

SUMARIO

-
- 97 Editorial
-
- 101-107 Evaluación clínica de la eficacia aguda de un preparado de valeriana y lúpulo en la mejora del sueño
Sleep improving effect of a single dose administration of a valerian/hops liquid preparation
Wilfried Dimpfel, Andy Suter
-
- 109-123 Fitoterapia y salud sexual
Phytotherapy and sexual health
M^º Concepción Navarro Moll, Estanislao Beltrán Montalbán
-
- 125-133 Exxenterol[®], un extracto con actividad hipolipemiente
Exxenterol, an extract with hypolipidemic activity
Esther de la Fuente, Miguel Ángel Poza, José Carlos Quintela
-
- 135-146 *Ganoderma lucidum*, un hongo con propiedades inmunoestimulantes
Ganoderma lucidum, a mushroom with immunostimulant properties
José Luis Ríos-Cañavate
-
- 149-158 Evaluación de la eficacia y seguridad de un preparado a base de lúpulo, equinácea, bardana y vitamina E en el tratamiento oral del acné leve a moderado
Evaluation of the efficacy and safety of a preparation based on hops, echinacea, burdock and vitamin E in the oral treatment of mild to moderate acne
Eduardo A. Arroyo, Sergio García, Eduardo Arroyo
-
- 161-169 Uso medicinal de *Atractylis gummifera* en Gadiana del Caudillo (Badajoz, España), toxicidad y especies afines
Medicinal use of *Atractylis gummifera* L. in Gadiana del Caudillo (Badajoz, Spain): toxicity and related species
José Ramón Vallejo Villalobos, Manuel Pardo de Santayana, Diego Peral Pacheco, M^º Consuelo Carrasco Ramos, Dolores López Crespo
-
- 171-177 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
-
- 179-180 Biblioteca
-
- 181-182 Reseña de congresos
-
- 183 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 185 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 186 Sociedad Chilena de Fitoterapia
-
- 187-189 Instrucciones para los autores



FIGURA 1. *Tribulus terrestris*. Foto: Martin Wall.

Fitoterapia y salud sexual

M^a Concepción Navarro Moll ^a

Estanislao Beltrán Montalbán ^b

^a Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

^b Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

Phytotherapy and sexual health

Abstract

Sexual health not only means absence of disease, alteration or dysfunction, but also constitutes a central aspect of the human well-being, to which contributes with several and important benefits (WHO). This fact has determined that humans, since ancient times, have searched remedies to solve their sexual problems, matter on that herbal preparations may play a beneficial role. So, they are many references of plant remedies aimed to treat some of the factors implied in the sexual dysfunction, mainly for those plant species to which an beneficial effect was traditionally attributed. Among the most outstanding species in this respect, that have been object of numerous pre-clinic and clinic studies, there is the maca (*Lepidium peruvianum*), together with others, as *Tribulus terrestris*, *Panax ginseng*, *Turnera diffusa*, *Pinus pinaster*, etc. Also, some flavonoid compounds as quercetin and icariin, could be of interest in this field because its 5-phosphodiesterase-inhibiting activity.

Keywords

Sexual health, sexual dysfunction, erectile dysfunction, *Lepidium peruvianum*, maca, *Tribulus terrestris*, *Turnera diffusa*, *Panax ginseng*, *Pinus pinaster*, 5-phosphodiesterase inhibitors.

Resumen

La salud sexual no es solo la ausencia de enfermedad, alteración o disfunción, sino que se trata de un aspecto central del bienestar humano al que aporta una importante serie de beneficios (OMS). Este hecho ha determinado que el ser humano haya buscado desde antiguo remedios para la resolución de sus problemas sexuales, aspecto en el que los productos fitoterápicos pueden ser susceptibles de desempeñar un papel beneficioso. Así, son abundantes las referencias a remedios vegetales destinados a tratar alguno de los factores implicados en la disfunción sexual, en especial para especies vegetales a las que tradicionalmente se atribuía un efecto afrodisíaco. Entre las especies más destacadas a este respecto, objeto de abundantes estudios preclínicos y clínicos, se encuentra la maca (*Lepidium peruvianum*), junto con otras tales como *Tribulus terrestris*, *Panax ginseng*, *Turnera diffusa*, etc. Además, la quercetina e icariina, compuestos flavónicos, pueden ser de interés en este campo debido a su actividad inhibidora de la 5-fosfodiesterasa.

Palabras clave

Salud sexual, disfunción sexual, disfunción eréctil, *Lepidium peruvianum*, maca, *Tribulus terrestris*, *Turnera difusa*, *Panax ginseng*, *Pinus marítima*, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.

Introducción

La sexualidad en el ser humano se encuentra influenciada por la interacción de numerosos factores de distinta índole entre los que cabe mencionar los biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales ⁽¹⁾.

Las relaciones sexuales son uno de los más importantes tipos de relación social y biológica que afectan a los seres humanos. Además de la sed, el hambre y el sueño, la urgencia sexual constituye una de las más poderosas motivaciones biológicas. La función sexual normal implica el éxito de la integración de influencias biológicas, psicosociológicas e interpersonales.

El cumplimiento satisfactorio o no del deseo sexual puede ser origen de la felicidad o desgracia del ser humano. Tanto es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud sexual como "la integración de los aspectos somáticos, emocionales, intelectuales y sociales del ser humano sexual, en formas que sean enriquecedoras y realcen la personalidad, la comunicación y el amor" ⁽¹⁾. Desde este punto de vista, se considera que la salud sexual no es simplemente la ausencia de enfermedad, alteración o disfunción y que se trata de un aspecto central del bienestar humano, al que aporta una importante serie de beneficios, tales como la vinculación al futuro a través de la procreación, sensación de conexión con los demás, potenciación de los sentimientos de autoestima y autovaloración, mediación del placer y de la liberación física, es un medio de comunicación amable, contribuye a la propia identidad, mejora la calidad de vida y la duración de la misma ⁽²⁾.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que un número no despreciable de individuos se encuentra afectado, en mayor o menor medida, por la alteración de su salud sexual, lo cual puede incidir negativamente en la calidad de vida de dichas personas. Este hecho ha determinado que el ser humano haya buscado remedios para la resolución de sus problemas sexuales, tal y como se pone de manifiesto en textos tan antiguos como el *Charaka Sahmita*, que forma parte de la medicina ayurvédica, en la cual hay una disciplina, el *Vajikarna* o terapia de virilidad, que incluye afrodisiacos, tratamientos para la disfunción eréctil, infertilidad, favorecer la espermatogénesis y métodos para corregir los defectos

del semen, así como para aumentar la capacidad reproductora y la satisfacción sexual ⁽³⁾.

En la actualidad, si bien se dispone de medicamentos que se han mostrado eficaces, sobre todo en el tratamiento de la disfunción sexual masculina, prosiguen las investigaciones destinadas a la obtención de remedios eficaces y exentos de efectos secundarios que puedan ayudar a la resolución de la disfunción sexual tanto femenina como masculina. Al igual que ocurre en el caso de otros muchos procesos que afectan a la salud del ser humano, también en este ámbito de la salud humana los preparados fitoterápicos pueden ser susceptibles de desempeñar un papel beneficioso.

Disfunción sexual

La disfunción sexual se caracteriza por la aparición de dificultades durante cualquiera de las fases de la respuesta sexual humana: deseo, excitación, orgasmo o resolución ⁽⁴⁾, impidiendo la realización normal del acto sexual de modo satisfactorio para sus actores. Las causas de la disfunción sexual son complejas y pueden involucrar factores físicos (enfermedades, uso de medicamentos, dolor), psicológicos (estrés, depresión, ansiedad, preocupaciones), vinculares (malas relaciones, discusiones, fase de cortejo pobre, falta de comunicación, infidelidades) y sociales.

Cuando el trastorno acontece en la fase de excitación tiene lugar la disfunción sexual eréctil en el hombre y la disfunción sexual general (mal llamada frigidez) en la mujer. En ambos casos, la insuficiente vasodilatación dificulta la función eréctil en el varón y la lubricación y dilatación vaginal en la mujer. Esta disfunción eréctil en el varón se define como la incapacidad para lograr y/o mantener una erección suficiente para la penetración y una relación sexual completa. Si el problema se produce al menos en uno de cada cuatro intentos y por un periodo mínimo de seis meses, se trata de una disfunción sexual, cuya frecuencia aumenta a partir de los 55 años y afecta a millones de varones en el mundo. Según los datos procedentes de la encuesta realizada recientemente por la Sociedad Española de Andrología, en España uno de cada cinco varones sufre disfunción eréctil de distinto origen. En lo relativo a las mujeres, en un reciente estudio del National Health and Social Life Survey ⁽⁵⁾, se encontró que existía una mayor frecuencia de disfunciones sexuales en mujeres (43%) que en hombres (31%), datos que a su vez son altamente coincidentes con

los precedentes de otro estudio realizado en Inglaterra ⁽⁶⁾ así como que en las disfunciones sexuales femeninas predominan los trastornos de la lubricación, del deseo sexual y del orgasmo. Estas cifras que en la población femenina general rondan el 40% ⁽⁷⁾, alcanzan el 50% en la capa de población que se encuentra en la peri y postmenopausia ⁽⁸⁾, afectando a un mayor porcentaje a medida que avanza la edad ⁽⁹⁾. Los motivos que se hallan en el origen de la disfunción sexual femenina son, al igual que en el caso de los varones, de distinta índole, destacando los factores psicógenos y los niveles de determinadas hormonas, como el 17-β-estradiol ⁽¹⁰⁾ y la testosterona ^(11, 12).

Posibles dianas farmacológicas

En el caso de la disfunción sexual masculina, cuya principal forma de expresión es la disfunción eréctil, las principales vías de actuación se encuentran centradas en la activación de las vías no adrenérgicas no colinérgicas (NANC) implicadas en la producción de óxido nítrico (NO), agente vasodilatador fisiológico, que desempeña un papel imprescindible en el inicio de la erección y mantenimiento de la misma hasta lograr el coito.

Las terminaciones nerviosas que se hallan en la adventicia de las arterias del pene contienen el enzima óxido nítrico sintasa, que sintetiza el óxido nítrico. Esta liberación de NO va a promover una serie de cambios que resultan en una relajación del músculo liso cavernoso, lo cual permite la vasodilatación de las arterias del pene y la subsiguiente erección. Por otra parte, ha sido demostrado que el propio flujo de sangre en las arterias peneanas crea una leve vibración en la pared del vaso sanguíneo, lo cual favorece la liberación de más óxido nítrico a partir de las células del endotelio vascular. La acción vasodilatadora del NO tiene como segundo mensajero al GMPc, entre cuyas funciones se encuentra la de abrir los canales de potasio y cerrar los canales de calcio, con secuestro global del calcio intracelular. Esta disminución del Ca²⁺ intracelular relaja el músculo liso e incrementa el flujo de sangre en el pene. La concentración del GMPc está regulada por la 5-fosfodiesterasa (5-PDE), la cual da lugar a la conversión del GMPc en 5'guanósino monofosfato, como consecuencia de lo cual se produce la flacidez peneana ⁽¹³⁾ (FIGURA 2).

A la vista de los mecanismos implicados en la erección, se puede afirmar que en el tratamiento sin-

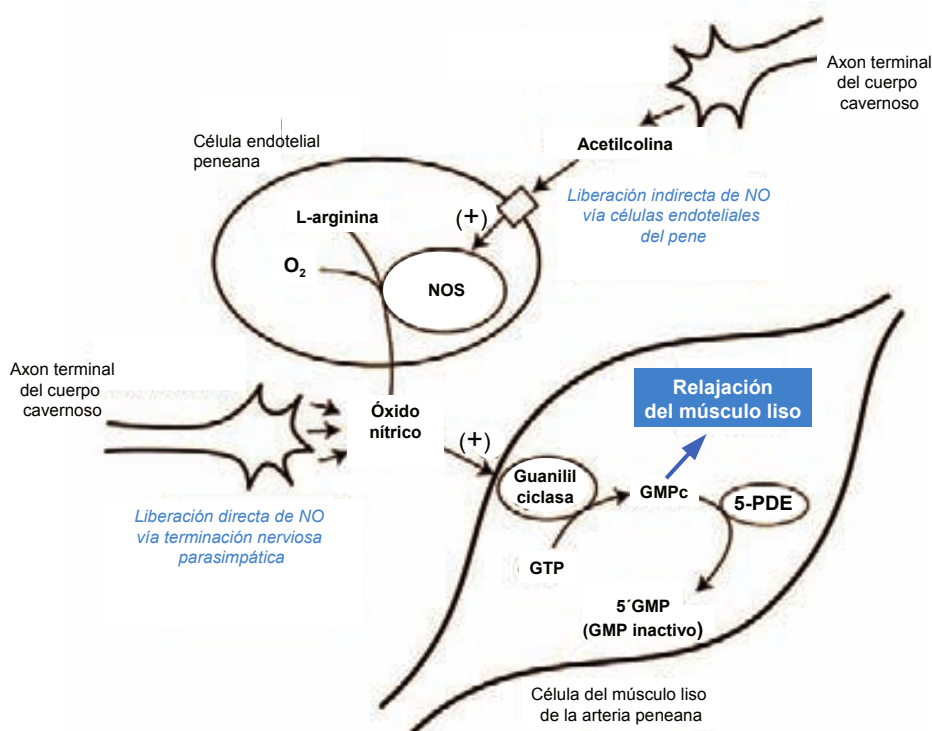


FIGURA 2. Liberación de óxido nítrico en el músculo liso peneano de forma directa a partir del axón terminal de los nervios cavernosos y vía células endoteliales peneanas. NOS: óxido nítrico sintasa; NO: óxido nítrico; GTP: guanósino trifosfato; GMPc: guanósino mono-fosfato cíclico; 5-PDE: 5 fosfodiesterasa. Adaptado de MacKay ⁽¹³⁾.

tomático de la disfunción sexual eréctil serían de interés aquellos preparados que diesen lugar a un incremento en la producción de óxido nítrico y/ o que inhibiesen la 5-PDE.

Cuando se considera la disfunción sexual femenina, existen evidencias que sugieren que tanto los andrógenos como los estrógenos desempeñan un importante papel en diferentes tejidos y en la modulación de la respuesta sexual en la mujer. Por consiguiente, su expresión en distintas áreas cerebrales (amígdala, núcleo basal del estriado terminal, área media preóptica) influencia la motivación sexual^(14, 15). En este sentido, se conoce que determinados aspectos de la función y de la satisfacción sexual, como el grado de lubricación y de la elasticidad vaginal, sensibilidad de la vulva a la estimulación, etc., se encuentran relacionados con el estado estrogénico⁽¹⁶⁾. Por otra parte, los estrógenos también desempeñan una función vasodilatadora, esencial para una buena circulación en la zona pélvica (clitoris, uretra y vagina) así como para una adecuada función sexual. En este efecto vasodilatador de los estrógenos se encuentra implicada la regulación que estas hormonas ejercen sobre la enzima óxido nítrico sintasa. La disminución de los niveles estrogénicos da lugar en un número significativo de mujeres a la disminución del deseo y de la respuesta sexual y la aparición de dispareunia o relaciones sexuales dolorosas⁽¹⁴⁾. En cuanto a la influencia de la testosterona sobre la función sexual femenina, los andrógenos juegan un importante papel, sobre todo en lo relativo a la estimulación del interés sexual y al mantenimiento del deseo^(17, 18). Los niveles bajos de testosterona, además de ocasionar el descenso de la libido, pueden dar lugar a fatiga persistente, falta de energía y disminución de la sensación de bienestar. Por tanto, teniendo en cuenta la influencia que ejercen los factores hormonales y la adecuada vasodilatación de la zona pelviana en la salud sexual femenina, el tratamiento farmacológico de la disfunción sexual en la mujer debería estar orientado hacia preparados que actuasen bien restituyendo los valores hormonales, bien favoreciendo la vasodilatación en la zona pélvica.

Plantas medicinales en la disfunción sexual

La importancia de la sexualidad en la vida humana ha sido reconocida desde la antigüedad, de tal forma que tanto en textos clásicos como en la tradición oral de distintas civilizaciones, son abundantes las referencias a remedios, sobre todo de origen vege-

tal, destinados a tratar alguno de los aspectos implicados en la disfunción sexual, con especial atención a las especies vegetales a las que se ha atribuido un efecto afrodisíaco^(3, 19-21). Sin embargo, a pesar del gran número de plantas medicinales empleadas en medicina popular para mejorar la salud sexual, los estudios científicos destinados a validar su actuación acogen a un limitado grupo de las mismas. Además de los estudios publicados sobre *Lepidium peruvianum* (maca) y *Tribulus terrestris*, especies objeto de especial atención por parte de la comunidad científica, se han realizado numerosos trabajos, en su gran mayoría preclínicos, sobre distintas plantas medicinales empleadas tradicionalmente en el tratamiento de las disfunciones sexuales.

Tubérculo de maca

La maca (*Lepidium peruvianum* Chacón, anteriormente considerada como, *L. meyenii* Walpers) es una planta herbácea bianual perteneciente a la familia de las Brassicáceas que crece exclusivamente a una altitud de 4.000-4.500 metros en los Andes peruanos, especialmente en la meseta de Junin, donde la baja temperatura y los fuertes vientos limitan la realización de otros cultivos. Se trata de una planta apreciada por su alto valor nutricional (especialmente rica en proteínas y minerales) y empleada secularmente en la zona de origen, como afrodisíaca y para favorecer la fertilidad tanto en hombres como en mujeres, hasta el punto que el religioso Bernabé Cobo, cronista de la conquista de Perú, refirió las propiedades beneficiosas de la maca sobre la fertilidad⁽²²⁾. Además, la maca es utilizada en medicina popular en el tratamiento de la depresión, mejora del rendimiento en los atletas, alteraciones de la memoria y trastornos menstruales⁽²³⁾, así como en algunos de los problemas asociados a la etapa menopáusica, tales como sofocos, sequedad vaginal, osteoporosis, etc.

En su composición se ha descrito la presencia de flavonoides (quercetina) catequinas, fitosteroles⁽²⁴⁾, isotiocianatos⁽²⁵⁾, glucosinolatos⁽²⁶⁾, alcaloides (lepidilina A y B, macaridina)⁽²⁷⁾, macaenos (ácidos grasos insaturados), macamidas (amidas de los macaenos) (FIGURA 3) y arginina⁽²⁸⁻³¹⁾.

Estudios preclínicos

En lo relativo a la espermatogénesis, la primera evidencia fue puesta de manifiesto por Gonzales et al.^(32, 33). En las experiencias realizadas por este grupo de investigación se demostró que la maca fue ca-

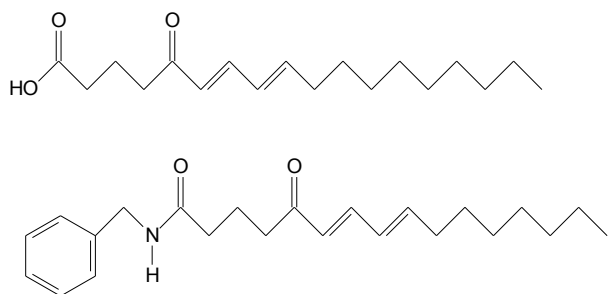


FIGURA 3. Estructura de un macaeno y de su macamida.

paz de restaurar la espermatogénesis en modelos experimentales en que ésta se veía disminuida por la exposición a altitudes elevadas. Igualmente se demostró que la maca, administrada a dosis de 2 g/kg de peso corporal, prevenía en ratones el efecto negativo del malatión (80 mg/kg peso corporal) sobre la espermatogénesis⁽³⁴⁾, así como el del acetato de plomo. El efecto beneficioso de los tubérculos de maca en el caso de la intoxicación por plomo parece ser debida a su demostrada actividad antioxidante^(35, 36), ya que algunos de los efectos negativos del plomo en el organismo son debidos a su capacidad de generación de radicales libres.

Los resultados obtenidos posteriormente⁽³⁷⁾ en un ensayo a corto plazo (12 días) en rata, muestran que la administración de extracto acuoso de maca, a dosis de 2 g/Kg de peso corporal, da lugar desde el primer día de tratamiento a un incremento en el conteo espermático a nivel del epidídimo, si bien este valor recupera al final del ensayo los niveles previos al tratamiento. Esto podría ser debido más a un proceso de redistribución del esperma que a un incremento en la producción del mismo. En ningún caso se observaron modificaciones en los niveles testiculares de testosterona. Este último dato se contradice con los resultados obtenidos por Os-hima *et al.*⁽³⁸⁾, según los cuales la administración de maca dio lugar en ratones adultos machos a un incremento significativo de testosterona ($p < 0,05$), mientras que en ratones adultos hembras se produjo un incremento igualmente significativo ($p < 0,05$) en los niveles de progesterona, sin variaciones en los valores plasmáticos de 17- β -estradiol.

Por otra parte, la existencia de distintas variedades de maca (roja, amarilla y negra) ha planteado la duda sobre la posible diferencia de actuación entre ellas. Los resultados procedentes de un ensayo realizado sobre ratas macho adultas, a las que se

administró por vía oral durante 84 días, extracto acuoso de las tres variedades de maca, en dosis equivalente a 1 g droga/Kg peso corporal, muestran que las tres variedades producen un aumento del recuento de espermatozoides en los vasos deferentes, sin modificación de los niveles testiculares de ADN; sin embargo, tan solo la amarilla y la negra incrementan el recuento espermático en epidídimo. En este mismo ensayo se observó que, al final del tratamiento, ninguna de las variedades de maca influían sobre la producción diaria de esperma⁽³⁹⁾. A la vista de estos resultados, los autores plantean la hipótesis de que la maca podría actuar, al menos en ratas, como un modulador de la producción de esperma a nivel del tracto reproductor. Es decir, la maca actuaría como protector frente a la reducción de esperma y no como un agente espermatogénico, hecho este último que estaría en consonancia con la ausencia de modificación de los niveles testiculares de ADN. Por otro lado, este efecto protector del esperma podría ser debido, al menos en parte, a la actividad antioxidante de la maca^(35, 36), ya que está demostrado que el mantenimiento del recuento espermático en el epidídimo es dependiente del status oxidativo⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, los resultados obtenidos por Yucra *et al.*⁽⁴¹⁾, al administrar a animales de experimentación fracciones obtenidas a partir de un extracto hidroalcohólico inicial, parecen ser indicativos de que el extracto correspondiente a la fracción de acetato de etilo contiene compuestos capaces de incrementar la espermatogénesis.

En relación con la actuación de la maca sobre la conducta sexual, los resultados obtenidos por Zheng *et al.*⁽⁴²⁾ mostraron que la administración por vía oral de un extracto lipídico de maca actuó favorablemente, entre otros parámetros, sobre el periodo de latencia de la erección en ratas macho con disfunción eréctil.

En otro ensayo *in vivo* en el que se exploró la actuación de la maca sobre la conducta sexual de ratas macho, se puso de manifiesto que su administración a corto plazo daba lugar a un discreto incremento de la actividad sexual en los animales tratados, con alargamiento del tiempo de eyaculación⁽⁴³⁾. Esta actividad positiva sobre la conducta sexual ha sido igualmente constatada en el trabajo realizado por Cicero *et al.*⁽⁴⁴⁾, cuyos resultados mostraron que la administración de maca pulverizada mejora la conducta copulatoria de ratas macho adultas. En un trabajo posterior, estos mismos autores encontraron que, si bien todas las fracciones de maca producían

una disminución en la latencia y en el intervalo intercopulatorio en comparación con el grupo control ($p < 0,05$), la fracción hexánica de la maca demostraba una mayor eficacia sobre la conducta sexual que las fracciones metanólica y clorofórmica.

Si bien se había hipotetizado sobre la posibilidad de que algunos de los efectos de la maca sobre la conducta sexual podían ser debidos a la actuación sobre los receptores androgénicos de los glucosinolatos presentes en su composición⁽⁴⁵⁾, los datos obtenidos por Bogani *et al.*⁽⁴⁶⁾ muestran que la maca no tiene capacidad moduladora de los receptores androgénicos.

En cuanto a la posible actuación de la maca sobre la fertilidad, en un ensayo realizado por Ruiz-Luna *et al.*⁽⁴⁷⁾, se puso de manifiesto que la administración diaria de un extracto acuoso de maca amarilla, a dosis de 1 g/Kg de peso corporal, equivalente a 2,19 g de droga seca, daba lugar a un incremento en el tamaño de las camadas en relación con el grupo control sin influir en el número de embriones implantados. Esto sugiere que la maca podría tener un papel protector frente a la resorción de algunos de los embriones implantados, probablemente debido al incremento de los niveles de progesterona⁽³⁸⁾, hormona necesaria para el mantenimiento de una gestación normal.

Otro aspecto que ha sido objeto de investigación es el relativo a la posible actuación de la maca sobre la próstata. Se ha demostrado que la administración de maca (2 g de droga/Kg de peso corporal) durante 42 días, da lugar a una disminución del peso y del tamaño de la próstata ventral sin afectación de los valores de testosterona y de 17- β -estradiol, tanto en animales normales como en los castrados y tratados con enantato de testosterona⁽⁴⁸⁾.

Otras investigaciones sobre la maca han ido dirigidas a poner de manifiesto su posible actuación sobre el sistema nervioso central. Así, ha sido demostrada en ratas la actividad frente al estrés de un extracto metanólico de maca⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, los resultados obtenidos por Rubio *et al.*⁽²²⁾ sobre ratas ovariectomizadas tratadas con extractos acuosos de las tres variedades de maca, muestran que en todos los casos se produjo una mejoría en el aprendizaje, a la vez que se observó un incremento del peso uterino, hecho que los autores relacionan con efecto tipo progestágeno. En otro trabajo realizado igualmente sobre ratas ovariectomizadas se observó que la administración de extracto etanólico de

maca (en dosis equivalentes a 1,25 g de droga/kg de peso corporal) durante 28 semanas, produjo la mejoría de distintos parámetros óseos (masa ósea, densidad trabecular lumbar)⁽⁵⁰⁾.

Estudios clínicos

En la actualidad se dispone de cuatro estudios clínicos realizados exclusivamente sobre varones. En el primero de ellos⁽⁵¹⁾ se procedió a investigar la actuación de la maca sobre distintos parámetros hormonales y seminales. Para ello se diseñó un estudio a cuatro meses, con administración diaria de maca en dosis comprendidas entre 1.500 y 3.000 mg de droga pulverizada. Los parámetros considerados fueron los relativos a niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH), prolactina (PRL), 17- β -estradiol (E_2) y testosterona (T), además del volumen de eyaculación, y consistencia del semen, la movilidad, morfología y concentración espermática. Los resultados obtenidos mostraron que el tratamiento con maca incrementaba de forma significativa tanto el volumen de semen como la movilidad espermática, sin modificación de los parámetros hormonales. Sin embargo, hay que tener en cuenta tanto el escaso número de participantes en el ensayo (nueve) como la ausencia de un grupo placebo, hechos ambos que limitan el valor de los datos obtenidos. Los resultados obtenidos en un posterior ensayo clínico, a doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo⁽⁵²⁾, en el que tomaron parte 56 voluntarios sanos, corroboraron la no modificación por parte de la maca de los parámetros hormonales considerados en el anterior ensayo.

El efecto de la maca sobre el deseo sexual ha sido investigado en dos ensayos clínicos. En el primero de ellos, aleatorizado, a doble ciego, frente a placebo, de 12 semanas de duración, se demostró que la maca incrementa el deseo sexual a partir de la octava semana de administración⁽⁵³⁾. Estos resultados fueron corroborados en otro ensayo, a doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo⁽⁵⁴⁾. De los 57 participantes, 30 fueron tratados con 1.500 mg/día de "maca gelatinizada"; un segundo grupo ($n = 15$), recibió 3.000 mg día del mismo preparado y los 12 restantes constituyeron el grupo placebo. La duración del estudio fue de 12 semanas. Los resultados obtenidos mostraron que la maca ejerció, a los 60 días de inicio del tratamiento, un efecto positivo sobre el deseo sexual, en relación con el grupo placebo, sin diferencias

significativas entre los dos grupos tratados con maca (1.500 y 3.000 mg/día) y sin afectación de los niveles plasmáticos de testosterona.

La consideración conjunta de los datos obtenidos en los ensayos preclínicos y clínicos apunta hacia una actuación positiva de *Lepidium meyenii* tanto sobre la conducta sexual, sin alteración de los niveles de testosterona y 17β -estradiol, como sobre algunos parámetros espermáticos, hecho este último que puede ser debido a la actividad antioxidante de la maca. Por otra parte, si bien a la vista de los datos de que se dispone no se pueden atribuir estas acciones a ninguno de los componentes de las raíces tuberosas de maca, podría pensarse que la presencia en las mismas de arginina puede dar lugar a un incremento en la producción de NO y, por tanto, a la vasodilatación en la zona pélvica.

Datos toxicológicos

La toxicidad aguda de la maca en roedores es prácticamente nula ya que su DL_{50} es superior a 15 g de droga/kg de peso corporal⁽³⁷⁾.

La administración de 1 g de droga por kg de peso corporal durante 84 días, no ocasionó modificaciones histológicas en hígado y bazo en animales de experimentación⁽³⁹⁾.

En cuanto a la toxicidad que los alcaloides imidazólicos podrían conferir a los preparados de maca, ensayos *in vitro* realizados con extractos metanólicos y acuosos muestran la ausencia de efectos hepatotóxicos. Es más, dichos extractos ejercen un discreto efecto citoprotector. Por otra parte, estos extractos poseen *in vitro* una ligera actividad estrogénica⁽⁵⁵⁾.

Fruto de *Tribulus terrestris*

El abrojo, *Tribulus terrestris* L. (Zigofiláceas) es una planta herbácea anual con hojas pinnadas y flores amarillas. Los frutos presentan una característica forma estrellada y son conocidos en China como "chih-hsing". Esta especie crece en regiones áridas de diversas partes del mundo (Estados Unidos, México, España, Bulgaria, India y China). Sus frutos y semillas han sido utilizados desde antiguo, sobre todo en China e India, como afrodisíacos, en el tratamiento de la infertilidad en ambos sexos, en inflamaciones oculares, helmintiasis, como antihipertensores, en la enfermedad coronaria y en distintas alteraciones digestivas y del aparato excretor renal⁽⁵⁶⁾. En la actualidad, *T. terrestris* se emplea en

Estados Unidos, además de como afrodisíaco, con finalidad anabolizante.

En lo concerniente a su composición, los frutos de la especie se caracterizan por su riqueza en numerosos saponósidos esteroidales derivados del furostanol, con una notable variabilidad según la procedencia geográfica, entre las que destaca la protodioscina (FIGURA 4), así como por la presencia de alcaloides y flavonoides⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

Farmacología

En un estudio llevado a cabo sobre ratas macho castradas⁽⁶¹⁾, se observó que la administración de 5 mg/kg de peso corporal, de extracto rico en protodioscina, procedente del fruto pulverizado y desecado de *T. terrestris*, mejoraba la conducta sexual y la capacidad eyaculatoria respecto al grupo control. Por otra parte, en este mismo trabajo se observó un incremento tanto del peso corporal como de la próstata, lo cual sugiere a los autores que la actuación de los componentes de *T. terrestris* sobre la conducta sexual puede estar mediada por los andrógenos. Esta intervención de los andrógenos está de acuerdo con el incremento de testosterona observado en ratas macho por El-Tantawy *et al.*⁽⁶²⁾, tras la administración de 50 mg/kg de un extracto alcohólico al 70% de una especie cercana, el *Tribulus alatus* Delile. Además, se observó un incremento significativo en la presión en los cuerpos cavernosos en las ratas tratadas con *T. terrestris* en relación con el grupo de ratas castradas no tratadas, lo cual hace pensar en un aumento en la producción de NO, al igual que en el caso del efecto antihipertensivo de distintos extractos de *T. terrestris*⁽⁶³⁾. Esta actuación sobre la presión en los cuerpos cavernosos es coincidente con lo observado por Adaikan *et al.*⁽⁶⁴⁾. A todo lo anterior se une el que la protodioscina, principal componente de los frutos de *T. terrestris*,

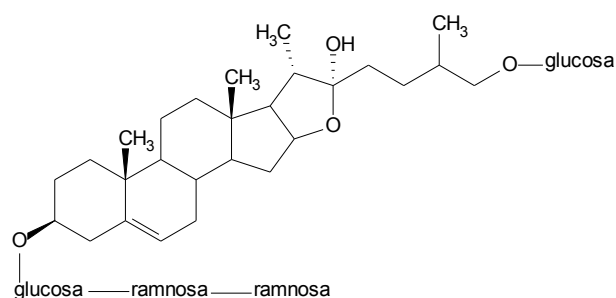


FIGURA 4. Estructura de la protodioscina.

produce en humanos un aumento en los niveles de DHEA (dihidroepiandrosterona), considerada como un neuroesteroide, que se comporta como antagonista del GABA (ácido gamma amino butírico), facilitando la función sexual ⁽⁶⁵⁾. Por lo tanto, el posible incremento de los valores de DHEA y su posterior conversión en testosterona, podría contribuir a la mejora de la función sexual.

En relación con la actuación sobre los niveles hormonales, la administración de protodioscina durante un periodo de 1-3 meses produce un aumento en los valores del testosterona y de hormona luteinizante (LH) en pacientes con hipogonadismo ⁽⁶⁶⁾, si bien en varones sanos no se observaron incrementos significativos en los valores de andrógenos tras ser sometidos a tratamiento con 20 mg/kg de extracto seco durante un periodo de cuatro semanas ⁽⁶⁷⁾.

Ahora bien, en estudios *in vivo* en los que se administró a animales de experimentación una dosis diaria de 5 mg/kg de extracto seco durante un periodo de ocho semanas, si bien no se constató un incremento en los niveles de andrógenos, sí se

observó el aumento de receptores androgénicos cerebrales ⁽⁶⁸⁾.

Con respecto a los compuestos implicados en la actuación de *T. terrestris*, se dispone de distintos estudios farmacológicos en los que se ha puesto de manifiesto que los saponósidos esteroidales son los responsables de la mayoría de las acciones de los frutos de *T. terrestris*. Así, ha sido demostrado que estos compuestos estimulan la espermatogénesis e incrementan la actividad de las células de Sertoli ^(69, 70).

Por otra parte, investigaciones llevadas a cabo con la protodioscina, han puesto de manifiesto que este saponósido mejora la función sexual en humanos, probablemente a través de la vía de formación de la dehidroepiandrosterona (DHEA) ^(71,12) (FIGURA 5).

En cuanto a la toxicidad, se sabe que la DL₅₀ del extracto etanólico de las partes aéreas de *T. terrestris* tiene un valor de 812 mg/kg. En el caso de distintas fracciones procedentes del extracto alcohólico, los valores de la DL₅₀ se encuentran comprendidos entre 155-200 mg/kg ⁽⁶²⁾.

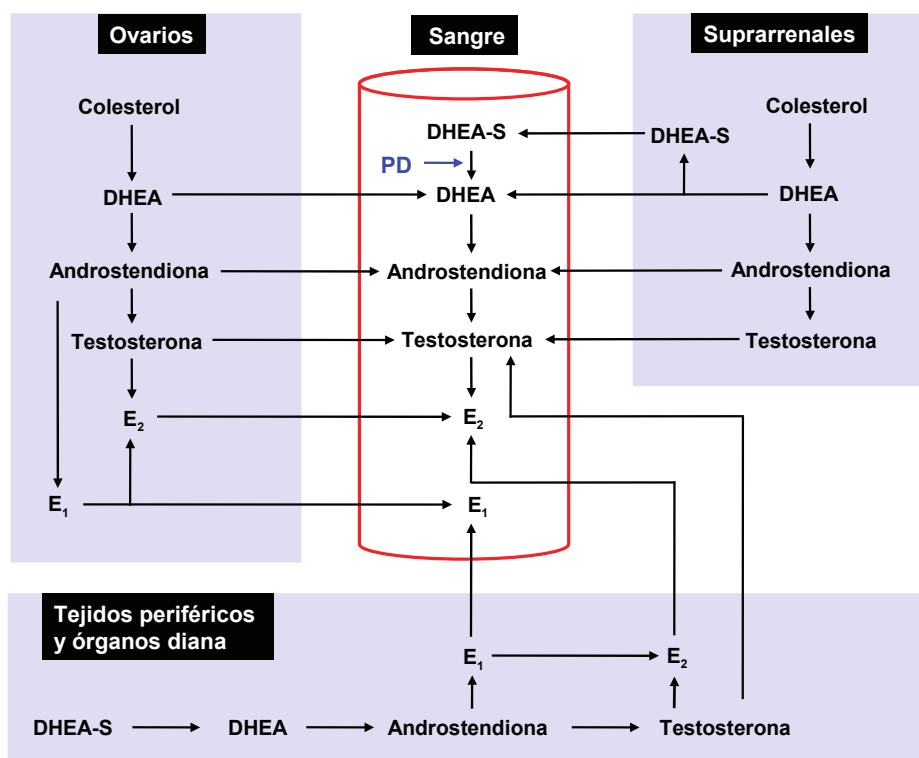


FIGURA 5. Producción, transporte y metabolismo de los andrógenos.

DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; E₂: 17β-estradiol; E₁: estrona; PD: protodioscina. Adaptado de Palacios ⁽¹²⁾.

Otros

Hoja de damiana

La *Turnera diffusa* Wild. (*Turnera aphrodisiaca* Ward.) conocida popularmente como damiana, es una planta con una amplia reputación como afrodisíaca en Latinoamérica, en donde se emplea desde la época maya como estimulante sexual masculino. Sin embargo, son escasos los estudios existentes que permitan dotar de base científica su uso en la disfunción sexual. Además de este uso tradicional en la mejora de la función sexual, la damiana es empleada en el tratamiento de trastornos menstruales, como tónico estimulante del sistema nervioso central, diurético y en afecciones gastrointestinales y respiratorias ^(72, 73).

Se trata de un pequeño arbusto que crece fundamentalmente en México, América Central y América del Sur. Las partes empleadas con fines medicinales son las hojas, que se recolectan durante la época de floración.

En su composición entran a formar parte fitosteroles (β -sitosterol), flavonas metoxiladas, taninos, arbutósido, glucósidos cianogénicos (tetrafilina B), tricosan-2-ona, hexacosanol, y aceite esencial, cuyos principales componentes son el α y β pineno, p -cimeno y 1,8-cineol ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

En un estudio realizado por Arletti *et al.* ⁽⁷⁷⁾ se observó en un grupo de ratas sexualmente impotentes, que la administración de extracto fluido de hoja de damiana mejoraba su conducta sexual, obteniéndose los mejores resultados dos horas después de la administración de 1 ml/kg de peso corporal, mientras que en ratas sexualmente normales no se producía variación alguna en su actividad sexual. Basándose en la diferencia de actuación de la hoja de damiana según el grado inicial de actividad sexual de los animales de experimentación, los autores hipotetizan sobre la posibilidad de que el extracto fluido de hoja de damiana actúe incrementando la actividad sexual de las ratas impotentes a través de la estimulación de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas.

En relación con otras posibles acciones de la hoja de damiana, los resultados procedentes de otro ensayo, en el que se investigó la actividad ansiolítica mostraron que la administración de distintas tinturas madre homeopáticas desecadas ejercía un significativo efecto ansiolítico en los ratones tratados semejante al obtenido tras la administración de diazepam a dosis de 2 mg/kg de peso corporal ⁽⁷³⁾.

En otros estudios farmacológicos se ha investigado la actividad sobre los niveles de glucemia de extractos obtenidos a partir de la hoja de damiana. Los resultados obtenidos muestran que el extracto acuoso de damiana posee una actividad hipoglucemiante significativa en un modelo experimental de diabetes aloxánica en ratones ⁽⁷⁸⁾, resultados que son concordantes con los datos procedentes de otro ensayo realizado sobre conejos ⁽⁷⁹⁾.

En cuanto a estudios en humanos, los tres únicos disponibles son los realizados con un preparado complejo (ArginMax[®]), en cuya composición entran a formar parte, además de un extracto de hoja de damiana, L-arginina, raíz de ginseng y hoja de ginkgo. En el primero de ellos tomaron parte 25 varones diagnosticados de disfunción eréctil moderada. Tras las cuatro semanas de duración del ensayo, no controlado frente a placebo, el 88,9% de los participantes en el estudio mejoraron su capacidad para mantener la erección y el 75% declaró haber mejorado su vida sexual en todos los aspectos ⁽⁸⁰⁾. Ahora bien, hay que tener en cuenta que al no tratarse de un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado frente a placebo, los resultados obtenidos no pueden ser considerados más que como indicativos de una posible acción positiva de este preparado complejo sobre la disfunción eréctil. Posteriormente, en un segundo ensayo a doble ciego, controlado frente a placebo, en el que participaron 77 mujeres que querían mejorar su función sexual, en el 73% del grupo tratado con ArginMax[®] mejoró su vida sexual. Los efectos más positivos fueron observados en parámetros tales como el deseo sexual, sequedad vaginal, frecuencia de relaciones sexuales y orgasmo, sin aparición de efectos secundarios significativos ⁽⁸¹⁾. En un tercer ensayo clínico con ArginMax[®], la población estuvo compuesta por 108 mujeres con alteraciones en el deseo sexual y con edades muy diversas, comprendidas entre 22 y 73 años, por lo cual se consideraron tres grupos, además del placebo: premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas ⁽⁸²⁾. Los resultados obtenidos en este ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado frente a placebo, muestran que este preparado, del que entra a formar parte la damiana, actuó positivamente sobre distintos parámetros de la salud sexual en los tres grupos considerados de acuerdo con los resultados obtenidos tras la aplicación del Índice de la Función Sexual Femenina (FSFI) ⁽⁸³⁾; este efecto positivo puede ser justificado, al menos en parte, por la condición de precursor del óxido nítrico de la L-arginina, así como de la actua-

ción a nivel vascular de la hoja de ginkgo y la raíz de ginseng ⁽⁸⁴⁾, si bien en el caso de la damiana solo se puede hipotetizar sobre su papel a nivel del sistema nervioso central ⁽⁷⁷⁾. Por otra parte, según los resultados procedentes de ensayos *in vitro* ⁽⁸⁵⁾, Argin Max[®] no mostró actividad estrogénica.

Raíz de ginseng

El *Panax ginseng* C.A Meyer ha sido objeto de dos ensayos clínicos en los que se evaluó su actuación sobre la disfunción eréctil. El primero de ellos fue un ensayo a doble ciego, cruzado, controlado frente a placebo, en el que tomaron parte 45 pacientes diagnosticados de disfunción eréctil, a los que se administró, durante un periodo de ocho semanas, 900 mg de polvo de raíz de ginseng rojo coreano tres veces al día. La aplicación de la Escala Internacional de Disfunción Eréctil (IIED) puso de manifiesto que los pacientes tratados con ginseng experimentaron una significativa mejoría en relación con los del grupo placebo. Además, el 60% de los pacientes enrolados en el ensayo declararon que el preparado de raíz de ginseng había mejorado su función eréctil ($p < 0,01$) ⁽⁸⁶⁾.

En un segundo ensayo, a doble ciego controlado frente a placebo, en el que participaron 60 pacientes con disfunción eréctil que fueron tratados con 1.000 mg de ginseng rojo coreano tres veces al día, la puntuación en la escala IIED fue significativamente superior en el grupo tratado con el ginseng rojo que en el placebo, con un valor de $p < 0,0001$. Los parámetros que experimentaron una mejoría más notable fueron los relativos a rigidez peneana, penetración y mantenimiento del coito. En cuanto a la opinión de los participantes en el ensayo, el 66,66% de los participantes afirmaron haber mejorado en su función sexual. No se observaron incrementos significativos en los valores séricos de testosterona, prolactina y colesterol ⁽⁸⁷⁾. Cabe pensar que esta actuación beneficiosa en la disfunción eréctil, puede ser debida, al menos en parte, a la capacidad de la raíz de ginseng de incrementar la producción de NO descrita en animales de experimentación ⁽⁸⁴⁾.

Hoja de ginkgo

En cuanto a los preparados de hoja de *Ginkgo biloba* L. se sabe que ejercen un efecto positivo sobre distintas funciones cerebrales en pacientes ancianos o afectados por demencia de origen vascular, tal y como ha sido demostrado en humanos ^(88,89). Además, es conocido que en esta mejora de

ciertas funciones cerebrales se encuentra implicada la actuación de distintos componentes de la hoja de ginkgo sobre la microcirculación cerebral, si bien el efecto positivo de estos preparados no se encuentra restringido al área cerebral, ya que está demostrada su actuación sobre la circulación periférica ⁽⁹⁰⁾.

A todo lo anterior hay que añadir la realización de un estudio piloto, en el que tomaron parte un corto número de pacientes tratados con antidepresivos, en los que su función sexual se había visto deteriorada. A dichos pacientes se les administró, conjuntamente con los fármacos antidepresivos, un preparado de hoja de ginkgo durante un periodo de tiempo comprendido entre 6-9 semanas. Los resultados obtenidos mostraron que, si bien en dos de los pacientes (17%) no se observó ningún efecto sobre la función sexual, ocho de los pacientes (66% del grupo) experimentaron mejoría en la función sexual, y dos (17%) declararon haber vuelto a la normalidad en su actividad sexual ⁽⁹¹⁾. Sin embargo, estos datos preliminares no han podido ser refrendados hasta el momento. Así, en un segundo ensayo, en este caso a triple ciego, controlado frente a placebo, realizado sobre 24 pacientes (hombres y mujeres) en los que la función sexual se había visto alterada por la toma de antidepresivos, la administración diaria de 240 mg de hoja de ginkgo no produjo más que mejoras individuales en alguno de los participantes, sin significación respecto al grupo tratado con placebo ⁽⁹²⁾.

Otras drogas vegetales y compuestos

Entre muchas de las plantas medicinales empleadas tradicionalmente por distintas culturas con el fin de mejorar la función sexual, cabe citar algunas de las que han sido objeto de algún estudio destinado a validar científicamente su uso, tal como ocurre en el caso de la nuez moscada (*Myristica fragans* Houtt.), cuya administración a ratones macho dio lugar a un significativo incremento en su actividad sexual ⁽⁹³⁾. Datos similares se han obtenido cuando se ha sometido a evaluación el clavo (*Syzygium aromaticum* (L.) Merril et L.M. Perry, con el cual se han realizado dos ensayos sobre animales de experimentación. En el primero de ellos, los resultados obtenidos mostraron que el clavo posee un efecto significativo sobre la función sexual de ratones macho ⁽⁹³⁾. Estos datos fueron corroborados en un segundo estudio, realizado con ratas macho, a las que se administraron distintas cantidades de un extracto etanólico (100, 250 y 500 mg /kg de peso corporal). Los

datos obtenidos reflejan la actuación positiva del extracto etanólico, sobre todo a dosis de 500 mg/kg de peso corporal, sobre todos los parámetros considerados ⁽⁹⁴⁾. Sin embargo, esta actuación sobre la función sexual puede verse empañada por la aparición de distintos efectos secundarios, tales como la ulceración de la mucosa gástrica, debido probablemente al incremento de la secreción gástrica a través de un mecanismo colinérgico ⁽⁹⁵⁾.

Las raíces tuberosas de *Butea superba* Roxb. ex Wild., conocida como “Kwao Krua Dang” en Tailandia, son empleadas tradicionalmente en el tratamiento de la disfunción eréctil ⁽⁹⁶⁾. Entre las escasas publicaciones destinadas a validar este uso popular, destaca un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego, de tres meses de duración en el que tomaron parte voluntarios varones con edades comprendidas entre 30 y 70 años. La administración del extracto alcohólico de raíz de *B. superba* dio lugar a una mejoría significativa en cuatro de los cinco apartados del cuestionario IIEF-5 (Índice Internacional de la Función Eréctil). Además, el 84% de los pacientes del grupo tratado manifestó haber experimentado una importante mejora en su función sexual ⁽⁹⁷⁾. La Agencia del Medicamento tailandesa recomienda emplear en humanos dosis equivalentes a 100 mg de droga vegetal al día ⁽⁹⁶⁾.

Finalmente, es importante considerar el posible interés en el tratamiento de la disfunción sexual de algunos compuestos de origen natural capaces de inhibir, con mayor o menor potencia y selectividad, la isoforma 5 de las fosfodiesterasas. Así, el alcaloide papaverina ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil debido a su efecto inhibitorio sobre las fosfodiesterasas, si bien se trata de un efecto no selectivo sobre la PDE-5 ⁽⁹⁸⁾. Sin embargo, es el grupo de los flavonoides el que puede presentar un mayor interés en cuanto a componentes con actividad inhibitoria de las fosfodiesterasas. Así, las investigaciones realizadas con distintos flavonoides han permitido establecer el efecto inhibitorio de algunos de ellos sobre la PDE. En un ensayo *in vitro* realizado con 14 flavonoides, se observó que dos de ellos, diosmetina y luteolina, presentaban una actividad apreciable, puesto que sus Cl_{50} frente a la PDE 5 fueron 15,3 y 19,3 microM respectivamente [Cl_{50} del Zaprinas[®] (producto control) = 3,3 microM] ⁽⁹⁹⁾. Si bien en este ensayo se estableció para la quercetina un valor de Cl_{50} frente a la PDE-5 superior a 100 microM, por lo cual, teóricamente al menos, no se encontraría dentro de los compuestos más indicados para mantener

los niveles de GMPc necesarios en la erección, en otro estudio, la administración a enfermos terminales de cáncer de un complemento nutricional (FRS 1000) elaborado con piel de cebolla roja, destinado a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, y cuyo componente mayoritario es la quercetina, incrementó en algunos de ellos tanto la función como la satisfacción sexual. Este hecho condujo al estudio *in vitro* de la actividad de la quercetina frente a la isoforma PDE-5A, que es la más directamente implicada en el paso de GMPc a 5'guanósín monofosfato. Los resultados obtenidos frente a este subtipo de la PDE-5, muestran la importante capacidad inhibitoria de la quercetina sobre esta isoforma, ya que el valor de su Cl_{50} fue de 1,9 microM frente al 1,5 microM del producto control (Zaprinas[®]) ⁽¹⁰⁰⁾. Por otra parte, el flavonol heterosídico icariina (FIGURA 6), principal componente de *Epimedium pubescens* Maxim. ⁽¹⁰¹⁾, utilizada en la medicina tradicional china para el tratamiento de la disfunción eréctil, inhibe la PDE-5 con una potencia 37 veces superior a la de la papaverina ⁽¹⁰²⁾. La administración durante cuatro semanas a ratas castradas de un extracto enriquecido en este flavonol, dio lugar a una mejora de la disfunción eréctil en los animales castrados, incrementándose la expresión de iNOS (NOS inducible) y de nNOS (NOS neuronal) en los cuerpos cavernosos ⁽¹⁰³⁾, junto con una relajación de los mismos que fue inhibida por un inhibidor selectivo de la NOS ⁽¹⁰⁴⁾. Además, ha sido demostrado que la administración de icariina a un grupo de ratas castradas, produjo un incremento significativo ($p < 0,01$) de la presión intracavernosa en relación con el grupo control. El conjunto de estos resultados son demostrativos de que la icariina, en animales de experimentación, inhibe la PDE-5 a la vez que regula la expresión al alza de la NOS ⁽¹⁰⁵⁾.

El picnogenol es un extracto obtenido a partir de la corteza de pino marítimo (*Pinus pinaster* spp *atlantica*), en cuya composición entran a formar parte diversos derivados polifenólicos, en los que predominan las proantocianidinas oligoméricas y ácidos fenoles como el cafeico y el ferúlico. En diversos ensayos realizados sobre este extracto normalizado, se ha puesto de manifiesto que está provisto de una importante actividad antioxidante ⁽¹⁰⁶⁾, debida tanto al incremento en la síntesis de enzimas antioxidantes como a su capacidad captadora de radicales libres e inhibición de la formación de algunos de ellos, como es el caso del radical peroxinitrito, formado a expensas del óxido nítrico. Además de otras acciones farmacológicas, en ensayos realizados con este extracto, se ha podido observar su ca-

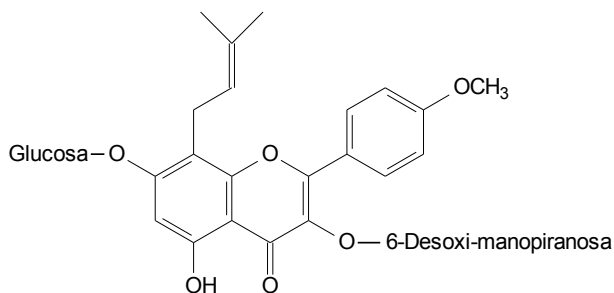


FIGURA 6. Estructura de la icariina.

pacidad para incrementar la producción endotelio-dependiente de óxido nítrico por activación de la NO sintasa. Por otra parte, el picnogenol aumentó de forma dosis-dependiente el diámetro de un vaso arterial previamente contraído con adrenalina, efecto debido fundamentalmente a la fracción del extracto rica en proantocianidinas⁽¹⁰⁷⁾. Este efecto vasodilatador ha sido confirmado en humanos mediante la realización de un ensayo clínico, a doble ciego, controlado frente a placebo, en el que tomaron parte 16 voluntarios sanos⁽¹⁰⁸⁾. Teniendo en cuenta tanto su capacidad antioxidante, que repercute en el mantenimiento de los valores de NO al inhibir su paso a radical peroxinitrito, como su papel en la formación de NO mediante la activación de la NO sintasa, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos sobre un total de 90 pacientes, cuya finalidad era poner de manifiesto el posible papel beneficioso del picnogenol en la disfunción eréctil. En ambos, partiendo del presupuesto de que la L-arginina es el sustrato a partir del cual se forma el óxido nítrico, los pacientes, afectados de disfunción eréctil moderada, fueron sometidos a un tratamiento que incluía picnogenol (80 mg/día, en dos tomas) y L-arginina (1,7 g/día). Los resultados obtenidos en ambos ensayos pusieron de manifiesto que la administración conjunta del extracto y L-arginina restauraba la normalidad en la función eréctil a los tres meses del inicio del ensayo, si bien en una alta proporción de los pacientes los beneficios se advirtieron ya durante el primer mes de tratamiento^(109, 110), con un incremento significativo en los niveles de testosterona.

Conclusiones

Los datos procedentes de ensayos preclínicos y clínicos apuntan hacia una actuación positiva del tubérculo de maca (*Lepidium peruvianum*) sobre la conducta sexual en varones así como sobre algu-

nos parámetros espermáticos. No se han observado en varones modificaciones en los niveles de testosterona y 17- β -estradiol. En cuanto a las mujeres, no se dispone de ensayos clínicos que avalen su actuación en la función sexual, si bien en animales de experimentación hembra sí se ha observado un incremento en los valores de progesterona.

La protodioscina, principal componente de los frutos de abrojo (*Tribulus terrestris*), produce en humanos un aumento en los niveles de DHEA (dihidroepiandrosterona), antagonista del GABA, facilitando la función sexual. Además, la posterior conversión de la DHEA en testosterona, podría contribuir igualmente a la mejora de dicha función.

En el caso de la hoja de damiana (*Turnera diffusa*) no existen ensayos clínicos. Según los datos obtenidos en experimentación animal, es posible que la damiana actúe incrementando la actividad sexual de las ratas impotentes a través de la estimulación de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Los datos obtenidos en los ensayos clínicos realizados con pacientes afectados de disfunción eréctil tratados con raíz de ginseng (*Panax ginseng*) muestran que estos experimentan una mejoría significativa en relación con los del grupo placebo.

El preparado ArginMax[®], compuesto por damiana, L-arginina, raíz de ginseng, hoja de ginkgo, vitaminas y minerales, según los datos que se desprenden de dos ensayos clínicos, mejora en mujeres parámetros tales como el deseo sexual, sequedad vaginal, frecuencia de relaciones sexuales y orgasmo, sin aparición de efectos secundarios significativos y con ausencia de efectos estrogénicos.

Otras especies que pueden ser de interés en el tratamiento de la disfunción sexual son *Syzygium aromaticum* y *Butea superba*, si bien son necesarios ensayos clínicos que avalen su eficacia en este ámbito.

Determinados flavonoides como la quercetina y la icariina podrían desempeñar en el futuro un interesante papel en el tratamiento de la disfunción sexual, debido a su actividad inhibitoria de la enzima 5-PDE.

Según los datos procedentes de dos ensayos clínicos, el picnogenol, un extracto normalizado rico en proantocianidinas, obtenido a partir de la corteza de pino marítimo, en administración conjunta con L-arginina, restaura la normalidad en pacientes afectados de disfunción eréctil moderada.



Dirección de contacto

M^a Concepción Navarro Moll
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Farmacia, Universidad de Granada
 Campus de Cartuja s/n
 18071-Granada (España)
 Correo electrónico: cnavarro@ugr.es

Estanislao Beltrán Montalbán
 Departamento de Obstetricia y Ginecología
 Facultad de Medicina, Universidad de Granada
 Avda. de Madrid s/n
 18071- Granada (España)
 Correo electrónico: ebeltran@ugr.es

Referencias bibliográficas

1. WHO. Progress in reproductive health research. N° 67, 2004.
2. Fogel CI, Lauver D (eds). Sexual health promotion. Philadelphia: WB Saunders; 1990: 1-18.
3. Tharakan B, Manyam BV. Botanical therapies in sexual dysfunction. *Phytother Res* 2005; 19 (6): 457-463.
4. Masters W, Johnson V. Human sexual response. Boston: Little Brown; 1966.
5. Laumann EO, Park A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544.
6. Dun KM, Croft PR, Hackett GI, and Community Health Research Centro Keele UN. England sexual problems: A study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1988; 15: 519-524.
7. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of survey study of 329 women in an outpatient gynaecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993; 19: 171.
8. Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health* 1997; 19: 387-391.
9. Berman J, Berman L, Goldstein I. Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation and treatment options. *Urology* 1999; 54:385-391.
10. Natoin B, MCClusky NJ, Leranath CZ. The cellular effects of the estrogens on neuroendocrine tissues. *J Steroid Biochem* 1998; 30: 195-207.
11. Basson R. Hormones and sexuality: Current complexities and future directions. *Maturitas* 2007; 57: 66-70.
12. Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas* 2007; 57: 61-65.
13. MacKay D. Nutrients and botanicals for erectile dysfunction: examining the evidence. *Alt Med Rev* 2004; 9: 4-16.
14. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens: *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S319-S324.
15. Genazzani AR, Stomati M, Moritu A, et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system. *Hum Reprod* 2000; 15: 14-27.
16. Chivers ML, Bailey JM. A sex difference in features that elicit genital response. *Biol Psychol* 2005; 70: 115-120.
17. Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual wellbeing in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008; 15: 23-31.
18. Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impot Res* 2005; 17: 399-408.
19. Ghadiri MK, Gorji A. Review of impotence. Natural remedies for impotence in medieval Persia. *Int J Imp Res* 2004; 16: 80-83.
20. Crimmel AS, Conner CS, Monga M. Withered yang: a review of traditional Chinese medical treatment of male infertility and erectile dysfunction. *J Androl* 2001; 22: 173-182.
21. Kamatenesi-Mugisha M, Oryem-Origa H. Traditional herbal remedies used in the management of sexual impotence and erectile dysfunction in western Uganda. *African Health Sci* 2005; 5: 40-49.
22. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzáles GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:23 doi:10.1186/1472-6882-6-23.
23. Balick MJ, Lee R. Maca: from traditional food crop to energy and libido stimulant. *Alter Ther Health Med* 2002; 8: 96-98.
24. Dini I, Migliuolo G, Rastrelli R, Saturnino P, Shettino O. Chemical composition of *Lepidium meyenii*. *Food Chem* 1994; 49: 347-349.
25. Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizza C. Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp.). *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5621-5625.
26. Dini I, Tenore GC, Dini A. Glucosinolates from maca (*Lepidium meyenii*). *Biochem Syst Ecol* 2002; 30:1087-1090.
27. Cui B, Zheng BL, He R, Zheng QY. Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii*. *J Nat Prod* 2003; 66: 1101-1103.
28. Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, Khan IA. Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (maca) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chem Pharm Bull* 2002; 50: 988-991.
29. Muhammad I, Zhao J, Dunbar DC, Khan IA. Constituents of *Lepidium meyenii* "maca". *Phytochemistry* 2002; 59: 105-110.
30. McCollom M, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE, Gafner S. Analysis of macamides in samples of Maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS. *Phytochem Anal* 2005; 16: 463-469
31. Castaño Corredor MP. Maca (*Lepidium peruvianum* Chacón): composición química y propiedades farmacológicas. *Revista de Fitoterapia* 2008; 8: 21-28.
32. Gonzáles GF, Ruiz A, Gonzales C, Villegas L, Cordova A. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) roots on spermatogenesis of male rats. *Asian J Androl* 2001; 3: 231-233.
33. Gonzáles GJ, Gasco M, Cordova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *J Endocrinol* 2004; 180: 87-95.
34. Bustos-Obregón E, Yucra S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl* 2005; 7: 71-76.
35. Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor VV, Condezo LA, Lao J, Miller MJS. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca *Lepidium meyenii*. *Food Chem Toxicol* 2002; 61: 207-213.
36. Lee KJ, Dabrowski K, Sandoval M, Miller MSJ. Activity-guided fractionation of phytochemicals of Maca meal, their antioxidant activities and effects on growth, feed utilization and survival in rainbow trout. *Aquaculture* 2005; 244: 293-301.
37. Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M. Effect of Black maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats.



- Andrologia 2006; 38: 166-172.
38. Oshima M, Gu Y, Tsukada S. Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17 β , progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *J Vet Med Sci* 2003; 65:1145-1146.
39. Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia* 2007; 39: 151-158.
40. Kaya M, Boleken ME, Zeyrek F, Ozardali I, Kanmaz T, Erel O, Yucesan S. Oxidative and antioxidative status in the testes of rats with acute epididymitis. *Urol Int* 2006; 76: 353-358.
41. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J, Gonzales GF. Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertil Steril* 2008; 89 (5 Supl): 1461-7.
42. Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, et al. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behaviour in mice and rats. *Urology* 2000; 55: 598-602.
43. Lentz A, Gravitt K, Carson CC, Marson L. Acute and chronic dosing of *Lepidium meyenii* (Maca) on male rat sexual behavior. *J Sex Med* 2007; 4: 332-339.
44. Cicero AFG, Piacente S, Plaza A, Sala E, Aeletti R, Pizza C. Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. *Andrologia* 2002; 34: 177-179.
45. Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer. *J Biol Chem* 2003; 278: 21136-21145.
46. Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A et al. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 415-417.
47. Ruiz-Luna AC, Salazar S, Aspajo N, Rubio J, Gasco M, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:16 doi:10.1186/1477-7827-3-16.
48. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio, J et al. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:16 doi:10.1186/1477-7827-3-5.
49. López-Fando A, Gómez-Serranillos MP, Iglesias I, Lock O, Upamayta UP, Carretero ME. *Lepidium peruvianum* Chacon restores homeostasis impaired by restraint stress. *Phytother Res* 2004; 18: 471-474.
50. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W. Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. On osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol* 2006; 105: 274-279.
51. Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl* 2001; 3: 301-303.
52. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *J Endocrinol* 2003; 176: 163-168.
53. Cordova A, Vega K, Villena A, Gonzales GF. Efecto del *Lepidium meyenii* (Maca) una planta alto-andina sobre el estado de ánimo y el deseo sexual en varones aparentemente normales. *Reprod Climater* 2001; 16: 96-97.
54. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C, Castillo S. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002; 34: 367-372.
55. Valentová K, Buckiová D, Kren V, Peknicová J, Ulrichová J, Simanek V. The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22: 91-99.
56. Ganzera M, Bedir E, Khan LA. Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reverse-phase high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1752-1758.
57. Wang Y, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. *Phytochem* 1997; 45: 811-817.
58. Yan W, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. *Phytochem* 1996; 42: 1417-1422.
59. Bourke CA, Stevens GR, Carrigan MI. Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris*. *Aust Vet J* 1992; 69: 163-165.
60. Louveaux A, Jay M, El Hadi OT, Roux G. Variability in flavonoid content of four *Tribulus* species. *J Chem Ecol* 1998; 24: 1465-1481.
61. Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RNV. Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sci* 2002; 71: 1385-1296.
62. El-Tantawy WH, Temraz A, El-Gindi OD. Free serum testosterone level in male rats treated with *Tribulus alatus* extracts. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 554-559.
63. Phillips OA, Mathew KT, Oriowo MA. Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris*. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 351-355.
64. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RN, Ng SC. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 22-26.
65. Majeswka MD. Neuronal actions of dehydroepiandrosterone. En: Bellino FL, Daynes RA, Horsby PJ, Lavrin DH, Nestler JE, ed. *Dehydroepiandrosterone (DHEA) and ageing*. New York Acad Sci 1995; 774: 111-120.
66. Gauthaman K, Ganesan AP. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction- an evaluation using primates, rabbit and rat. *Phytother* 2008; 15: 44-54.
67. Neychev VK, Mitev VI. The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men. *J Ethnopharmacol* 2005; 101: 319-323.
68. Gauthaman K, Adaikan PG. Effect of *Tribulus terrestris* on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase activity and androgens receptors in rat brain. *J Ethnopharmacol* 2005; 96: 127-132.
69. Sangeeta D, Sidhu H, Thind SK, Nath R. Effects of *Tribulus terrestris* on oxalate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol* 1994; 44: 61-66.
70. Adimoelja A. Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions. *Int J Androl* 2000; 23: 82-84.
71. Adimoelja A, Adaikan PG. Protodioscin from herbal plant *Tribulus terrestris* L. improves male sexual function possibly via DHEA. *Int J Imp Res* 1997; 9: S64.
72. Girón L, Cáceres A (eds.). *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. San Carlos de Guatemala: Ed. Universitaria; 1996.
73. Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety activity studies on homeopathic formulations of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *ECAM* 2005; 2: 117-119.
74. Domínguez XA, Hinojosa M. Mexican medicinal plants. XXVIII. Isolation of 5-hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxyflavone from *Turnera diffusa*. *Planta Med* 1976; 30: 68-71.



75. Spencer KC, Seigler DS. Tetracycline B from *Turnera diffusa*. *Planta Med* 1981; 43: 175-178.
76. Kumar S, Taneja R, Sharma A. Pharmacognostic standardization of *Turnera aphrodisiaca* Ward. *J Med Food* 2006; 9: 254-260.
77. Arletti R, Benelli A, Cavazzuti E, Scarpetta G, Bertolini A. Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacol* 1999; 143: 15-19.
78. Pérez RM, Ocegueda A, Muñoz JL, Avita JG, Morrow WW. A study of the hypoglycaemic effect of some Mexican plants. *J Ethnopharmacol* 1984; 12: 253-262.
79. Alarcon-Aguilara FJ, Ramos RR, Gutiérrez SP, Contreras AA, Weber CCC, Sáenz JLF. Study of the anti-hyperglycaemic effect of plants used as antidiabetics. *J Ethnopharmacol* 1998; 61 (2): 101-110.
80. Ito T, Kawahara K, Das A, Strudwick W. The effects of ArginMax, a natural dietary supplement for enhancement of male sexual function. *Hawaii Med J* 1998; 57: 741-744.
81. Ito TY, Trant AS, Polan ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 541-549.
82. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther* 2006; 32: 369-378.
83. Kaplan SA, Rodolfo B, Reis RB, Kohn IJ, Ikeguchi EF, Laor E, Te AE, Martins ACP. Safety and Efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53: 481-486.
84. Chen X, Lee TJ. Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. *Brit J Pharmacol* 2001; 115: 15-18.
85. Polan ML, Hochburg RB, Trant AS, Wuh HCK. Estrogen bioassay of ginseng extract and ArginMax, a nutritional supplement for the enhancement of female sexual dysfunction. *J Women's Health* 2004; 13: 427-429.
86. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002; 168: 2070-2073.
87. Andrade E, Mesquita AA, Almeida Claro J, Andrade PM, Ortiz V, Paranhos M, et al. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile Dysfunction. *Asian J Androl* 2007; 9: 241-244.
88. Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. The effects of acute doses of standardised doses of *Ginkgo biloba* extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 1999; 13: 408-415.
89. Cockle SM, Kimber S, Hindmarch I. The effects of *Ginkgo biloba* extract (LI 1370) supplementation on activities of daily living in free living older volunteers: a questionnaire survey. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15: 227-235.
90. Schulz V, Hansel R, Tyler VE (eds). *Rational Phytotherapy*, 2^a ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.
91. Wheatley D. *Ginkgo biloba* in the treatment of sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999; 14: 511-513.
92. Wheatley D. Triple-blind, placebo-controlled trial of *Ginkgo biloba* in sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 545-548.
93. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA. Aphrodisiac activity of 50% ethanolic extracts of *Myristica fragrans* Houtt. (nutmeg) and *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry. (clove) in male mice: a comparative study. *BMC Compl Altern Med* 2003; 3:6. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/3/6>. Accedido 24-07-2008.
94. Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA. Effect of 50% ethanolic extract of *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry. (clove) on sexual behaviour of normal male rats. *BMC Compl Altern Med* 2004; 4:17. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/4/17>. Accedido 28-07-2008.
95. Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath PS. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anaesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 53-56.
96. Manosroi A, Sanphet K, Saowakon S, Aritajat S, Manosroi J. Effects of *Butea superba* on reproductive systems of rats. *Fitoterapia* 2006; 77: 435-438.
97. Cherdshewasart W, Nimsakul N. Clinical trial of *Butea superba*, an alternative herbal treatment for erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2003; 5: 243-246.
98. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Brit J Pharmacol* 2006; 147: S252-S257.
99. Ko WC, Shih CM, Lai YH, Chen JH, Huang HL. Inhibitory effects of flavonoids on phosphodiesterase isozymes from guinea pig and their structure-activity relationships. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 2087-2094.
100. Lines TC, Ono M. FRS 1000, an extract of red onion peel, strongly inhibits phosphodiesterase 5A (PDE 5A). *Phytomedicine* 2006; 13: 236-239.
101. Zhao J, Ohba S, Shinkai M, Chung U, Nagamune T. Icariin induces osteogenic differentiation in vitro in a BMP- and Runx2-dependent manner. *Biochem Biophys Res Comm* 2008; 369: 444-448.
102. Xin ZC, Kim EK, Lin CS, Liu WJ, Tian L, Yuan YM, et al. Effects of icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities. *Asian J Androl* 2003; 5: 15-18.
103. Liu WJ, Xin ZC, Fu J, Xin H, Yuan YM, Tian L, et al. Effect of icariin on the mRNA and protein expression of NOS isoform in corpus cavernosum of castrated rats. *Chin Pharmacol Bull* 2003; 19: 645-649.
104. Xin ZC, Kim EK, Tian ZJ, Lin GT, Guo YL. Icariin on relaxation effect of corpus cavernosum smooth muscle. *Chin Sci Bull* 2001; 46: 1186-1190.
105. Liu WJ, Xin ZC, Xin H, Yuan YM, Tian L, Guo YL. Effects of icariin on erectile function and expression of nitric oxide synthase isoforms in castrated rats. *Asian J Androl* 2005; 7: 381-388.
106. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002; 40: 158-168.
107. Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 509-515.
108. Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, et al. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res* 2007; 30: 775-780.
109. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 207-213.
110. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Int J Impot Res* 2008; 20: 173-180.