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *British Journal of Pharmacology*, **101**(2): 375-381.

Collins, G. T., & Eguibar, J. R. (2010). Neuropharmacology of yawning. In The mystery of yawning in physiology and disease. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, **28**: 90-106.

Conti, G. (1952). L'érection du pénis humain et ses bases morphologico-vasculaires. *Cells Tissues Organs*, **14**(3): 217-262.

Corbin, J. D. (2004). Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, **16**(1): 4-7.

Corbin, J. D. (2004). Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, **16**(1): 4-7.

Courtois, F. J., Charvier, K. F., Leriche, A., & Raymond, D. P. (1993). Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Spinal Cord*, **31**(12): 771–784.

Courtois, F. J., Macdougall, J. C., & Sachs, B. D. (1993). Erectile mechanism in paraplegia. *Physiology & Behavior*, **53**(4): 721-726.

Darwin, C. (1876). Sexual selection in relation to monkeys. *Nature*, **15**(366): 18–19.

Davidson, J. M. y Allinson, P. A. (1969). Effects of estrogen on the sexual behavior of male rats. *Endocrinology*, **84**: 1365-1372.

De Tejada, I. S., Goldstein, I., Azadzoi, K., Krane, R. J., & Cohen, R. A. (1989). Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New England Journal of Medicine*, **320**(16): 1025-1030.

Dean, R. C., & Lue, T. F. (2005) Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, **32**(4):379

DeSaix, P., Betts, G. J., Johnson, E., Johnson, J. E., Oksana, K., Kruse, D. H., ... & Young, K. A. (2013). Anatomy & Physiology (OpenStax). URL: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/11-4-axial-muscles-of-the-abdominal-wall-and-thorax>

Dixson, A. F., & Anderson, M. J. (2004). Sexual behavior, reproductive physiology and sperm competition in male mammals. *Physiology & Behavior*, **83**(2): 361-371.

Dubuc, Constance. "Alan F. Dixson: Primate Sexuality: Comparative Studies of the Prosimians, Monkeys, Apes, and Humans." (2013): 216-218.

Duca, Y., Calogero, A. E., Cannarella, R., Giacone, F., Mongioi, L. M., Condorelli, R. A., et al. (2019). Erectile dysfunction, physical activity and physical exercise: Recommendations for clinical practice. *Andrologia* **51** (5): e13264.

Eberhard, W. G. (1996). *Female control. Sexual selection by crypticfemale choice*. Princeton University Press. Princeton, New Jersey. United States of America.

Eguibar, J. (2003). Behavioral differences between selectively bred rats: D1 versus D2 receptors in yawning and grooming. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **74**(4), 827-832.

Eguibar, J. R., Cortes, C., Isidro, O., & Ugarte, A. (2015). Central administration of oxytocin differentially increases yawning, penile erections and scratching in high- (HY) and low-yawning (LY) sublimes of Sprague-Dawley rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **134**: 6-11.

Esposito, K., Giugliano, F., Di Palo, C., Giugliano, G., Marfella, R., D'Andrea, F., ... & Giugliano, D. (2004). Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*, **291**(24): 2978-2984.

Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *The Journal of Urology*, **151**(1): 54-61.

Fontana Gallego, L., Sáez Lara, M. J., Santisteban Bailón, R., & Gil Hernández, A.. (2006). Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica. *Nutrición Hospitalaria*, **21**(2), 15-29.

Frederick Krall, J., Fittingoff, M., & Rajfer, J. (1988). Characterization of cyclic nucleotide and inositol 1, 4, 5-trisphosphate-sensitive calcium-exchange activity of smooth muscle cells cultured from the human corpora cavernosa. *Biology of Reproduction*, **39**(4), 913-922.

Gerstenberg, T. C., Levin, R. J., & Wagner, G. (1990). Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *British Journal of Urology*, **65**(4): 395-402.

Ghofrani, H. A., Osterloh, I. H., & Grimminger, F. (2006). Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews. Drug Discovery*, **5**(8): 689–702.

Giuliano, F., Pfaus, J., Balasubramanian, S., Hedlund, P., Hisasue, S., Marson, L., & Wallen, K. (2010). Experimental Models for the Study of Female and Male Sexual Function. *The Journal of Sexual Medicine*, **7**(9): 2970-2995.

Glina, S., Lewis, R. W., Steers, W. D., & Lue, T. F. (2008). Classic citations: erection of the human penis and its morphological and vascular basis by Guiseppe Conti. *The Journal of Sexual Medicine*, **5**(2), 262–267.

Gopal, V. K., Francis, S. H., & Corbin, J. D. (2001). Allosteric sites of phosphodiesterase-5 (PDE5) A potential role in negative feedback regulation of cGMP signaling in corpus cavernosum. *European Journal of Biochemistry*, **268**(11): 3304-3312.

Grover, S. A., Lowensteyn, I., Kaouache, M., Marchand, S., Coupal, L., DeCarolis, E., ... & Defoy, I. (2006). The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Archives of Internal Medicine*, **166**(2): 213-219.

- Hartmann, U. (2009). Sigmund Freud and His Impact on Our Understanding of Male Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, **6**(8): 2332–2339.
- Hatzichristou, D. G., Hatzimouratidis, K., Ioannides, E., Yannakoyorgos, K., Dimitriadis, G., & Kalinderis, A. (1998). Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *The Journal of Urology*, **159**(6): 1921-1926.
- Hatzimouratidis, K., Amar, E., Eardley, I., Giuliano, F., Hatzichristou, D., Montorsi, F., ... Wespes, E. (2010). Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Urology*, **57**(5): 804–814.
- Hatzimouratidis, K., Eardley, I., Giuliano, F., Moncada, I., & Salonia, A. (2015). Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Association of Urology*, **68**(4): e78.
- Hatzimouratidis, K., Salonia, A., Adaikan, G., Buvat, J., Carrier, S., El-Meliegy, A., ... & Khera, M. (2016). Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *The Journal of Sexual Medicine*, **13**(4): 465-488.
- Hedlund H., & Andersson K. E. (1985) Comparison of the responses to drugs acting on adrenoreceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *Journal of Autonomic Pharmacology*, **5**(1): 81-88.
- Hedlund, H., & Andersson, K.-E. (1985). Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *The Journal of Urology*, **134**(6): 1245-1250.
- Holmgren, B., Urbá-Holmgren, R., Trucios, N., Zermeno, M. y Eguibar, J. R. (1985). Association of spontaneous and dopaminergic-induced yawning and penile erections in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **22**: 31-35.
- Hosken, D. J., & Stockley, P. (2004). Sexual selection and genital evolution. *Trends in Ecology & Evolution*, **19**(2): 87–93.

Hsieh, C. H., Liu, S. P., Hsu, G. L., Chen, H. S., Molodysky, E., Chen, Y. H., & Yu, H. J. (2012). Advances in understanding of mammalian penile evolution, human penile anatomy and human erection physiology: clinical implications for physicians and surgeons. *Medical Science Monitor: International Medical Journal Of Experimental and Clinical Research*, **18**(7): 118-125.

Hull, E. M., & Dominguez, J. M. (2007). Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*, **52**(1), 45–55.

Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., & Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **84**(24): 9265–9269.

Ignarro, L. J., Bush, P. A., Buga, G. M., Wood, K. S., Fukuto, J. M., & Rajfer, J. (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **170**(2), 843–850.

Ignarro, L. J., Bush, P. A., Buga, G. M., Wood, K. S., Fukuto, J. M., & Rajfer, J. (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **170** (2): 843–850.

Stone, C. P. (1939). Copulatory activity in adult male rats following castration and injections of testosterone propionate. *Endocrinology*, **24**(2): 165-174.

Irwin G. M. (2019). Erectile Dysfunction. *Primary care*, **46**(2): 249–255.

Iwasaki, H., Jodo, E., Kawachi, A., Miki, T., Kayama, Y., & Koyama, Y. (2010). Role of the lateral preoptic area and the bed nucleus of stria terminalis in the regulation of penile erection. *Brain Research*, **1357**: 70-78.

Jünemann, K. P., Persson-Jünemann, C., Tanagho, E. A., & Alken, P. (1989). Neurophysiology of penile erection. *Urological Research*, **17**(4): 213-217.

Kostis, J. B., Jackson, G., Rosen, R., Barrett-Connor, E., Billups, K., Burnett, A. L., ... & Shabsigh, R. (2005). Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *The American Journal of Cardiology*, **96**(12): 85-93.

Krassioukov, A., & Elliott, S. (2017). Neural control and physiology of sexual function: effect of spinal cord injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, **23**(1): 1-10.

Lee, J. H., Ngengwe, R., Jones, P., Tang, F., & O'Keefe, J. H. (2008). Erectile dysfunction as a coronary artery disease risk equivalent. *Journal of Nuclear Cardiology*, **15**(6): 800-803.

Lin, C., Yin, Y., Bell, S. M., Veith, G. M., Chen, H., Huh, S. H., ... & Ma, L. (2013). Delineating a conserved genetic cassette promoting outgrowth of body appendages. *PLoS Genetics*, **9**(1): e1003231.

Lue, T. F. (1998). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology*, 1157-1179.

Lue, T. F. (2000). Erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*, **342**(24): 1802–1813.

Lue, T. F., Takamura, T., Schmidt, R. A., Palubinskas, A. J., & Tanagho, E. A. (1983). Hemodynamics of erection in the monkey. *The Journal of Urology*, **130**(6): 1237-1241.

Luigi S JC, Stredel L, Landaeta AJ, Malavé AC, Mieres. L. (2005). Disfunción eréctil en la población masculina del estado de Sucre. *Revista Venezolana de Urología*; **51**(2): 80-90.

Mallick, H. N., Manchanda, S. K., & Kumar, V. M. (1994). Sensory modulation of the medial preoptic area neuronal activity by dorsal penile nerve stimulation in rats. *The Journal of Urology*, **151**(3): 759–762.

Manzo, J., Cruz, M. R., Hernández, M. E., Pacheco, P., & Sachs, B. D. (1999). Regulation of noncontact erection in rats by gonadal steroids. *Hormones and Behavior*, **35**(3): 264-270.

Marsh, N. & Marsh, A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **27**, 313–319 (2000).

Marson, L., & McKenna, K. E. (1992). A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Experimental Brain Research*, **88**(2): 313-320.

Marson, L., Platt, K. B., & McKenna, K. E. (1993). Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience*, **55**(1): 263-280.

Masters, W. H., & Johnson, V. E. (1976). *Incompatibilidad sexual humana*. 2a ed. Intermedica. Buenos Aires. Argentina.

McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., ... Segraves, R. T. (2016). Definitions of sexual dysfunctions in women and men: A consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *The Journal of Sexual Medicine*, **13**(2): 135-143.

McCullough, A. R. (2003). The penis as a barometer of endothelial health. *Reviews in Urology*. **5** (7): 3–8.

McEwen, B. S., & Milner, T. A. (2017). Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *Journal of Neuroscience Research*, **95**(1-2): 24-39.

Melis, M. R., & Argiolas, A. (2002). Reduction of drug-induced yawning and penile erection and of noncontact erections in male rats by the activation of GABA receptors in the paraventricular nucleus: involvement of nitric oxide. *European Journal of Neuroscience*, **15**(5), 852–860.

Melis, M. R., Stancampiano, R., Gessa, G. L., & Argiolas, A. (1992). Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain. *Neuropsychopharmacology*, **6**(1): 17–21.

Melis, M. R., Succu, S., & Argiolas, A. (1996). Dopamine Agonists Increase Nitric Oxide Production in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Correlation

with Penile Erection and Yawning. *European Journal of Neuroscience*, **8**(10): 2056-2063.

Melis, M. R., Succu, S., Iannucci, U., & Argiolas, A. (1997). Prevention by morphine of apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **355**(5): 595–600.

Melis, M. R., Succu, S., Mascia, M. S., & Argiolas, A. (2001). The activation of γ aminobutyric acidA receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces non-contact penile erections in male rats. *Neuroscience Letters*, **314**(3): 123-126.

Mills, T. M., Chitale, K., Lewis, R. W., & Webb, R. C. (2002). Nitric oxide inhibits RhoA/Rho-kinase signaling to cause penile erection. *European Journal of Pharmacology*, **439**(1-3): 173–174.

Mitidieri, E., Cirino, G., d'Emmanuele di Villa Bianca, R., & Sorrentino, R. (2020). Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacology & Therapeutics*, **208**: 107493.

Montague, D. K., & Angermeier, K. W. (2001). Penile prosthesis implantation. *Urologic Clinics of North America*, **28**(2): 355-362.

Monteagudo, P. G., Lastres, C. L., Ledón, L. L., Gómez, A. M., Ovies, C. G., Álvarez, S. E., Robles, T. E., & López R. Y. (2016). Cambios en la erección en adultos mayores, su relación con la testosterona sérica y otros factores. *Revista Cubana de Endocrinología*, **27**(3): 4-16.

Montorsi, F., Rigatti, P., Carmignani, G., Corbu, C., Campo, B., Ordesi, G., ... & Graziottin, A. (2000). AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *European Urology*, **37**(1): 50-55.

Moreno Chía, F. R. (2008). El pene voluntarioso: parcialidad de la pulsión genital. *Affectio Societatis*, **5**(8): 1–13.

Muneer, A., Zacharakis, E., & Ralph, D. J. (2016). Diagnosis and management of priapism. *Trends in Urology & Men's Health*, 7(3): 19-22.

Newman, H. F., & Northup, J. D. (1981). Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology*, 17(5): 399–408.

O'Connor, D. B., Lee, D. M., Corona, G., Forti, G., Tajar, A., O'Neill, T. W., Pendleton, N., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F. F., Finn, J. D., Giwercman, A., Han, T. S., Huhtaniemi, I. T., Kula, K., Labrie, F., Lean, M. E., Punab, M., Silman, A. J., Vanderschueren, D., ...& European Male Ageing Study Group (2011). The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older european men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10): 1577–1587.

Olivier, B., Chan, J. S., Pattij, T., de Jong, T. R., Oosting, R. S., Veening, J. G., & Waldinger, M. D. (2006). Psychopharmacology of male rat sexual behavior: modeling human sexual dysfunctions?. *International Journal of Impotence Research*, 18(1):14-23.

Padma-Nathan, H., Hellstrom, W. J., Kaiser, F. E., Labasky, R. F., Lue, T. F., Nolten, W. E., ... & Todd, L. K. (1997). Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *New England Journal of Medicine*, 336(1): 1-7.

Palmer, L. S., Valcic, M., Melman, A., Giraldi, A., Wagner, G., & Christ, G. J. (1994). Characterization of Cyclic AMP Accumulation in Cultured Human Corpus Cavernosum Smooth Muscle Cells. *The Journal of Urology*, 152(4): 1308-1314.

Panser, L. A., Rhodes, T., Girman, C. J., Guess, H. A., Chute, C. G., Oesterling, J. E., ... & Jacobsen, S. J. (1995). Sexual function of men ages 40 to 79 years: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(10): 1107-1111.

Paredes, R., Haller, A. E., Manero, M. C., Alvarado, R. y Ágmo, A. (1990). Medial

Pérez, M. A., Técotl, M. B., Sánchez, M. D. C. C., Rivera, A. D., Romero, M. D., Cuenca, J. R. E., ... & Exiga, J. V. (2005). La fisiología de la conducta: La experiencia de un laboratorio. Editado por Fomento Editorial B.U.A.P. pp. 123-152

Pfaus J. G. (2009). Pathways of sexual desire. *The Journal of Sexual Medicine*, **6**(6): 1506–1533.

Pfaus, J. G., Kippin, T. E., & Coria-Avila, G. (2003). What can animal models tell us about human sexual response?. *Annual Review of Sex Research*, **14**(1): 1–63.

Haller, A. E., & Manero, M. C. (1990). Medial preoptic area kindling induces sexual behavior in sexually inactive male rats. *Brain Research*, **515**(1-2): 20-26.

Rajfer J. (2008). Discovery of NO in the penis. *International journal of impotence research*, **20**(5): 431–436.

Rajfer, J., Aronson, W. J., Bush, P. A., Dorey, F. J., & Ignarro, L. J. (1992). Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New England Journal of Medicine*, **326**(2): 90-94.

Rajfer, J., Rosciszewski, A., & Mehringer, M. (1988). Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *The Journal of Urology*, **140**(1): 69–71.

Rajfer, J., Rosciszewski, A., & Mehringer, M. (1988). *Prevalence of Corporeal Venous Leakage in Impotent Men. The Journal of Urology*, **140**(1): 69–71.

Rampin, O., Bernabé, J., & Giuliano, F. (1997). Spinal control of penile erection. *World Journal of Urology*, **15**(1): 2-13.

Romero, J. H., Seftel, A. D., Madhun, Z. T., & Aron, D. C. (2000). Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *The Journal of Urology*, **163**(3): 788-791.

Rosen, R. C. (2001). Psychogenic erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, **28**(2): 269-278.

Rosen, R. C., & Sachs, B. D. (2000). Central mechanisms in the control of penile erection: current theory and research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **24**(5): 78.

Roumeguère, T., Wespes, E., Carpentier, Y., Hoffmann, P., & Schulman, C. (2003). Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *European Urology*, **44**(3): 355–359.

Sabashnikov, F. V., & Piumati, G. (1901). I manoscritti di Leonardo da Vinci della Reale biblioteca di Windsor: Dell'anatomia, fogli B, pubblicati da Teodoro Sabachnikoff. Roux e Viarengo.

Sachs, B. D. (2000). Contextual approaches to the physiology and classification of erectile function, erectile dysfunction, and sexual arousal. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **24**(5): 541-560.

Sachs, B. D. (2007). A contextual definition of male sexual arousal. *Hormones and Behavior*, **51**(5): 569-578.

Saigal, C. S., Wessells, H., Pace, J., Schonlau, M., Wilt, T. J., & Urologic Diseases in America Project. (2006). Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Archives of Internal Medicine*, **166**(2): 207-212.

Sanna, F., Succu, S., Hübner, H., Gmeiner, P., Argiolas, A., & Melis, M. R. (2011). Dopamine D2-like receptor agonists induce penile erection in male rats: differential role of D2, D3 and D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Behavioural Brain Research*, **225**(1): 169-176.

Schlossmann, J., Feil, R., & Hofmann, F. (2003). Signaling through NO and cGMP-dependent protein kinases. *Annals of Medicine*, **35**(1): 21–27.

Schmidt, M. H., & Schmidt, H. S. (2004). Sleep-related erections: Neural mechanisms and clinical significance. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **4**(2): 170-178.

Schmidt, M. H., Valatx, J. L., Schmidt, H. S., Wauquier, A., & Jouvett, M. (1994). Experimental evidence of penile erections during paradoxical sleep in the rat. *Neuro Report*, **5**(5): 561-564.

Schmidt, M. H., Valatx, J.-L., Sakai, K., Fort, P., & Jouvett, M. (2000). Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *The Journal of Neuroscience*, **20**(17): 6640-6647.

Schultheiss, D., Musitelli, S., Stief, C. G., & Jonas, U. (2005). Classical writings on erectile dysfunction. An annotated collection of original texts from three millennia. berlin: *ABW Wissenschaftsverlag*, 67-73.

Schultz, N. G., Lough-Stevens, M., Abreu, E., Orr, T., & Dean, M. D. (2016). El báculo se ganó y se perdió varias veces durante la evolución de los mamíferos. *Biología Integrativa y Comparada*, **56** (4): 644–656.

Sell Lluveras, J. L., & Padrón Durán, R. S. (2001). Disfunción sexual eréctil. *Revista Cubana de Endocrinología*, **12**(2): 0-0.

Shapiro, H. A. (1937). Effect of testosterone propionate on mating. *Nature*, **139**: 588-589.

Sikka, S. C., Hellstrom, W. J. G., Brock, G., & Morales, A. M. (2013). Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, **10**(1): 120–129.

Smith, L. J., Mulhall, J. P., Deveci, S., Monaghan, N., & Reid, M. C. (2007). Sex After Seventy: A Pilot Study of Sexual Function in Older Persons. *The Journal of Sexual Medicine*, **4**(5): 1247-1253.

Somlyo, A. P., & Somlyo, A. V. (2000). Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *The Journal of Physiology*, **522**(2): 177-185.

Stone, C. P. (1939). Copulatory activity in adult male rats following castration and

Sung, B.-J., Yeon Hwang, K., Ho Jeon, Y., Lee, J. I., Heo, Y.-S., Hwan Kim, J., ... Myung Cho, J. (2003). Structure of the catalytic domain of human phosphodiesterase 5 with bound drug molecules. *Nature*, **425**(6953): 98–102.

Talavera-Garcia, E., Delgado-Lista, J., Garcia-Rios, A., Delgado-Casado, N., Gomez-Luna, P., Gomez-Garduño, A., ... Lopez-Miranda, J. (2016). Influence of obesity and metabolic disease on carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CordioPrev Study). *Plos One*, **11**(4): e0153096.

Traish, A. M., Guay, A., Feeley, R., & Saad, F. (2008). The dark side of testosterone deficiency: i. metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Journal of Andrology*, **30**(1): 10–22.

Trigo-Rocha, F., Aronson, W. J., Hohenfellner, M., Ignarro, L. J., Rajfer, J., & Lue, T. F. (1993). Nitric oxide and cGMP: mediators of pelvic nerve-stimulated erection in dogs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **264**(2): 419–422.

Tschopp, P., Sherratt, E., Sanger, T. J., Groner, A. C., Aspiras, A. C., Hu, J. K., ... Tabin, C. J. (2014). A relative shift in cloacal location repositions external genitalia in amniote evolution. *Nature*, **516**(7531): 391–394.

Tsujimura, A., Hiramatsu, I., Aoki, Y., Shimoyama, H., Mizuno, T., Nozaki, T., ... Horie, S. (2017). Atherosclerosis is associated with erectile function and lower urinary tract symptoms, especially nocturia, in middle-aged men. *Prostate International*, **5**(2): 65–69.

Turko, I. V., Ballard, S. A., Francis, S. H., & Corbin, J. D. (1999). Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. *Molecular Pharmacology*, **56**(1): 124–130.

Walusinski, O. (2013). Why do we yawn? Past and current hypotheses. *Hypotheses in Clinical Medicine*, 245-256.

Wang, H., Eto, M., Steers, W. D., Somlyo, A. P., & Somlyo, A. V. (2002). RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**(34): 30614–30621.


Wier, W. G., & Morgan, K. G. (2003). α 1-Adrenergic signaling mechanisms in contraction of resistance arteries. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 91-139.

Wu, W. C., Sharma, S. C., Choudhary, G., Coulter, L., Coccio, E., & Eaton, C. B. (2005). Flow-mediated vasodilation predicts the presence and extent of coronary artery disease assessed by stress thallium imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, **12**(5): 538-544.

Zavala, G., Núñez, R. C., Portillo, J. E., Reyes, G. A., Bourdeth, A. A., Orellana, S. D., Montoya D.A., Rivera, O. D., Donaire, V.R. & Díaz, J. V. (2011). Disfunción eréctil en población masculina mayor de 35 años en la ciudad de Siguatepeque. *Revista Facultad de Ciencias Médicas*, **8**(1): 9-20.

Zitzmann, M., Faber S., & Nieschlag, E. (2006) Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; **91**(11):4335-43.

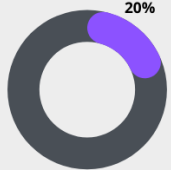
XIV. Anexos



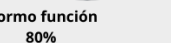
LA ERECCIÓN DEL PENE Y LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

DAN RENDÓN RODRIGUEZ
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA
INSTITUTO DE FISIOLÓGIA

Disfunción eréctil



Disfunción eréctil
20%




Normo función
80%

Entre un 5% y 20% de los hombres tienen disfunción eréctil de moderada a grave, en edades que oscilan entre los 40 a los 70 años.

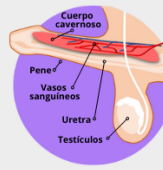
¿QUÉ ES LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL?

La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente o recurrente para conseguir y mantener una erección del pene que sea suficiente para permitir un encuentro sexual satisfactorio.

Estado flácido

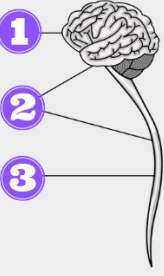


Estado erecto



PROCESO DE ERECCIÓN DEL PENE

- 1** Estímulos visuales, auditivos o de imaginación llegan a los centros corticales superiores.
- 2** La amígdala recibe esta información y establece sinapsis con el hipotálamo y con neuronas del tronco encefálico.
- 3** Se establecen aferencias y eferencias con el sistema generador espinal para el control de la erección del pene.



Se inhibe la actividad simpática tónica del tejido eréctil del pene.

La musculatura lisa de los vasos sanguíneos de los cuerpos cavernosos se relaja permitiendo el llenado sanguíneo.

Mediante mecanismos moleculares que involucran al óxido nítrico, a la guanosin monofosfato cíclico y la fosfodiesterasa de tipo 5 se mantiene la erección el tiempo necesario para una interacción sexual satisfactoria.

¿CÓMO SE CLASIFICA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL?


PRIMARIA


Cuando el varón la presenta desde una etapa temprana del desarrollo.


SECUNDARIA


Cuando se manifiesta posterior a un periodo de actividad sexual y función eréctil normal


PUEDA TENER UN ORIGEN:


Psicogénico


Neurogénico


Endocrinológico


Arterogénico


Cavernoso

TIPOS DE ERECCIONES DEL PENE

- Reflexogénica → Somestésica
- Psicogénica → Pensamientos
- Nocturnas → Espontáneas

DIAGNÓSTICO

Se realiza mediante el historial médico y psicosexual, junto con un examen físico y exámenes de laboratorio que permitan determinar sus causas.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Edad

Obesidad

Enfermedades cardiovasculares

Diabetes

Hipogonadismo

Alcoholismo/tabaquismo

TRATAMIENTO

| | |
|--|---------------|
| Terapia oral, medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. | Primera línea |
| Inyección intrauretral o intracavernosas de agentes vasoactivos. | Segunda línea |
| Implante quirúrgico de dispositivos de vacío y prótesis de pene. | Tercera línea |

98