

Disfunciones Sexuales

Disfunción Sexual Eréctil

María Laura Casal

Hernán Martínez Glattli

Los trastornos de la sexualidad son un grupo muy heterogéneo de alteraciones que incluyen tanto a las disfunciones sexuales como a los trastornos de la preferencia sexual y de la identidad de género. En este artículo nos vamos a ocupar de las disfunciones sexuales y vamos a poner énfasis en la disfunción sexual eréctil y en las que son producidas por medicación psiquiátrica. Además veremos las medicaciones que se utilizan en su tratamiento.

El manual DSM-IV agrupa a las disfunciones sexuales dentro del capítulo "Trastornos sexuales y de la identidad sexual", junto con los trastornos de preferencia sexual y de la identidad de género. En cambio el CIE-10 ubica a las disfunciones sexuales como "Disfunción sexual no orgánica" dentro del capítulo "Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos", e incluye a los trastornos de identidad y de inclinación sexual dentro de los "Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto".

Respuesta sexual humana

Etapas de la respuesta sexual

Tanto para los hombres como para las mujeres, la respuesta sexual puede ser dividida en distintas etapas: el comienzo, con el deseo; la excitación que se continúa con una meseta, hasta el

orgasmo; el orgasmo y finalmente la resolución.

Deseo: Es la fase donde aparecen las fantasías sobre la actividad sexual y la inclinación hacia el querer llevarla a cabo.

La respuesta sexual también puede comenzar por una estimulación física, tanto de los genitales como de algunas zonas del intestino o de la vejiga que participan de un mecanismo de arco reflejo del sector parasimpático sacro del Sistema Nervioso Autónomo.

Excitación: En esta etapa la persona tiene la percepción del placer producido por el disfrute de las sensaciones de la sexualidad. Los cambios más importantes comienzan de 20 a 30 segundos después del estímulo. A partir de aquí va a aparecer una primera respuesta fisiológica que provoca en el hombre erección del pene, y lubricación de las paredes vaginales en la mujer. El mecanismo vascular que subyace a estos cambios es la vasodilatación arteriolar (volveremos a hablar de esto más adelante cuando veamos la disfunción sexual eréctil). Se van a ir incrementando las modificaciones físicas. En el varón aumenta considerablemente el flujo sanguíneo y aparecen la tumescencia peneana (endurecimiento) y la erección. Se incluye la dilatación uretral y la elevación de los testículos. Aumenta la frecuencia cardíaca que

pasa, desde las aproximadamente 70 pulsaciones por minuto en reposo, a estar entre 100 y 180. Y aumenta también la tensión arterial diastólica en aproximadamente 20 a 40 mm. de mercurio. En el hombre se puede medir la etapa de la excitación relacionándola a ésta con la tumescencia peneana, por medio de un estudio llamado pletismometría.

Los cambios más importantes en la mujer son la vasocongestión generalizada de la pelvis con la tumefacción de los genitales externos. Se ingurgitan de sangre los labios mayores y menores, y se despliegan. El clítoris se alarga. Y se lubrica y expande la vagina. También aumenta el tamaño de las mamas y se produce la erección de los pezones. Aumenta la temperatura de la piel y se enrojece. Se incrementan la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La medición de la excitación en la mujer es más difícil, ya que los cambios físicos no se pueden correlacionar directamente con la sensación subjetiva de excitación y no hay posibilidad de utilizar un instrumento para medirla.

Meseta: Hasta llegar al orgasmo se desarrolla la fase de meseta o plateau, que en el hombre se caracteriza por una ingurgitación de sangre de los testículos y por una intensificación de la elevación de estos. El escroto se estira y desaparecen los pliegues; hay un aumento general de la tensión muscular y aparece la hiperventilación. En la mujer, se sensibiliza y se retrae clítoris; se oscurecen los labios mayores y menores; la vagina aumenta su lubricación. Este órgano también se alarga, y su parte más interna se ensancha mientras que su tercio externo sufre un aumento de la tensión muscular, por lo que se angosta. A la vez, la mujer va a tener un incremento de la tensión muscular general y también hiperventilación. En esta etapa hay un aumento de la tensión sexual.

Orgasmo: En esta fase se produce la eliminación de la tensión sexual. Generalmente se llega a un momento culminante donde se produce una descarga de tensión con la contracción rítmica de los músculos del perineo. En el varón aparece previamente una sensación de que la eyaculación es inevitable. Y comienza a experimentar contracciones, además de las de los músculos del perineo (con la contracción rítmica del esfínter anal), de la próstata, de las vesículas seminales y de la uretra. Estos movimientos van seguidos de la emisión de semen. En la mujer se producen contracciones rítmicas en la pared de la vagina, en su parte más baja (a veces, la mujer no tiene percepción subjetiva de la sensación de estar teniendo contracciones). También aparecen contracciones en el perineo con el cierre de los esfínteres anal y uretral.

Resolución: En este período hay una sensación de relajación muscular y de bienestar general. En el hombre el pene presenta detumescencia y los testículos descongestión y descenso. Durante este período los varones son refractarios fisiológicamente a poder presentar una nueva erección y un nuevo orgasmo durante un tiempo. Este período es variable de acuerdo a características individuales y a la edad: en los adolescentes puede durar de 1 a 2 minutos y en los viejos algunas horas. Las mujeres además de la relajación general, van a tener una disminución de la congestión vascular y los labios mayores y menores van a retomar su tamaño, forma y color originales. La vagina, por su parte, va a permanecer todavía por un tiempo distendida en su parte interna. Las mujeres, a diferencia del hombre, no presentan período refractario fisiológico, por lo que pueden experimentar más de un orgasmo y responder a una estimulación posterior casi de inmediato.

Disfunciones sexuales

Cada una de estas fases puede presentar alteraciones. Y la persona puede tener dificultades en más de una fase. Para pensar que una persona padece de una disfunción sexual es importante saber cual es el malestar subjetivo que le ocasiona a la persona y qué impacto le produce en otras áreas de su vida. También vamos a tener en cuenta la frecuencia en que aparece y el tiempo desde que comenzó el problema.

No nos vamos a olvidar que las experiencias son distintas a diferentes edades y que varían también con las vivencias de cada individuo. Si aparecen dificultades de excitación o de orgasmo, no debemos dejar de pensar que pueden ser debidas también a la falta de estímulos sexuales adecuados. Además hay disfunciones que se presentan en algunas situaciones y no en otras, con alguna persona y no con otra, con algunas estimulaciones y no con otras. Igualmente vamos a preguntarnos si la disfunción sexual es debida o es incrementada por factores psicológicos; si es debida a alguna enfermedad médica o si se deben al uso de alguna sustancia (por ejemplo al uso de algunos medicamentos).

El DSM-IV define a las Disfunciones Sexuales como "las alteraciones en el deseo sexual, así como cambios en la psicofisiología que caracterizan el ciclo de respuesta sexual y que causan disturbios y dificultades interpersonales". La Organización Mundial de la Salud en su Clasificación Internacional de las Enfermedades CIE-10 dice sobre la disfunción sexual que "en diversos sentidos se trata de la dificultad o imposibilidad del individuo de participar en las relaciones sexuales tal como lo desea".

Las disfunciones sexuales se agrupan en cuatro categorías que incluyen las fases de la respuesta sexual:

- Trastornos del deseo
- Trastornos de la excitación
- Trastornos del orgasmo
- Desórdenes sexuales dolorosos

- 1) **Dentro de los trastornos del deseo** se tiene en cuenta la falta o la escasez de fantasías o pensamientos sexuales y de los deseos de tener una actividad sexual (deseo sexual hipoactivo). Del mismo modo se incluyen la falta de aceptación a tener una actividad sexual y el rechazo al coito y al contacto sexual con su pareja sexual o con sus genitales (Trastorno por aversión al sexo).
- 2) **En los trastornos de la excitación** persiste a través del tiempo la incapacidad de tener una excitación sexual adecuada, que puede manifestarse como una falta de excitación sexual general o como una falta de excitación genital. Estos trastornos pueden aparecer, por ejemplo, como una lubricación escasa en la mujer o una alteración de la erección en el varón. Vamos a encontrarnos con los trastornos de la excitación sexual en la mujer y de la erección en el varón.
- 3) **En los trastornos del orgasmo**, por un lado se puede presentar una dificultad constante para llegar a experimentarlo; lo pueden alcanzar con una frecuencia reducida; como una manifestación ocasional o tienen una ausencia total de orgasmos. Y esto sucede aún en las situaciones en las que hay una estimulación sexual suficiente (trastorno orgásmico femenino y masculino). Por otro lado se puede presentar una dificultad para contener voluntariamente la eyaculación más de dos minutos luego de la penetración, que hace displacentero el coito: la eyaculación precoz. Esta es la causa mas común de disfunción sexual psicógena en el hombre.
- 4) **En los desórdenes sexuales dolorosos**, está el dolor genital o

paragenital (en zonas cercanas a los genitales), asociado al coito (antes, durante o después). Este trastorno sucede tanto en la mujer como en el hombre (dispareunia). Por otro lado, en las mujeres puede aparecer un trastorno producido por la contracción espasmódica o persistente involuntaria de la musculatura del tercio externo de la vagina, lo que produce dolor en el momento de la

penetración e interfiere en el coito (vaginismo).

Hay que tener muy en cuenta que los distintos tipos de disfunciones sexuales pueden ser también provocados por algunas enfermedades médicas y psiquiátricas y por muchas sustancias, tanto las de abuso como las indicadas para distintos tratamientos (entre ellas los psicofármacos).

TRASTORNOS SEXUALES Y DE LA IDENTIDAD SEXUAL. DSM-IV

DISFUNCIONES SEXUALES
TRASTORNOS DEL DESEO
DESEO SEXUAL HIPOACTIVO
TRASTORNO POR AVERSIÓN AL SEXO
TRASTORNO DE EXCITACIÓN
TRASTORNO DE LA EXCITACIÓN SEXUAL EN LA MUJER
TRASTORNO DE LA ERECCIÓN EN EL VARÓN
TRASTORNO DEL ORGASMO
TRASTORNO ORGÁSMICO FEMENINO
TRASTORNO ORGÁSMICO MASCULINO
EYACULACIÓN PRECOZ
TRASTORNO SEXUAL POR DOLOR
DISPAREUNIA
VAGINISMO
DISFUNCIÓN SEXUAL POR ENFERMEDAD MÉDICA, POR SUSTANCIAS Y NO ESPECIFICADO

Disfunción sexual eréctil:

Se dice que un hombre padece de disfunción sexual eréctil cuando experimenta de manera habitual la imposibilidad de tener una erección suficiente y/o de mantenerla el tiempo necesario como para lograr una actividad sexual satisfactoria.

Para el CIE-10, el llamado “Fracaso de la respuesta genital” está definido como “una disfunción para lograr o mantener la erección de manera que sea satisfactoria para la penetración en el coito”.

La falta de erección no significa que el hombre sea estéril (es decir que no

pueda tener hijos) ni le imposibilita tener un orgasmo o una eyaculación.

Es importante preguntar a los pacientes sobre las relaciones sexuales y si tienen dificultades en ellas, porque si bien esta disfunción no es una situación que amenace la vida de la persona sí le puede producir un importante malestar, una caída de la autoestima, una depresión y problemas de pareja.

Desde el punto de vista poblacional, se considera que de cada 100 varones de la población masculina general, entre 4 y 9 tienen una disfunción eréctil.

Estadísticamente, el incremento de la edad incide negativamente sobre la función eréctil. Así se ve que en hombres de 20 a 29 años su prevalencia es de aproximadamente el 9 %, y aumenta hasta cerca de 75 a 90 % en aquellos que están cerca de los 70 años.

El origen de este trastorno de la sexualidad puede encontrarse tanto en causas de tipo físicas como psicológicas.

1. **Disfunción sexual eréctil de origen orgánico:** causada por alteraciones vasculares, neurológicas, hormonales, locales y medicamentosas. En estos casos es importante determinar si la persona sufre de alteraciones que puedan estar provocándole dificultades de la erección, como por ejemplo:

- a. Situaciones que alteren el flujo sanguíneo en el pene: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, aterosclerosis.
- b. Pérdida de la conexión entre el sistema nervioso y el pene: lesiones en la médula espinal, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o cirugía de la próstata o del colon (estas últimas por sección de los nervios que llegan al pene).
- c. Otras alteraciones, como patología renal o hepática o alteraciones hormonales, lesión en el pene, consumo

excesivo de alcohol y otras drogas.

- d. Medicamentos: antihipertensivos, drogas para disminuir el colesterol, diuréticos, hipoglucemiantes y antiepilépticos. Y dentro de los psicofármacos, principalmente los antidepressivos (inhibidores de la recaptación de serotonina y tricíclicos), ansiolíticos.

2. **Disfunción sexual eréctil relacionada con la psicopatología:**

en estos casos se considera que hay una inhibición del mecanismo de la erección, a nivel central o periférico, sin que haya alteraciones físicas. Para la evaluación de la psicogénesis es importante saber que durante el sueño REM es habitual que se produzcan erecciones. Si la persona con disfunción sexual eréctil, presenta erecciones durante el sueño, es improbable que haya una causa orgánica que no le permita el buen funcionamiento durante la vigilia. Además de la presencia de erecciones matutinas, otras características que hacen suponer que la disfunción es de causa psicógena son: un comienzo repentino que puede ser relacionado con algún evento personal; el tener erecciones al masturbarse o con una pareja sexual distinta a la habitual; y la inexistencia de alguna patología médica que sea conocida productora de trastornos de la erección. Dentro de las situaciones de tipo psicológicas que pueden producir alteraciones en la erección podemos pensar en: conflictos neuróticos, ansiedad por el desempeño sexual, inseguridad en sí mismo, tensiones y angustias situacionales. Además, los trastornos de ansiedad y la depresión pueden tener entre sus síntomas este trastorno.

3. **Mixta:** no hay que olvidar que muchas veces las causas orgánicas

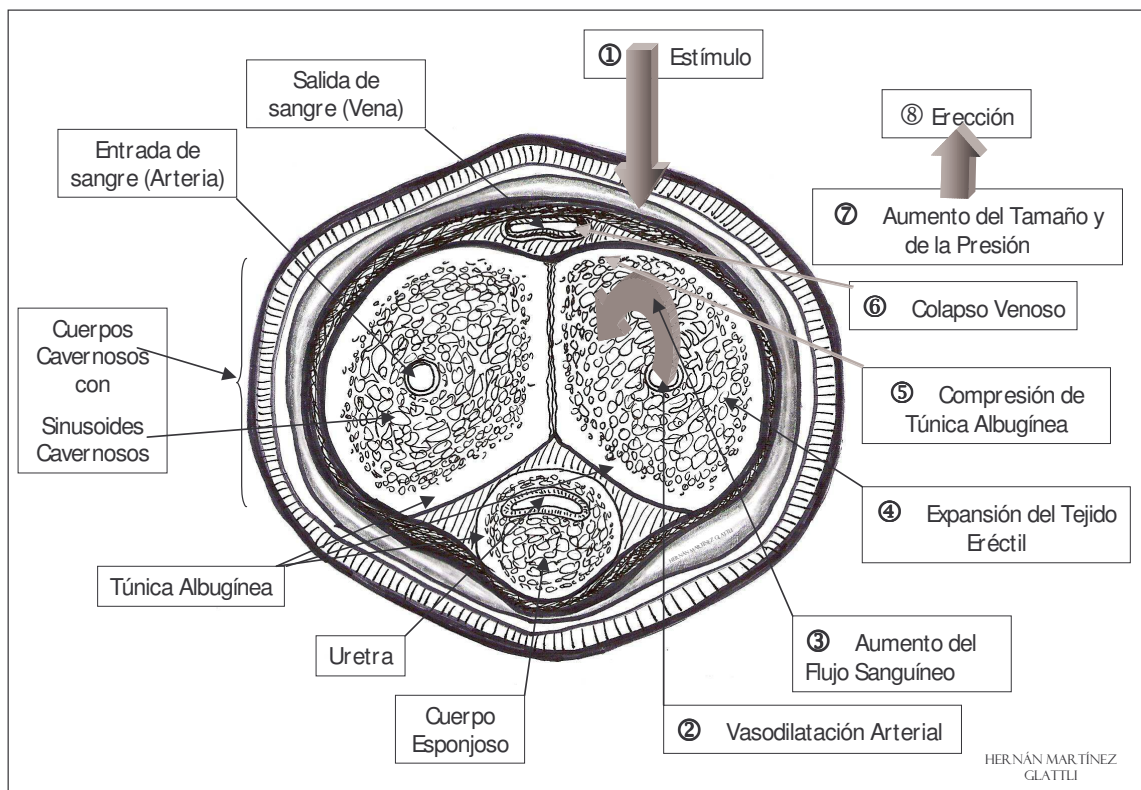
no llegan a ser por sí solas productoras de la falta de erección pero que pueden provocarla si se agregan factores psicológicos co-causales.

Mecanismo de la erección

La erección es un proceso que depende de factores del sistema nervioso, del endotelio vascular, de hormonas y de la función psíquica. Estos componentes producirán un cambio hemodinámico que origina la erección.

Para entender este mecanismo vamos a tener que repasar breves nociones de anatomía del pene y de fisiología de la

órgano. La sangre se aloja en el tejido eréctil del pene, y hace que en este se produzca la erección. ¿Cómo es el mecanismo? La sangre que llega al pene va a terminar en pequeños capilares que se abren directamente en los espacios que tienen los cuerpos cavernosos, llamados sinusoides cavernosos (algo similar sucede en el cuerpo esponjoso). Estos cuerpos cavernosos, y el cuerpo esponjoso, están constituidos por tejido eréctil. Cuando no hay excitación sexual, el tono simpático mantiene a los vasos arteriales en vasoconstricción, con lo cual impide que aumente el flujo sanguíneo. Esto hace que se mantenga



ESQUEMA DE UN CORTE FRONTAL DEL PENE, REPRESENTANDO LAS ESTRUCTURAS NECESARIAS PARA EXPLICAR EL MECANISMO VASCULAR DE LA ERECCIÓN

erección.

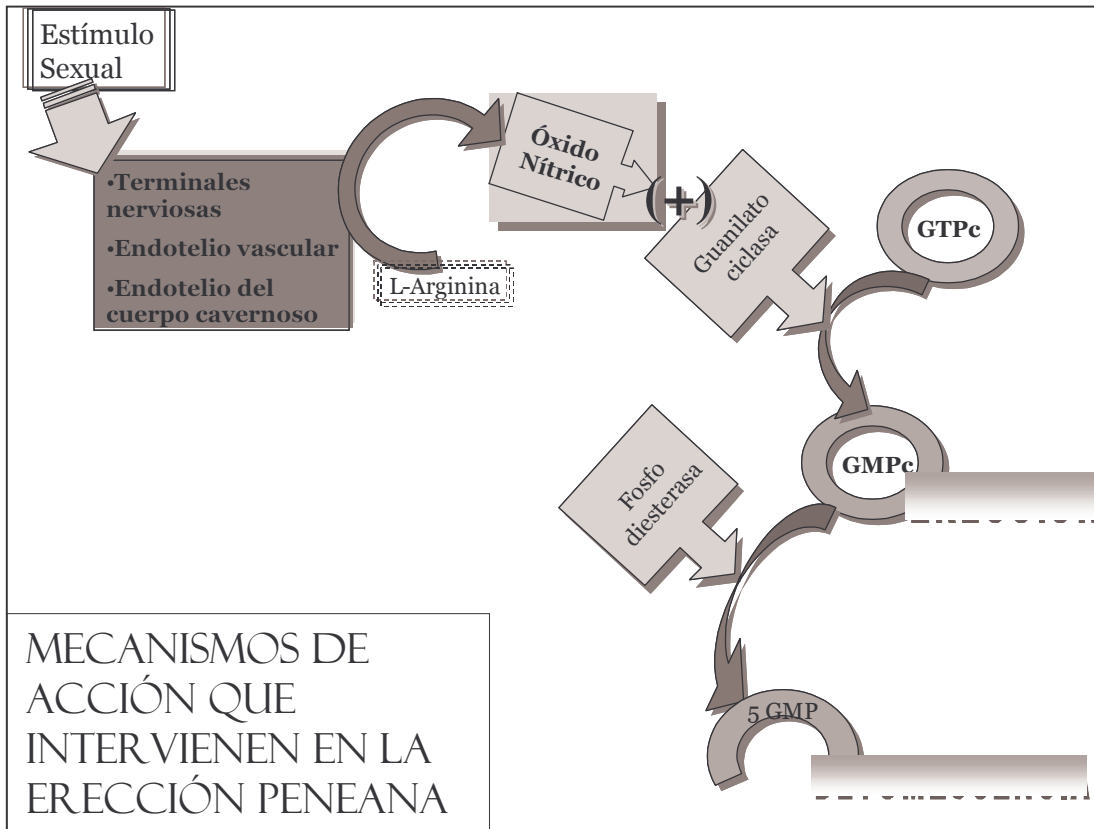
La erección se produce cuando en el pene flácido aumenta el aflujo sanguíneo arterial (entrada de sangre al pene) y disminuye el retorno venoso (la salida de la sangre desde el pene). Esto produce que aumente cerca de 7 veces el volumen de sangre que contiene este

la flaccidez peneana. Cuando el sistema se activa por un estímulo físico directo (reflejo parasimpático sacro) o por un estímulo psíquico (deseo, estímulo visual, etc.) se incrementa el tono parasimpático, que produce vasodilatación arterial, lo que causa un aumento del flujo sanguíneo hacia el

tejido eréctil del pene. En este tejido se llenan de sangre los espacios lacunares, se expande y empuja una membrana (túnica albugínea) que lo rodea. Este proceso aplasta y colapsa al sistema venoso que evacúa la sangre del pene (mecanismo veno-oclusivo). La sangre no sale de los cuerpos eréctiles y se incrementa su tamaño y su presión, con lo que se logra la erección.

Este mecanismo vascular es operado a partir de la aparición del estímulo sexual (psíquico o físico) que va a activar las terminales nerviosas del sistema nervioso autónomo, al endotelio de las

cíclico (guanidil monofosfato cíclico). Al aumentar el GMP cíclico se produce la relajación del músculo liso cavernoso (que es el efector final del proceso de la erección) y se produce la tumescencia del pene. Este mecanismo termina cuando otra enzima, la **fosfodiesterasa 5** toma al GMP cíclico y lo transforma en **5 GMP**. Esto hace que disminuya el GMP cíclico y que se interrumpa la erección. Este segundo paso sucede cuando finaliza el estímulo sexual o cuando se produce la eyaculación; es un momento en donde aumenta el tono simpático



MECANISMOS DE ACCIÓN QUE INTERVIENEN EN LA ERECCIÓN PENEANA

arterias que irrigan a los cuerpos cavernosos (se dilatan), y al músculo liso de los cuerpos cavernosos donde va a aumentar la síntesis de óxido nítrico (ON). Este activará a la enzima **guanilato ciclasa** que va a transformar al **GTP** (guanidil trifosfato) en **GMP**

(aumento de la noradrenalina), se contrae el músculo liso arteriolar y disminuye el flujo sanguíneo con lo cual hay detumescencia peneana. La base fisiopatológica de la disfunción sexual eréctil psicógena (estrés, preocupaciones, ansiedad, etc.) estaría relacionada con el aumento de

adrenalina en la sangre, lo cual no permitiría la relajación total del músculo liso del cuerpo cavernoso y así no se podría lograr o mantener la erección.

Mecanismo implicados en la disfunción sexual relacionados con los fármacos:

- 1) **Incremento de la actividad serotoninérgica (5-HT):**
 - a) Al producirse la estimulación del receptor 5-HT₂ por la serotonina, se inhibe el deseo sexual, la eyaculación y el orgasmo
 - b) Los fármacos con función de antagonistas 5-HT₂, producen escasa o nula disfunción sexual (trazodona, mirtazapina, mianserina) y, además, se utiliza a la trazodona y a la nefazodona para revertir la anorgasmia causada por los IRSS.
- 2) **Modulación de la actividad de la noradrenalina (NA):**
 - a) Los agonistas alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos pueden producir disfunción erectil.
 - b) Los antagonistas alfa 2 presinápticos provocan una vasodilatación por bloqueo de la función constrictora de la noradrenalina, por lo cual facilitan la erección. Como un ejemplo nombramos a la yohimbina que mejora la potencia sexual en el hombre. Por su parte, el antidepresivo trazodona, también antagonista alfa 2 adrenérgico presináptico, puede llegar a provocar priapismo.
 - c) Los agonistas beta adrenérgicos facilitan la erección, pero los beta-bloqueantes provocan disfunción sexual.
- 3) **Modulación de la actividad de la acetilcolina:**
 - a) Al aumentar la acetilcolina se aumenta el tono parasimpático. Al disminuir el tono simpático (adrenérgico), se produce una relajación de los vasos y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. Además produce un aumento del óxido nítrico en el endotelio vascular, lo que lleva a la vasodilatación.
 - b) Los agonistas colinérgicos favorecen el llenado de los cuerpos cavernosos, con lo cual mejoran la erección (neostigmina, betanecol).
 - c) Por su parte los efectos anticolinérgicos dificultan la erección (antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos típicos).
 - d) También estimula la lubricación vaginal en la mujer.
- 4) **Actividad dopaminérgica:**
 - a) A nivel del sistema nervioso central (mesolímbico), activan la actividad sexual.
 - b) Todos los agonistas dopaminérgicos intensifican el deseo sexual (L-Dopa, anfetaminas y el antidepresivo bupropion)
 - c) Los antagonistas DA, como por ejemplo los antipsicóticos, producen una caída del deseo sexual.
- 5) **Inhibición del óxido nítrico:**
 - a) El óxido nítrico facilita la erección.
 - b) Se sabe que algunos antidepresivos de tipo IRSS disminuyen la acción del óxido nítrico.
 - c) Hay fármacos que aumentan el óxido nítrico: las anfetaminas, el antidepresivo bupropion y el sildenafil.

Psicofármacos que pueden provocar disfunción sexual:

1) **Antidepresivos:**

- a) Tricíclicos: la clorimipramina puede reducir la libido sexual y producir trastornos en la erección. La imipramina, la amitriptilina y la maprotilina también alteran la erección. También es frecuente que produzcan alteraciones del orgasmo, en ambos sexos. Por ejemplo se presentan con imipramina, clorimipramina y nortriptilina.
- b) IRSS (inhibidores de la recaptación de serotonina): el citalopram, la paroxetina, la sertralina y la fluvoxamina pueden reducir la libido sexual y producir trastornos en la erección. Es probable que la Fluoxetina sea el que menos trastorno produzca en la erección (aún así, es del orden del 5 al 8% de los pacientes). También es frecuente que provoquen retardo en la eyaculación y hasta anorgasmia.
- c) IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa): la tranilcipromina puede provocar trastornos de la erección.

2) **Antipsicóticos**

- a) Típicos (Neurolépticos): La tioridazina es el que más disfunciones sexuales provoca. Recordar que si se dan fármacos anticolinérgicos para el extrapiramidalismo por neurolépticos, estos aumentan la posibilidad de disfunción sexual eréctil. La flufenazina, la trifluoperazina y la clorpromazina pueden llevar a la anorgasmia.
- b) Atípicos: no es habitual que provoquen disfunción sexual, pero la risperidona si puede retrasar o inhibir la eyaculación.

- 3) **Benzodiazepinas:** con el diazepam y con el alprazolam en algunos casos se vio que podían producir anorgasmia.

Tratamiento de la disfunción sexual eréctil:

En este escrito vamos a poner énfasis en el tratamiento farmacológico, pero no hay que olvidar que en todos los casos debe realizarse tratamiento psicológico en terapia individual y con la pareja.

Uno de los blancos fundamentales enfocados en el tratamiento de la disfunción sexual eréctil es la posibilidad de relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos.

Inyecciones intracavernosas.

Dentro de los tratamientos se encuentran las inyecciones intracavernosas de alguna droga que lleve a la relajación del músculo liso. Se inyectan directamente en el cuerpo cavernoso (con agujas ultrafinas) y en aproximadamente 10 minutos se produce la erección. Esta dura entre 30 y 60 minutos.

Las drogas que se utilizan son

- 1) Papaverina, que relaja el músculo liso directamente;
- 2) Fentolamina, que es un alfa bloqueante;
- 3) Prostaglandina E1 que actúa activando la enzima adenilciclase que estimula la producción de adenosilmonofosfato cíclico (AMPc) segundo mensajero que también produce un efecto de relajación del músculo liso.
- 4) Yohimbina, que es un antagonista de los receptores alfa 2 presinápticos adrenérgicos, que produce vasodilatación

Las reacciones adversas mas frecuentes son: lesiones de los tejidos, nódulos y cicatrices fibrosas, priapismo (erección prolongada y dolorosa).

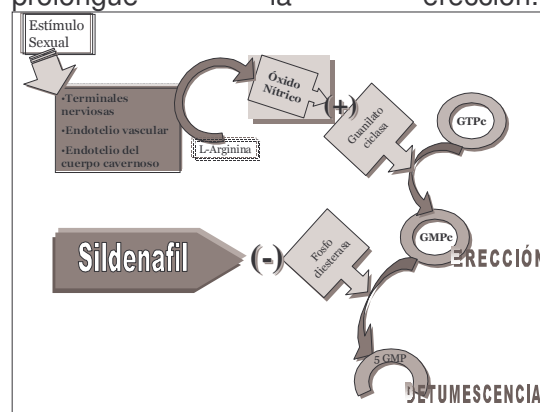
Estos tratamientos suelen ser difíciles de mantener y la mitad de los pacientes lo abandona antes del primer año.

Tratamiento por vía oral

Sildenafil

Como vimos en el mecanismo de la erección, cuando se produce una situación de excitación sexual, se activan terminales nerviosos en el endotelio

vascular de las arterias que llegan al cuerpo cavernoso y en el endotelio del cuerpo cavernoso, y a partir de la L-arginina se sintetiza óxido nítrico. Esta sustancia va a estimular a la enzima guanilato ciclasa para que de GTPc forme GMPc que va a relajar el músculo de los cuerpos cavernosos y se va a producir la erección con su llenado de sangre. Cuando la enzima fosfodiesterasa 5 degrada al GMPc (que se transforma en 5 GMP) y este disminuye su concentración, se produce la interrupción de la erección. El sildenafil actúa inhibiendo a la enzima fosfodiesterasa 5, lo que lleva a que el GMPc permanezca mucho más tiempo en su lugar de acción y permita o prolongue la erección.



Entonces, su mecanismo de acción es la **inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 5**. Comienza a actuar entre los 30 y los 50 minutos después de tomarlo, por lo que es aconsejable tomarlo una hora antes de la relación sexual. Se recomienda comenzar con una dosis de 25 mg. y se puede aumentar hasta 100 mg. Es necesario tener un estímulo sexual porque se necesita la formación de GMPc.