

Polifenoles en la disfunción eréctil

QFB. Abraham Alberto Ramírez Mendoza¹, Dr en C. Mario Alberto Ramírez Herrera², Dra en C. María Luisa Mendoza Magaña³, Dr en F. Cesar Ricardo Cortes Álvarez⁴, Dra. en C. Marina María de Jesús Romero Prado⁵, MPS. Rebeca Sarahi Hernández Magaña⁶, MNC. Robert de Mario Bonnet Lemus⁷, MPP. Jairo Rasiel Pérez González⁸.

Resumen- La disfunción eréctil (DE) es un problema de la salud en hombres que afecta la calidad de vida a nivel emocional y físico. Existen reportes que muestran que más de 30 millones de hombres entre los 40 a 79 años presentan este trastorno en USA. La DE es también un indicador importante en las enfermedades vasculares y crónico degenerativas debido al daño en el endotelio vascular (EV) iniciado por el estrés oxidativo (EO). Recientemente, se han realizado estudios en modelos experimentales que evalúan el efecto de los polifenoles (Pf) dada su capacidad para reducir el EO a través del incremento en la expresión de enzimas antioxidantes que protegen al EV y en consecuencia mejorar la calidad de las erecciones. El propósito del presente trabajo es realizar una revisión sistemática sobre los diferentes abordajes para tratamiento de la DE con diversos Pf solos o en combinación con otras moléculas naturales o sintéticas. Se realizó una búsqueda en PubMed y se encontraron un total de 32 estudios, de los cuales 11 cumplieron con los criterios de inclusión. En conclusión, los resultados demuestran que las diferentes clases de Pf mejoran la funcionalidad del EV así como la calidad de la erección.

Palabras clave-Disfunción eréctil, polifenoles, humanos, experimental.

Introducción

La DE es la dificultad de iniciar y mantener una erección que permita una relación sexual satisfactoria. En Estados Unidos de América se ha registrado que la DE afecta a 30 millones de hombres con edad entre los 40 a 79 años (Irwin, 2019, Rew and Heidelbaugh, 2016). La DE se puede presentar como consecuencia de distintos problemas de salud como la hipertensión, el síndrome metabólico y la dislipidemia, en los cuales existe estrés oxidativo (EO) que afecta al endotelio vascular, por lo tanto la DE puede ser causada por el estilo de vida (Mobley et al., 2017). El daño oxidativo (DO) a las células endoteliales genera una disfunción en la vasoconstricción y la vasodilatación, lo que conlleva a presentar futuros problemas cardiovasculares (Burnett et al., 2018, Mobley et al., 2017). Actualmente, existen diferentes tratamientos para la DE, como son el quirúrgico, inyecciones en el pene, tratamiento hormonal, ondas de choque y farmacológicos (Irwin, 2019). En esta última modalidad de tratamiento se administran fármacos como el avanafil, sildenafil, tadalafil y vardenafil por vía oral y son los más utilizados. Sin embargo, estos presentan efectos adversos en los usuarios como cefalea, sofoco, dispepsia, disnea, visión distorsionada, mareos y náuseas (Irwin, 2019, Liao et al., 2019).

Recientes investigaciones en modelos experimentales, han encontrado efectos benéficos en los Pf en la disminución de la disfunción eréctil, esto se debe a que los Pf son capaces de neutralizar el DO, a su vez los Pf son capaces de disminuir la inflamación reducir la activación del factor nuclear kappa β (FN-K β) que es un factor transcripcional

¹ Abraham Alberto Ramírez Mendoza es alumno del Doctorado en Farmacología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: abrahamalberto.ramirez@alumnos.udg.mx

² Mario Alberto Ramírez Herrera profesor investigador en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: amario@cucs.udg.mx

³ María Luisa Mendoza Magaña es profesor investigador en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: mmendoza@cucs.udg.mx

⁴ César Ricardo Cortes Álvarez es profesor investigador en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: cesar.cortez@academicos.udg.mx

⁵ Marina María de Jesús Romero Prado es profesor investigador en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: marina.rprado@academicos.udg.mx

⁶ Rebeca Sarahi Hernández Magaña es egresada de Maestría en psicología de la salud en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: rebeca.hernandez@alumnos.udg.mx

⁷ Robert de Mario Bonnet Lemus es alumno del Doctorado en Farmacología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: robert.bonnet@alumnos.udg.mx

⁸ Jairo Rasiel Pérez González es alumno del Doctorado en Farmacología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, Jalisco: jairo.pegonzalez@alumnos.udg.mx

proinflamatorio (Dhillon et al., 2008, Nery-Flores et al., 2018). También, se ha descrito que los Pf son capaces de activar proteínas antioxidantes como el Factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) (Dong et al., 2018), el Nrf2 es una proteína básica de cremallera de leucina que actúa como factor de transcripción y regula la expresión de diversas proteínas encargadas de responder ante el DO, dichas proteínas antioxidantes son las siguientes: ubiquitinación, proteínas proteosómicas, chaperonas, proteínas de respuesta al estrés, proteínas desintoxicantes y enzimas antioxidantes. A su vez, se ha documentado que el Nrf2 está involucrado en la protección del tejido endotelial mejorando su funcionalidad (Hu et al., 2018)

Objetivo

Realizar una revisión sistemática sobre los diferentes abordajes para tratamiento de la DE con diversos Pf solos o en combinación con otras moléculas naturales o sintéticas.

Descripción del método

Revisión sistemática. Se realizó una búsqueda de estudios publicados en la base de datos de PubMed desde el mes de enero del año 2015 hasta el mes de enero del año 2020. Se utilizaron los descriptores «erectile dysfunction» «Flavonols» «Flavan-3-ols» «Flavanones» «Flavones» «Isoflavones» «Anthocyanins» «Proanthocyanidins» «Hydroxycinnamates» «Dihydrochalcones» «Ellagic acid» «diarylheptanoids» «animal» «human». Se identificaron conceptos clave como el tipo de Pf, blanco molecular, el año, idioma: inglés y español.

Resultados

Se encontraron un total de 32 estudios, de los cuales 11 cumplieron con los criterios de inclusión, en el idioma inglés, mientras que en español no se encontraron.

En la tabla 1 mostramos los diferentes Pf, de los cuales se han evaluado en la DE.

	Numero de artículos	Especies		Autores y año
		Animal	Humano	
Diarylheptanoids	3	3	0	(Draganski et al., 2018),(Abdel Aziz et al., 2015) y (Zaahkouk et al., 2015)
Flavonols	4	4	0	(Adefegha et al., 2018), (Olabiyi et al., 2018), (Boydens et al., 2015, Boydens et al., 2016)
Isoflavones	2	1	0	(Jackson et al., 2019)
Flavan-3-ols	2	0	2	(Trebaticky et al., 2019), (Kobori et al., 2015).

En la tabla 2 efecto en los blancos moleculares y sus principios activos.

Blancos moleculares			
Modelo de daño	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Principio activo
Síndrome metabólico	↓Vcsa1, =PDE-5, ↑eNOS, ↓nNOS, ↑Keap1, ↓Nrf2, ↑Nkap, ↑FN-kβ, ↑HO-1, ↓RhoA, ↓ROCK1, ↓ROCK2	↑Vcsa1, =PDE-5, ↓eNOS, ↑nNOS, ↓Keap1, ↑Nrf2, ↓Nkap, ↓FN-kβ, ↓HO-1, ↑RhoA, ↑ROCK1, ↑ROCK2	Curcumina. (Draganski et al., 2018)
	↓Expresión génica relativa de HO-1, ↓Actividad de HO-1, ↓GMPc, ↓NOS, ↓ICP / MAP, ↑FN-kβ, ↑p38, ↓Nrf2.	↑Expresión génica relativa de HO-1, ↑Actividad de HO-1, ↑GMPc, ↑NOS, ↑ICP / MAP, ↓FN-kβ, ↓p38, ↑Nrf2.	Derivados de curcumina, curcumina y tadalafil. (Abdel Aziz et al., 2015)
	↓Expresión génica relativa de HO-1, ↓Actividad de HO-1, ↓GMPc, ↓NOS, ↓ICP / MAP, ↑FN-kβ, ↑p38, ↓Nrf2.	↑Expresión génica relativa de HO-1, ↑Actividad de HO-1, ↑GMPc, ↑NOS, ↑ICP / MAP, ↓FN-kβ, ↓p38, ↑Nrf2.	Derivados de curcumina, curcumina y sildenafil. (Zaahkous et al., 2015)
Paroxetina (PAR)	AChE: PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	Sildenafil (SD), quercetina (QA), rutin (RU) (Adefegha et al., 2018)
	PDE-5': PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	
	ARG: PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	
	ADA: PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	
	MDA: PAR↑	↓QA 100 y 200 mg ↓RU 100 y 200 mg ↓SD 10 mg	
	ACE: PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	
	NPSH: PAR↑	↓QA 25 y 50 mg ↓RU 25 y 50 mg ↓SD 10 mg	
Clorhidrato de éster metílico de N ^ω -nitro-L-arginina (L-NAME)	NOx, L-NAME ↓		Sildenafil (SD). Nuez de tigre dorado (Ácido gálico, ácido clorogénico, ácido elágico, quercetina y kaempferol) (PRO). Nuez de tigre deshidratado (Ácido gálico, ácido clorogénico, ácido elágico, quercetina y kaempferol) (RAW). (Olabi et al., 2018)
	Suero	↑SD, ↑PRO, ↑RAW	
	Pene	↑SD, ↑PRO, ↑RAW	
	Hipocampo	↑SD, ↑PRO, ↑RAW	
	Hipotálamo	↑SD, ↑PRO, ↑RAW	
	AChE activa, L-NAME ↑		
	Suero	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Pene	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Hipocampo	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Hipotálamo	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	ARG activa, L-NAME ↑		
	Suero	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Pene	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Hipocampo	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
	Hipotálamo	↓SD, ↓PRO, ↓RAW	
Ácido palmítico (AP)	Relajación, AP ↑		Resveratrol (Rv) Quercetina (Qt) (Boydens et al., 2015)
	Aorta	RV ↑, QT ↑	
	Cuerpo cavernoso	RV ↑, QT ↑	
	sGC, AP ↑		
	Aorta	RV ↓, QT ↓	
	Cuerpo cavernoso	RV ↓	
	Relajación, AP (AChE↓, SNP↑)		
	Cuerpo cavernoso	Rv (AChE↑, SNP↓) Qt (AChE↓, SNP↑)	
	EFS, AP↑		
	Cuerpo cavernoso	Relajación (Rv↑ Qt↑)	

Síndrome metabólico	Relajación		Resveratrol (Rv) Quercetina (Qt) ácido ascórbico (AA) Tempol (Boydens et al., 2016)
	Aorta	RV ↑, QT ↑	
	Arteria mesentérica	RV ↑, QT ↑	
	Cuerpos cavernosos	RV ↓, QT ↑	
	HG + MGO ↑		
	Arteria mesentérica	ACHÉ ↓	
	Cuerpos cavernosos	ACHÉ ↓	
	Relajación, HG + MGO ↓		
	Arteria mesentérica	ACHÉ ↑, SNP ↑	
	Aorta	SNP ↑	
	Arteria mesentérica	SNP ↑	
	Cuerpos cavernosos	SNP ↑	
	Relajación, HG + MGO ↓		
	Arteria mesentérica	HG + MGO + AA ↑	
	Cuerpos cavernosos	HG + MGO + AA ↑	
	EFS	HG + MGO + AA ↑	
	Relajación, HG + MGO ↓		
	Arteria mesentérica	HG + MGO + Tempol ↑	
	Cuerpos cavernosos	HG + MGO + Tempol ↑	
	EFS	HG + MGO + Tempol ↑	
	Relajación, HG + MGO ↓		
	Arteria mesentérica	HG + MGO + Rv ↑	
	Cuerpos cavernosos	HG + MGO + Rv ↑	
	EFS	HG + MGO + Rv ↑	
	Relajación, HG + MGO ↓		
	Arteria mesentérica	HG + MGO + Qt ↑	
	Cuerpos cavernosos	HG + MGO + Qt ↑	
	EFS	HG + MGO + Qt ↑	
Cáncer de próstata Radio terapia (RT)	No. Erecciones + RT ↓		Bio 300 (Jackson et al., 2019)
	4 semanas	Bio 300 ↑	
	9 semanas	Bio 300 ↑	
	14 semanas	Bio 300 ↑	
	No. Erecciones + RT + ICP / MAP ↓		
		Bio 300 ↑	
		Bio 300 ↑	
		Bio 300 ↑	
	Volumen tumoral normalizado + RT de PC3 y LNCaP ↑		
	Volumen tumoral normalizado	Bio 300 ↓	
Pacientes con Síndrome metabólico	Peso tumoral + RT de PC3 y LNCaP ↑		Pycnogenol (Pyc) (Trebaticky et al., 2019)
	Peso tumoral	Bio 300 ↓	
	Porcentaje de supervivencia + RT de PC3 y LNCaP ↑		
	Porcentaje de supervivencia	Bio 300 ↓	
Pacientes con oligoastenozoospermia y disfunción eréctil leve	IIEF-5 ↓ TCH ↑ LDL-CH ↑ HDL-CH ≈ TAG ≈ Glucosa ↑	IIEF-5 ↑ TCH ↓ LDL-CH ↓ HDL-CH ≈ TAG ≈ Glucosa ↓	Pycnogenol (Pyc) (Kobori et al., 2015)
	Volumen de semen ≈ Concentración de esperma ↓ Motilidad de esperma ≈ OS≈ IS≈ SD≈ OF≈ EF≈ IIFE ↓ IIEF-5 ≈	Volumen de semen ≈ Concentración de esperma ↑ Motilidad de esperma ≈ OS≈ IS≈ SD≈ OF≈ EF≈ IIFE ↑ IIEF-5 ≈	

Tabla 2: Abreviaturas de los componentes de los estudios analizados: secuencia de codificación variable-A1 (Vcsa1), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), óxido nítrico sintetasa

neuronal (nNOS), proteína 1 asociada a ECH tipo Kelch (Keap1), factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), proteína activadora de NF-kb (Nkap), factor nuclear Kappa β (FN-k β), hemo oxigenasa-1 (HO-1), Ras homólogo gen miembro de la familia A (RhoA), proteína quinasas-1 (ROCK1) y 2 (ROCK2), presión intracavernosa / presión arterial media (ICP / MAP), acetilcolinesterasa (AChE), fosfodiesterasa-5 '(PDE-5'), arginasa (ARG), adenosina diaminas (ADA), malondialdeído (MDA), enzima convertidora de angiotensina-I (ACE), tioles no proteicos (NPSH), nitritos y nitratos (NOx), especies reactivas de oxígeno (ROS), guanilil ciclasa soluble (sGC), nitroprusiato de sodio (SNP), efecto de la estimulación del campo eléctrico (EFS), glucosa alta (HG), metilglioxal (MGO), área bajo la curva (AUC), índice internacional de función eréctil (IIEF-5), colesterol total (TCH), lipoproteínas de baja densidad-colesterol (LDL-CH), lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-CH), triacilglicérol (TAG), satisfacción general (OS), satisfacción sexual (IS), deseo sexual (SD), función orgásmica (OF), función eréctil (EF), índice internacional de función eréctil total (IIEF), incremento ($\uparrow$), disminución ($\downarrow$), igual o aproximado ($\approx$).

Discusión:

Se han descrito diversas complementaciones dietarias con polifenoles para tratar el DE, sin embargo no han tenido respuesta biológica ya que en los alimentos no se logra una dosificación adecuada, de la misma manera el metabolismo de la persona degrada rápidamente los Pf y por este motivo no son eficientes para aumentar la función eréctil (Cassidy et al., 2016, Pavan et al., 2015). Pero cuando se extrae el principio activo de los alimentos, obteniendo los Pf puros se puede realizar una dosificación adecuada y de esta manera generar un efecto positivo contra la DE, de manera en que restablecen los blancos moleculares a niveles normales o mejoran la respuesta fisiológica de la erección. Para aumentar más la eficiencia de los Pf contra la DE, se puede usar la tecnología farmacéutica y modificar la vía de administración clásica de para tener mejores resultados.

Conclusión:

Los estudios encontrados en animales y humanos muestran gran eficacia en el control de los biomarcadores, permitiendo una respuesta fisiológica satisfactoria que conlleva a la erección, ante los problemas de salud como el síndrome metabólico, estos presentan gran potencial de aplicación en los humanos para poder tratar el problema de disfunción eréctil en la población y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía:

- Abdel Aziz, M. T., Rezq A. M., Atta H. M., Fouad H., Zaahkouk A. M., Ahmed H. H., Sabry D. & Yehia H. M. 2015. Molecular signalling of a novel curcumin derivative versus Tadalafil in erectile dysfunction. *Andrologia*, 47, 616-625.
- Adefegha, S. A., Oyeleye S. I., Dada F. A., Olasehinde T. A. & Oboh G. 2018. Modulatory effect of quercetin and its glycosylated form on key enzymes and antioxidant status in rats penile tissue of paroxetine-induced erectile dysfunction. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 107, 1473-1479.
- Boydens, C., Pauwels B., Decaluwé K., Brouckaert P. & Van De Voorde J. 2015. Relaxant and antioxidant capacity of the red wine polyphenols, resveratrol and quercetin, on isolated mice corpora cavernosa. *The journal of sexual medicine*, 12, 303-312.
- Boydens, C., Pauwels B., Vanden Daele L. & Van De Voorde J. 2016. Protective effect of resveratrol and quercetin on in vitro-induced diabetic mouse corpus cavernosum. *Cardiovascular diabetology*, 15, 46-46.
- Burnett, A. L., Nehra A., Breaux R. H., Culkin D. J., Faraday M. M., Hakim L. S., Heidelbaugh J., Khera M., Mcvary K. T., Miner M. M., Nelson C. J., Sadeghi-Nejad H., Seftel A. D. & Shindel A. W. 2018. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *The Journal of urology*, 200, 633-641.
- Cassidy, A., Franz M. & Rimm E. B. 2016. Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*, 103, 534-541.
- Dhillon, N., Aggarwal B. B., Newman R. A., Wolff R. A., Kunnumakkara A. B., Abbruzzese J. L., Ng C. S., Badmaev V. & Kurzrock R. 2008. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 14, 4491-9.
- Dong, W., Yang B., Wang L., Li B., Guo X., Zhang M., Jiang Z., Fu J., Pi J., Guan D. & Zhao R. 2018. Curcumin plays neuroprotective roles against traumatic brain injury partly via Nrf2 signaling. *Toxicology and applied pharmacology*, 346, 28-36.
- Draganski, A., Tar M. T., Villegas G., Friedman J. M. & Davies K. P. 2018. Topically Applied Curcumin-Loaded Nanoparticles Treat Erectile Dysfunction in a Rat Model of Type-2 Diabetes. *J Sex Med*, 15, 645-653.
- Hu, L.-L., Zhang K.-Q., Tian T., Zhang H. & Fu Q. 2018. Probenolol improves erectile function via Activation of Nrf2 and coordinates the HO-1 / DDAH / PPAR- γ / eNOS pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 507, 9-14.
- Irwin, G. M. 2019. Erectile Dysfunction. *Primary care*, 46, 249-255.
- Jackson, I. L., Pavlovic R., Alexander A. A., Connors C. Q., Newman D., Mahmood J., Eley J., Harvey A. J., Kaytor M. D. & Vujaskovic Z. 2019. BIO 300, a Nanosuspension of Genistein, Mitigates Radiation-Induced Erectile Dysfunction and Sensitizes Human Prostate Cancer Xenografts to Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 105, 400-409.
- Kobori, Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R., Nishio K., Yagi H., Arai G., Soh S., Okada H., Strong J. M. & Rohdewald P. 2015. Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*, 87, 190-193.
- Liao, X., Qiu S., Bao Y., Wang W., Yang L. & Wei Q. 2019. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of urology*, 37, 1061-1074.
- Mobley, D. F., Khera M. & Baum N. 2017. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgraduate medical journal*, 93, 679-685.

- Nery-Flores, S. D., Mendoza-Magaña M. L., Ramírez-Herrera M. A., Ramírez-Vázquez J. D. J., Romero-Prado M. M. D. J., Cortez-Álvarez C. R. & Ramírez-Mendoza A. A. 2018. Curcumin Exerted Neuroprotection against Ozone-Induced Oxidative Damage and Decreased NF- κ B Activation in Rat Hippocampus and Serum Levels of Inflammatory Cytokines. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9620684-9620684.
- Olabiya, A. A., Carvalho F. B., Bottari N. B., Lopes T. F., Da Costa P., Stefanelo N., Morsch V. M., Akindahunsi A. A., Oboh G. & Schetinger M. R. 2018. Dietary supplementation of tiger nut alters biochemical parameters relevant to erectile function in l-NAME treated rats. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 109, 358-367.
- Pavan, V., Mucignat-Caretta C., Redaelli M., Ribaudo G. & Zagotto G. 2015. The Old Made New: Natural Compounds against Erectile Dysfunction. *Archiv der Pharmazie*, 348, 607-614.
- Rew, K. T. & Heidelbaugh J. J. 2016. Erectile Dysfunction. *American family physician*, 94, 820-827.
- Trebaticky, B., Muchova J., Ziaran S., Bujdak P., Breza J. & Durackova Z. 2019. Natural polyphenols improve erectile function and lipid profile in patients suffering from erectile dysfunction. *Bratislavske lekarske listy*, 120, 941-944.
- Zaahkoul, A. M. S., Abdel Aziz M. T., Rezaq A. M., Atta H. M., Fouad H. H., Ahmed H. H., Sabry D. & Yehia M. H. 2015. Efficacy of a novel water-soluble curcumin derivative versus sildenafil citrate in mediating erectile function. *International journal of impotence research*, 27, 9-15.