

Rehabilitación endotelial

– otro objetivo terapéutico en la disfunción eréctil –

Dr. Santiago Cedrés

Médico especialista en Sexología Clínica
Ex Prof. Adj. Medicina Interna.
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Sexología.



Resumen: La pared endotelial ha pasado en los últimos años de ser una simple barrera física constituida por una monocapa de células que separaba la sangre de la pared vascular a ser casi un “órgano endócrino”, donde se producen, activan o actúan numerosas sustancias.

El endotelio juega un rol crucial en la vasodilatación y los eventos hemodinámicos que ocurren durante la función eréctil. Se ha descrito un estrecho vínculo entre los factores de riesgo vascular, el deterioro de la función endotelial y la ocurrencia de disfunción eréctil. También es reconocido ampliamente que la disfunción eréctil es expresión temprana de un desorden vascular más generalizado, lo que le asigna un rol predictor de eventos vasculares mayores.

El correcto abordaje terapéutico debe necesariamente contemplar la rehabilitación de la función endotelial como causa de las dificultades de la erección.

Palabras clave: Endotelio, disfunción endotelial, disfunción eréctil.

Abstract: The endothelial wall has moved in recent years from a simple physical barrier consisting of a single layer of cells separating the blood vessel wall to be almost a “endocrine organ,” where they occur; activate or operate numerous substances.

The endothelium plays a crucial role in vasodilation and hemodynamic events that occur during the erectile function. Close link between vascular risk factors, the deterioration of endothelial function and the occurrence of erectile dysfunction has been described. It is also widely recognized that erectile dysfunction is an early expression of a more generalized vascular disorder, which has been assigned a role predictor of major vascular events.

The correct therapeutic approach must necessarily consider the rehabilitation of endothelial function as the cause for erection difficulties.

Key words: Endothelium, endothelial dysfunction, erectile dysfunction.

Introducción

La Disfunción sexual eréctil (DE) ha acompañado al hombre a través de todos los tiempos. En las diferentes concepciones, las causas han pasado de ser un castigo divino, luego motivos exclusivamente psicoemocionales, hasta llegar en nuestros días donde abunda la literatura que la interpreta como un **alerta vascular**, un síntoma de afecciones vasculares profundas que precede en mucho tiempo a las otras manifestaciones clínicas.

Lo que ha motivado el avance en la terapéutica ha sido el conocimiento exhaustivo de los procesos celulares subyacentes. El desarrollo de la *endotelología* como rama de la ciencia, ha aportado una visión nueva y productiva al manejo de la DE de causa predominantemente orgánica.

La DE debe ser considerada como la punta de un gran iceberg. En la base se esconden comorbilidades que

E-mail: santiagocedres@yahoo.com

determinan no solo la duración sino la calidad de vida. Debemos entender la DE como un síntoma de una condición sistémica y no como una entidad nosológica aislada. Esto es la mejor forma de enfrentar la endotelopatía del hombre con disfunción eréctil.

Conocer el endotelio y su fisiopatología (*stress oxidativo, neuropatía y miopatía del músculo liso*) es básico para entender la magnitud de la importancia de la DE como marcador de daño vascular sistémico.

El endotelio y su función han entrado plenamente en la práctica clínica; y el control de la función endotelial está emergiendo como la llave de terapias de rehabilitación médico sexológicas para el tratamiento sintomático de la erección junto con el propósito de retrasar el desarrollo de la arteriosclerosis y sus complicaciones clínicas.

El tejido eréctil se organiza como una red de interconexión de espacios sinusoidales cavernosos alineados con el endotelio vascular y separados por trabécula, compuesta de haces de células musculares lisas, numerosos nervios

autónomos, y una matriz extracelular formada por colágeno, elastina y fibroblastos.

El proceso de la erección es un fenómeno que particularmente requiere integridad neuronal, tejido cavernoso viable y células endoteliales funcionales. Todos estos componentes celulares tienen funciones específicas y esenciales en la erección normal mediante el control de la producción y liberación de transmisores, que son mediadores de la cascada de eventos que provocan la erección peneana.

Lo más característico de la disfunción endotelial es la disminución de la respuesta a los mediadores vasodilatadores o el aumento de la sensibilidad a las moléculas vasoconstrictoras que afectan a la función reguladora normal del endotelio vascular periférico, incluyendo los cuerpos cavernosos, el sistema arterial y venoso. La traducción clínica más temprana de este proceso es la disfunción sexual eréctil.

Disfunción endotelial

El endotelio es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células de la pared vascular, ejerciendo un rol fundamental como sensor y transmisor de señales.

Actualmente se considera a la disfunción endotelial como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y también de la arteriosclerosis.

Se define la **disfunción endotelial** como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial. Esta situación predispone a vasoconstricción, inflamación y aumento de la permeabilidad vascular. Por estos mecanismos es que facilita el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis⁽¹⁾.

En las últimas décadas se ha demostrado que factores de riesgo para la disfunción sexual eréctil bien conocidos (*el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.*) y otros factores emergentes (*radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.*) producen disfunción endotelial⁽¹⁾.

La monocapa de células endoteliales que tapiza las paredes vasculares controla la comunicación entre la sangre y los vasos. Las células endoteliales son capaces de identificar cambios de tipo físico (*estrés mecánico por el flujo sanguíneo, la presión arterial o la distensión de la pared*), como de tipo químico (*por la liberación de sustancias de las células sanguíneas o de los tejidos*). La regulación de la homeostasis es realizada gracias a la capacidad de adaptarse funcionalmente a estos estímulos. Para esto, liberan múltiples sustancias activas.

La disfunción endotelial se produce por el desequilibrio en la biodisponibilidad de estas sustancias que predispone a la agregación plaquetaria, la trombosis, la inflamación, la vasoconstricción, lo que produce un incremento de la permeabilidad vascular⁽¹⁾.

Permeabilidad endotelial y LDL.

El aumento de la permeabilidad endotelial influenciado por la presencia de las LDL ha sido observado *in vitro*⁽²⁾, *ex vivo*⁽³⁾ e *in vivo*⁽⁴⁾.

Para reforzar esto, ponemos en evidencia que hasta hoy la única forma de inducir lesiones ateroscleróticas en animales de experimentación, similares a las encontradas en las arterias humanas, es mediante la administración de dietas ricas en colesterol y grasa saturada. Este tipo de dietas aumentan los niveles de LDL circulante y produce la acumulación de éstos a nivel subendotelial en zonas donde la permeabilidad se halla aumentada.

Disfunción endotelial e inflamación.

La arteriosclerosis es un estado inflamatorio crónico.

El endotelio de animales de experimentación, en el que se induce el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, secreta citocinas (interleucina-1), factores quimioatrayentes, factores de crecimiento y proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión de los leucocitos circulantes^(5, 6).

El endotelio y el óxido nítrico

Desde su descubrimiento^(7,8), el óxido nítrico (NO) se considera una de las moléculas más importantes sintetizadas por el endotelio, tiene la mayoría de las funciones ateroprotectoras: vasodilata, es antiagregante plaquetario, antioxidante e inhibidor de la adhesión de monocitos. Es así que alterando la producción de NO, los factores de riesgo para la aterosclerosis afectan profundamente la homeostasis vascular y potencian la formación y crecimiento de lesiones de aterosclerosis.

La dilatación dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial. Se observa tanto en pacientes con hipercolesterolemia como en aquellos con valores elevados de Lipoproteína a, de homocisteína en orina o de glucosa en sangre^(9, 10). La disminución en la biodisponibilidad del NO producida por el aumento de colesterol, se manifiesta como alteración de la dilatación dependiente del endotelio⁽¹¹⁾.

Las LDL afectan la producción de NO por diferentes mecanismos:

- aumentando la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, que regula la producción de NO unida a caveolina-1, y por tanto insensible a la regulación por calcio-calmodulina⁽¹²⁾,
- incrementando la degradación del NO⁽¹³⁾,
- aumentando la inhibición competitiva de la formación de NO por ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), es un inhibidor endógeno que está elevado en pacientes hipercolesterolémicos⁽¹⁴⁾.

Cuando se logra disminuir los valores plasmáticos de LDL mediante la dieta o fármacos hipolipemiantes, se ha comprobado una mejora de la función endotelial⁽¹³⁾.

El endotelio y la homeostasis

El endotelio normofuncionante tiene un predominio de actividad antitrombótica y anticoagulante, y el disfuncional presenta un estado *protrombótico*.

El NO actúa sinérgicamente con la prostaciclina como antiagregante plaquetario⁽⁸⁾. El NO inhibe la adhesión, la activación, la secreción y la agregación plaquetaria.

El endotelio aporta importantes elementos de los sistemas de coagulación, trombosis y fibrinólisis del organismo. Además de NO y prostaciclina, las células endoteliales producen trombosmodulina, moléculas con actividad heparina-like y ADPasa, que hidroliza el ADP (agregante plaquetario). También secreta agentes protrombóticos como el PAF, moléculas de adhesión para las plaquetas (como vWF, fibronectina y trombospondina) y factores de coagulación (como el factor V) y, en respuesta a distintos factores fisiopatológicos expresa factor tisular⁽¹⁵⁾.

El endotelio también regula la *fibrinólisis*, ya que produce activador tisular del plasminógeno (t-PA), urocinasa e inhibidor-1 del t-PA. La biosíntesis de estas moléculas es alterada por las VLDL⁽¹⁶⁾, que ejercen su acción a través de un elemento de respuesta a VLDL presente en el promotor del gen que codifica para el PAI-1⁽¹⁷⁾.

Apoptosis celular en la Disfunción Endotelial

Se define apoptosis como la muerte celular programada por las propias células, con el fin de autocontrolar su desarrollo y crecimiento⁽¹⁵⁾.

Normalmente, las células del endotelio en su monocapa tienen un índice de recambio muy bajo, pero el mismo aumenta notablemente en las topografías más predispuestas a las placas de ateroma, donde también hay un mayor número de células en proceso de apoptosis. Es por esto que se observó la estrecha relación entre la disfunción endotelial y la apoptosis celular. De hecho, factores proaterogénicos, como las LDLox, las citocinas inflamatorias, la angiotensina II y las especies reactivas de oxígeno, inducen apoptosis endotelial⁽¹⁵⁾.

Los valores circulantes de LDL condicionan la capacidad de respuesta del endotelio a otros estímulos proaterogénicos vinculados con los factores de riesgo. Por el contrario, factores ateroprotectores como el NO, los antioxidantes o los estrógenos inhiben este proceso.

Genética y endotelio

Existe una profunda alteración de la expresión de algunos genes con la disfunción endotelial, situación en la que inducen genes que en condiciones normales estarían inhibidos. En los últimos años se han acumulado evidencias que subrayan la relevancia del gen NF- κ B como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial⁽¹⁶⁾.

Factores de riesgo vascular: impedimentos para la función endotelial y eréctil

Los factores de riesgo vascular provocan alteraciones endoteliales de los cuerpos cavernosos, mayormente inducidas por mecanismos en estudio, incluyendo estrés oxidativo y alteraciones de las funciones del óxido nítrico, que resulta en empeoramiento de la relajación vascular endotelio-dependiente, lo que se traduce clínicamente en Disfunción Eréctil. Se describe a continuación la influencia de cada factor de riesgo vascular sobre la función endotelial.

Hipertensión arterial

La disfunción endotelial en la hipertensión puede contribuir al incremento de la resistencia vascular periférica (*en arterias pequeñas como las pudendas que irrigan los cuerpos cavernosos peneanos*) o a complicaciones vasculares de la enfermedad (*en arterias de mayor o mediano tamaño*).

En muchos modelos de hipertensión, la presión sanguínea elevada está asociada con una reducción en la relajación endotelio-dependiente.

Resistencia a la insulina y Diabetes

La diabetes tipo 2 es una de las mayores causas de Hipogonadismo de inicio tardío y de disfunción eréctil debido a un proceso acelerado de aterosclerosis. Su impacto en el mundo está llegando a proporciones pandémicas⁽¹⁷⁾. Cerca del 80% de casos de diabetes tipo 2 presenta resistencia a la insulina, y ésta se asocia con la disfunción endotelial y la disfunción eréctil. La inflamación subclínica parece ser la causa de disfunción endotelial en la resistencia a la insulina⁽¹⁸⁾. Además, se ha demostrado que, en el músculo esquelético, una actividad defectuosa de la enzima que sintetiza al NO desempeña un importante papel en la resistencia a la insulina de la diabetes tipo 2⁽¹⁹⁾.

En las células endoteliales, se demostró que la insulina estimula la formación de NO, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de NO^(20, 21, 22).

Araña Rossainz M de J, Ojeda MO, Acosta JR, publican en el 2011 que la disfunción eréctil en pacientes con DM2 sin enfermedad coronaria sintomática se asocia con la disfunción endotelial sistémica y una respuesta inflamatoria de bajo grado.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DE, contribuyendo a la degeneración del lecho vascular del pene.

Distintos estudios demostraron que la hipercolesterolemia causa una reducción en la reactividad vascular normal de los cuerpos cavernosos peneanos, sobre todo por la disminución de la actividad local del NO y la biodisponibilidad del mismo. Las lipoproteínas de baja densidad

(LDL) también se han implicado en la disfunción eréctil. Su presencia es causante de alteraciones en la relajación y vasodilatación de los cuerpos cavernosos.

Síndrome Metabólico

El Síndrome Metabólico es una condición altamente prevalente en los países industrializados que se manifiestan por la combinación colectiva de varios factores de riesgo de la enfermedad cerebro vascular y de la disfunción eréctil.

Los estudios clínicos tienen establecida una asociación entre el síndrome metabólico y la disfunción eréctil, estando ambas condiciones vinculadas por la disfunción endotelial.

La DE aumenta significativamente con la presencia de factores de riesgo concomitantes en el mismo paciente. De hecho, la acumulación de varios factores de riesgo, definidos como perjudiciales sobre la función endotelial del pene, puede contribuir de forma sinérgica con la gravedad de la degeneración vascular cavernosa peneana.

Envejecimiento

Se ha establecido que el aumento de la prevalencia de DE acorde al incremento de la edad es debido a alteraciones estructurales vasculares peneanas. La mayor disfunción endotelial en el anciano es motivada por alteraciones de la biodisponibilidad de NO, aumento del estrés oxidativo que altera la expresión de factores de crecimiento vascular y aumento de la actividad de la enzima RhoA / Rho-quinasa. La asociación entre el estrés oxidativo y la disfunción eréctil relacionada con la edad se estableció por la observación experimental de que el endotelio cavernoso envejecido produce altos niveles de O₂.

En consecuencia, la transferencia de genes intracavernosos en la edad madura reduce el O₂ y aumenta la fosforilación de su sitio regulador negativo. A esto se agrega la fisiología del NO que puede ser afectada por un aumento de liberación/actividad de Rhokinase en el pene del paciente añoso, un hecho corroborado por la mejora de la función eréctil a través de la inhibición de la vía de RhoA/Rho-quinasa. Además de los mecanismos descritos que vinculan la disfunción endotelial con la edad, se debe tener en cuenta que la mayor prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo vascular en esta etapa de la vida exacerban la relación entre disfunción endotelial peneana con la edad.

Tabaquismo

El NO producido por la sintetasa de NO endotelial es central en la regulación del tono vascular. El tabaquismo se asocia con reducción del nitrato (un producto final del metabolismo del NO) y de la vitamina C en plasma. La biodisponibilidad del NO puede descender por menor producción debido a alteraciones en el endotelio o por mayor consumo por especies reactivas de oxígeno (ROS), esencialmente superóxido. El tabaco induce apoptosis de las células endoteliales e induce la expresión del gen

CD11b en monocitos de sangre periférica, ligando para la molécula de adhesión intercelular-1. El fenómeno se asocia con mayor adherencia de los leucocitos a las células endoteliales, efecto que se atenúa in vivo con la administración de vitamina C.

Los fumadores activos (aún después de 24 horas de abstinencia) tienen mayor concentración de factor tisular y el tabaquismo también altera los mecanismos normales de anticoagulación. La exposición de células endoteliales al tabaco se asocia con menor producción de prostaciclina. Varias investigaciones mostraron una asociación entre el tabaquismo y la disfunción endotelial. Lo mismo ocurre en sujetos expuestos pasivamente al humo del cigarrillo. En fumadores crónicos, el trastorno mejora con la administración de vitamina C pero el beneficio no es sostenido.

Se estimó que los no fumadores expuestos a tabaquismo ambiental tienen un riesgo entre 25% y 30% más alto de mortalidad y morbilidad cardiovascular. La dilatación del endotelio mediada por el flujo está alterada en fumadores pasivos. La exposición de pacientes no fumadores al humo del cigarrillo durante 1.5 horas se asocia con reducción importante de los niveles de ácido ascórbico y de la capacidad total antioxidante.

Implicancias clínicas

La evidencia experimental y clínica sugiere que *la disfunción endotelial es el mayor determinante para el desarrollo y la progresión de disfunción sexual eréctil de causa vascular*. Se debe tener en cuenta a la hora de diseñar un tratamiento a estos pacientes, que también esté orientado a incrementar o preservar la función endotelial. Es así que asistiremos a las causas de la disfunción y no solo tratar sintomáticamente a la misma.

La buena erección pone en evidencia la indemnidad de la función endotelial en todo su espectro.

La prevención o la corrección de la disfunción endotelial en la disfunción eréctil de causa vascular, con agentes dirigidos hacia el endotelio, tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 diarios, mejoran la evolución clínica de estos pacientes.

Mecanismos de la erección peneana: la vasodilatación y el rol de la AT II

Mucho de la regulación hemostática del tono vascular, está gobernado por el balance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Creciente evidencia, indica que las sustancias vasoconstrictoras (*angiotensina II*) promueven el crecimiento de las células musculares vasculares, mientras que los vasodilatadores (*NO endotelial*) inhibe el crecimiento de las células musculares de los vasos.

Independientemente del sistema circulante renina-angiotensina de la pared de los vasos, existe un sistema parácrino vascular de angiotensina que puede generar angiotensina II localmente dentro del endotelio de los cuerpos cavernosos peneanos. Estudios experimentales

han demostrado que el bloqueo de la angiotensina II efectivamente revierte los cambios en la estructura vascular asociados con la hipertensión.

La enzima convertidora de angiotensina está estratégicamente posicionada para influir la actividad de por lo menos tres sistemas vasoactivos: el NO, la angiotensina II y la bradiquinina. Acorde a esto, los efectos variados del bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en la función y en la estructura vascular peneana pueden estar mediados en parte por algunos o varios de estos factores. Para confirmar que el grado de afección vascular está caracterizado por un desbalance entre el aumento relativo en la síntesis de angiotensina II y el déficit relativo de la bioactividad del NO, está postulado que la inhibición de la ACE puede restaurar efectivamente el balance homeostático apropiado entre estos sistemas vasoactivos, y así mejorar el mecanismo hidráulico de la erección.

Dado que la aterosclerosis es una importante complicación vascular de la disfunción endotelial por la hipertensión esencial, uno podría especular que la terapia antihipertensiva crónica con inhibición ACE puede resultar en la reducción de la enfermedad aterosclerótica en pacientes hipertensos por virtud de sus efectos benéficos sobre la disfunción endotelial de la vasculatura.

Niveles de alteración endotelial

Se describen tres niveles cronológicos de la disfunción endotelial:

- 1) La *activación endotelial*, donde el endotelio mantiene la homeostasis de las múltiples funciones que regula.
- 2) La *disfunción endotelial leve*, donde las comorbilidades definidas como factores de riesgo alteran la regulación del endotelio y se producen moléculas de adhesión y proinflamatorias, asociada a elevadas citoquinas. Este estadio es fundamental que sea detectado por una medicina preventiva, ya que es potencialmente reversible con fármacos protectores del endotelio. En este momento es que se hace clínicamente evidente la DE, aunque todavía no hay sintomatología de alteración vascular coronaria o en arterias de mayor calibre.
- 3) Finalmente, la fase de *disfunción endotelial avanzada*, con alteraciones profundas anatómicas y funcionales, que favorecen mecanismos inflamatorios y protrombóticos. Se debe tener en cuenta que al tratarse de una etapa más avanzada, la respuesta terapéutica no siempre es efectiva.

Disfunción eréctil y endotelio

La etiología más frecuente de la DE⁽²⁴⁾ es la *vasculogénica*⁽²⁵⁻²⁶⁾. Es por eso que debido a la disfunción endotelial, los varones con las comorbilidades que hemos analizado tienen un riesgo de padecer DE significativamente más alto⁽²⁷⁾. Este riesgo aumenta con el número de

factores de riesgo cardiovascular⁽²⁸⁾, los cuales a menudo se encuentran presentes como componentes del síndrome metabólico⁽²⁹⁻³⁰⁾.

El endotelio peneano modula el tono vascular y el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos en respuesta a hormonas, estímulos neurológicos, y mecánicos. Además de estos cambios hemodinámicos, hemos relatado el rol de los factores liberados que afectan la vasoconstricción y relajación del músculo liso vascular subyacente.

Cuando se produce la disfunción endotelial, disminuye la respuesta a los mediadores de la vasodilatación y aumenta también la sensibilidad a los vasoconstrictores.

El término disfunción endotelial implica una disminución de la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso dependiente del endotelio, por disminución de la actividad del óxido nítrico en el árbol vascular.

Relación biológica entre la disfunción eréctil y los factores de riesgo cardiovascular

La fisiología de la erección peneana depende de la vasodilatación de las arterias de los cuerpos y senos cavernosos que aumenta la perfusión peneana, y logra el aumento de la presión en los mismos⁽³¹⁾. Estas acciones están mediadas por la activación de la ruta dilatadora del NO-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)⁽³²⁾.

Hay dos fuentes de NO peneano: los nervios adrenérgicos y no colinérgicos, y el endotelio de las arterias del pene y los senos cavernosos⁽³³⁻³⁴⁾. El NO se difunde hacia las células musculares lisas, aumentando la formación de GMPc, que actúa como segundo mensajero⁽³³⁻³⁵⁾. El GMPc acumulado, es procesado y degradado por la fosfodiesterasa (PDE)⁽³⁶⁻³⁷⁾, siendo la PDE5 la isoforma predominante de esta enzima en el cuerpo cavernoso⁽³¹⁻³⁷⁾.

Los inhibidores farmacológicos de la PDE5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafil) pueden reducir esta destrucción de GMPc para lograr e incrementar la erección del pene.

La misma ruta del NO-GMPc, que determina la función eréctil fue descubierta previamente como un dilatador clave derivado del endotelio de las arterias en la vascularización sistémica, coronaria y pulmonar⁽³⁸⁻³⁹⁾.

A pesar de que la aterosclerosis en sus primeras etapas tiende a ser central, preferentemente en la localización de los sitios de estrés hemodinámico anormales, la pérdida del NO derivado del endotelio en el establecimiento de los factores de riesgo es mucho más generalizado y afecta a casi todos los lechos arteriales, incluyendo el suministro de sangre arterial al pene y el endotelio que recubre los senos cavernosos. Es por eso que el endotelio sirve como un “barómetro” útil del riesgo de aterosclerosis⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Cada vez más publicaciones reafirman el concepto de que la disfunción eréctil es también un biomarcador clínico o un “*signo de advertencia*” para los efectos nocivos de los factores de riesgo cardiovascular, que pueden preceder a las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis por varios años. Por ejemplo, el 57% de los hombres sometidos



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales



Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

a by pass de la arteria coronaria y el 64% de los hombres con infarto agudo de miocardio anterior habían presentado DE anteriormente⁽⁴²⁻⁴³⁾.

Se ha definido que la deficiencia en la concentración del NO provoca DE, porque en el proceso de la erección se requiere más del 80% de dilatación de las arterias penianas, lo que lo pone en evidencia con antelación a los otros síntomas clínicos⁽⁴⁵⁾. Los varones portadores de DE tienen evidencia de disfunción endotelial en las arterias sistémicas y una disminución en la ruta del NO-GMPc que está presente antes de que otras pruebas más sofisticadas puedan detectar el proceso de aterosclerosis⁽⁴⁶⁾. Esto manifiesta que tanto la DE como la disfunción endotelial son precursores sensibles de la aterosclerosis y sus complicaciones.

Como lo establecen Bocchio y colaboradores, **la DE es un centinela de la enfermedad vascular sistémica**⁽⁵⁵⁾ y permite predecir el estado de salud vascular y el riesgo a largo plazo^(56, 57, 58). El estudio de Roumeguere y cols. definió que el riesgo de sufrir enfermedad coronaria en pacientes con DE es del 56.6% a los 10 años de diagnosticada la disfunción, contra un 32.6% de los pacientes que no sufren DE⁽⁵⁹⁾.

Disfunción eréctil arteriogénica

La enfermedad aterosclerótica del árbol de las arterias hipogástricas-arterias helicasas cavernosas deteriora la presión de perfusión y el flujo arterial a los espacios sinusoidales, y así aumenta el tiempo máximo para la erección y disminuye la rigidez del pene erecto. Esto clínicamente se manifiesta como dificultades en lograr o en mantener la rigidez necesaria para el coito satisfactorio.

En la mayoría de los pacientes con DE arteriogénica, la alteración de la perfusión del pene es un componente del proceso de aterosclerosis generalizada. Michal et al. encontraron que la incidencia y la edad de inicio de la enfermedad coronaria y DE son paralelas⁽⁴⁷⁾. Los factores comunes de riesgo asociados incluyen hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, traumatismo perineal o pélvico y radioterapia pélvica.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾ Shabsigh

et al. evidenciaron una relación proporcional: a más factores de riesgo vasculares, mayores anomalías vasculares penianas⁽⁵⁰⁾.

En la arteriografía, la enfermedad difusa bilateral de la pudenda interna, de la común del pene y de las arterias cavernosas son hallazgos frecuentes en pacientes con DE y con aterosclerosis. La estenosis focal de las arterias común o cavernosa del pene es más frecuente en pacientes jóvenes que han sufrido trauma pélvico o perineal⁽⁵¹⁾ o que practican ciclismo de larga distancia por periodos largos⁽⁵²⁻⁵³⁾. También la diabetes y la hipercolesterolemia han demostrado que producen alteraciones en la función de relajación mediada por el endotelio en el músculo cavernoso provocando así la DE⁽⁵⁴⁾.

Disfunción endotelial y hormonas sexuales

Existen grandes evidencias sobre las diferencias entre los sexos respecto a la prevalencia y severidad de las enfermedades vasculares, con gran predominio en el varón. Esto ha estimulado el interés científico sobre el rol de las hormonas sexuales en el desarrollo o en la inhibición de las distintas etapas de la aterogénesis.

La disfunción endotelial es un proceso dinámico y de comienzo precoz, que se encuentra presente desde el inicio de la aterosclerosis y la acompaña en su evolución, en las traducciones clínicas y en las complicaciones. Numerosos trabajos, han demostrado el comportamiento diferencial en hombres y mujeres de la función endotelial y también con el empleo de hormonas sexuales, elemento que se ha convertido en marcador de considerable interés en la investigación clínica.

Además de las diferencias entre géneros que hemos definido, también hay una variación en la expresión de receptores de algunas líneas celulares, con distinta respuesta vascular. En los varones que presentan mutaciones en el gen del receptor estrogénico, se evidencia una marcada disfunción endotelial.

Los estrógenos y los andrógenos generan una estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONs), actuando a

través del sistema mediado por sus receptores. Además regulan la síntesis de prostaglandinas y tienen efectos beneficiosos frente a la injuria vascular y la aterosclerosis, favoreciendo la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la apoptosis de las células endoteliales y la migración y proliferación de las células musculares lisas.

Se han definido efectos secundarios hormonales esencialmente en el perfil lipídico, ya que los estrógenos, en dosis fisiológicas, mejoran varios parámetros lipídicos; en tanto los andrógenos en dosis supra fisiológicas, se han asociado a reducción de los niveles de HDL.

En poblaciones sin comorbilidades o factores de riesgo, al estudiar los efectos fisiológicos de las hormonas sexuales, se comprobó que el sexo femenino presentó valores superiores tanto en la vasodilatación mediada por el flujo, como en la independiente del endotelio. Pero se definió que las diferentes respuestas se deberían al tamaño menor de las arterias, y no a un efecto mediado por las hormonas en sí. Esto determina que en mujeres, la función endotelial es marcadamente superior a la de los hombres, disminuyendo después de la menopausia.

Respecto a la edad, se comprobó que la vasodilatación endotelial disminuye con la edad, sucediendo más precozmente en varones que en mujeres. En el hombre comienza a disminuir la función endotelial en la cuarta década, y en mujeres en la quinta, siguiendo la curva hormonal.

La observación del declinar androgénico en los hombres y su asociación con la cantidad de erecciones espontáneas es de larga data. La testosterona (T) tiene un rol central en la salud endotelial, de hecho, el descenso por el proceso de la edad puede afectar la reactividad arterial o la función eréctil. El hipogonadismo se asocia positivamente con la presencia y severidad de aterosclerosis y reducción de T en plasma contribuye a la disfunción endotelial.

Numerosos estudios epidemiológicos e intervencionistas han reportado relaciones controversiales entre la T y la enfermedad cardiovascular. La T se relaciona inversamente con la severidad de la aterosclerosis y tiene efectos beneficiosos en la reactividad vascular. Los varones con enfermedad vascular documentada tienen frecuentemente baja T, y se asocia con disfunción eréctil, independientemente de otros factores de riesgo, lo que sugiere un rol protector de la T endógena en el endotelio peniano.

Bibliografía

- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
- Langeler EG, Snelling-Havinga I, Van Hinsbergh WVM. Passage of low density lipoproteins through monolayers of human arterial endothelial cell: effects of vasoactive substances in an in vitro model. *Arteriosclerosis* 1989;9:550-9.
- Gardner G, Banka CL, Roberts KA, Mullick AE, Rutledge JC. Modified LDL-mediated increases in endothelial layer permeability are attenuated with 17 β -estradiol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;19:854-61.
- Rangaswamy S, Penn MS, Saidel GM, Chisolm GM. Exogenous oxidized low-density lipoprotein injures and alters the barrier function of endothelium in rats in vivo. *Circ Res* 1997;80:37-44.
- Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-31.
- Badimón L, Martínez-González J. Bases moleculares y genéticas de las cardiopatías. En: Bayés de Luna A, López Sendón JL, Attie F, editores. *Cardiología clínica [en prensa]*. Barcelona: Ed. Masson S.A. 2002.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
- Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987;327:237-9.
- Zeier AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
- Casino PR, Crescence MK, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-7.
- Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999;103:897-905.
- Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89:10-8.
- Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine/ADMA: a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
- Grabowski EF, Lam FP. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *Thromb Haemost* 1995;74:123-8.
- Grafe M, Auch-Schweik W, Hertel H, Terbeek D, Steinheider G, Loebe M, et al. Human cardiac microvascular and macrovascular endothelial cells respond differently to oxidatively modified LDL. *Atherosclerosis* 1998;137:87-95.
- Erikson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:20-6.
- Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-2.
- Kashya P, SR, Roman LJ, Lamont J, Masters BS, Bajaj M, Suraamornkul S, et al. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1100-5.
- Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2572-5.
- Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E87-94.
- Fichtlscherer S, Breuer S, Zeier AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the «vulnerable» patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.
- Taddei S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-582.
- Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction: Risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, eds. *Erectile dysfunction*. Plymouth, UK: Health Publications Ltd; 2000:19-51.
- Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 2003;54:153-68.
- Mulhall J, Teloken P, Brock G, Kim E. Obesity, dyslipidaemias and erectile dysfunction. A report of a subcommittee of the Sexual Medicine Society of North America. *J Sex Med* 2006;3:778-86.
- Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:96-103.
- Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13:385-8.

Conclusiones

El vínculo entre disfunción endotelial y DE es francamente estrecho. Varios factores de riesgo vascular están implicados en este nexo, perjudicando primariamente la vasodilatación dependiente del NO, lo que altera la capacidad de respuesta de los cuerpos cavernosos peneanos frente al estímulo del deseo.

Es fundamental reforzar el concepto de que la disfunción endotelial *se manifiesta inicialmente por disfunción eréctil, es por eso que ésta se considera como un signo de alerta temprana para el desarrollo de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.*

La disfunción endotelial es el eslabón inicial de un largo proceso fisiopatológico que si no es controlado eficientemente y a tiempo, conduce inexorablemente a cuadros invalidantes o a poner en riesgo la vida del paciente. A falta de terapéuticas específicas, se impone la necesidad de crear nuevas estrategias de abordaje de la disfunción sexual que incluya indefectiblemente la rehabilitación endotelial en los pacientes con sintomatología de DE de origen vascular.

Mejorar la función endotelial emerge como un blanco terapéutico fundamental en todo paciente con DE, buscando el efecto beneficioso de evitar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

Debe realizarse la evaluación no invasiva de la función endotelial y el diseño de un tratamiento personalizado específico de los síntomas sexuales, pero enfocarse en las posibilidades de rehabilitación endotelial.

Muchas veces, la preocupación por lograr o mantener la potencia eréctil es un gran motivador para mejorar los hábitos de vida, y lograr el abandono del tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso, el control metabólico de las comorbilidades, y así ayudar a proteger a los pacientes del evento vascular con las complicaciones y morbimortalidades que ocasiona.

El diagnóstico y tratamiento de la disfunción endotelial y la disfunción eréctil serán tratados en la segunda parte del presente artículo.

Recibido: 28/09/2015
Aprobado: 16/10/2015

Bibliografía

29. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: Definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4:32-8.
30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
31. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995;75:191-236.
32. Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:11648-11652.
33. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998;81:424-431.
34. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxidelike factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991;88:112-118.
35. Hedlund P, Aszodi A, Pfeifer A, Alm P, Hofmann F, Ahmad M, Fassler R, Andersson KE. Erectile dysfunction in cyclic GMP-dependent kinase I- deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2349- 2354.
36. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-748.
37. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:1-6.
38. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
39. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049-2053.
40. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L-48L.
41. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-642.
42. Morley JE, Korenman SG, Kaiser FE, Mooradian AD, Viosca SP. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men. *Am J Med* 1988;84:445-448.
43. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;86:1210-1213, A5.
44. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-184.
46. Walsh MP. The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanisms of regulation of smooth muscle contraction. *Biochem Cell Biol* 1991;69:771
47. Michal V, V R. Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In: *Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization*. Edited by A. Zorngiotti and G. Rossi. Springfield, IL: Charles C Thomas, pp
48. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *Jama* 1984;251:903.
49. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radio-logy* 1990;174:1043.
50. Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, et al. Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991;38:227.
51. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *J Urol* 1990;144:1147.
52. Andersen KV, Bovim G. Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists. *Acta Neurol Scand* 1997;95:233.
53. Ricchiuti VS, Haas CA, Seftel AD, et al. Pudendal nerve injury associated with avid bicycling. *J Urol* 1999;162:2099.
54. Azadzi KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991;146:238.
55. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, et al. Endothelial Cell Activation in Men With Erectile Dysfunction Without Cardiovascular Risk Factors and Overt Vascular Damage. *J. Urol.* 171: 1601-1604, 2004.
56. Montorsi F, Briganti A, Salonia A. Erectile Dysfunction Prevalence, Time of Onset and Association with Risk Factors in 300 Consecutive Patients With Acute Chest Pain and Angiographically Documented Coronary Artery Disease. *Europ Urol* 44: 360-365, 2003
57. Speel T, van Langen H, Meuleman E. The Risk of Coronary Heart Disease in Men With Erectile Dysfunction. *Eur. Urol* 44:366-371,2003
58. Sullivan m, Thompson C, Dashwood Met al. Nitric Oxide and penile erection: Is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc. Res.* 43: 658-665, 1999.
59. Roumeguere TH, Wespes E, Carpentier Y et al. Erectile Dysfunction is Associated with a high prevalence hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur. Urol.* 44: 355-359,2003