

Rehabilitación endotelial - 2ª parte*

– otro objetivo terapéutico en la disfunción eréctil –

Dr. Santiago Cedrés

Médico especialista en Sexología Clínica
Ex Profesor Adjunto de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Sexología. Montevideo, Uruguay.



Resumen: El vínculo entre disfunción endotelial y disfunción eréctil es estrecho, implicando factores de riesgo vascular que perjudican la vasodilatación dependiente del óxido nítrico y altera la capacidad de respuesta de los cuerpos cavernosos penianos.

La evaluación no invasiva de la función endotelial, en el marco de la evaluación médico sexológica, permite evaluar su severidad y la etiología vasculogénica de la DE diagnosticada precozmente, permitiendo acciones preventivas sobre futuros eventos cardiovasculares.

Se debe confirmar la disfunción endotelial, cuantificarla, ver la carga aterosclerótica para hacer un tratamiento agresivo y precoz de la misma. 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.

La administración crónica de inhibidores de la PDE 5 mejora la función eréctil y la respuesta endotelial. Hoy sabemos que la testosterona es uno de los principales moduladores de la expresión de la isoenzima peneana fosfodiesterasa tipo 5, lo que abre un nuevo escenario en el tratamiento de varones con disfunción eréctil y comorbilidades.

Palabras clave: endotelio, disfunción endotelial, disfunción eréctil, paraclínica, tratamiento.

Abstract: The link between endothelial dysfunction and erectile dysfunction is narrow, involving vascular risk factors that impair NO-dependent vasodilation and alter the responsiveness of penile corpora cavernosa.

Noninvasive assessment of endothelial function in the context of the sexological medical evaluation, can assess their severity and vasculogenic etiology of ED diagnosed early, allowing preventive actions for future cardiovascular events.

It should confirm endothelial dysfunction, quantify, see atherosclerotic burden to an aggressive and early treatment of it. Improve endothelial function emerges as a key therapeutic target in all patients with ED, seeking the beneficial effect of preventing the development and progression of atherosclerosis.

Chronic administration of PDE-5 inhibitors improves erectile function and endothelial response. Today we know that testosterone is one of the main modulators of expression of phosphodiesterase type 5 penile isoenzyme, which opens a new stage in the treatment of men with erectile dysfunction and comorbidities.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, erectile dysfunction, paraclinical, treatment.

Disfunción Endotelial y Eréctil

La pared endotelial ha dejado de considerarse una simple barrera física constituida por una monocapa de células que separa la sangre de la pared vascular, para ser vista casi como un “*órgano endócrino*”, donde se producen, activan o actúan numerosas sustancias, jugando un rol crucial en la vasodilatación y los eventos hemodinámicos que ocurren durante la función eréctil.

En un artículo anterior* hemos descrito el estrecho vínculo entre los factores de riesgo vascular, el deterioro de la función endotelial y la ocurrencia de disfunción eréctil, destacando que la disfunción eréctil es expresión temprana de un desorden vascular más generalizado, con rol predictor de eventos vasculares mayores.

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

E-mail: santiagocedres@yahoo.com

* La primera parte del artículo está publicada en el volumen 47 de *Tendencias en Medicina*, Noviembre de 2015.

erección, ya que la disfunción sexual eréctil (DE) es actualmente interpretada como un *alerta vascular*, síntoma de afecciones vasculares profundas que precede a otras manifestaciones clínicas.

El conocimiento exhaustivo de los procesos celulares subyacentes ha permitido el desarrollo de la *endotelio-logía* como rama de la ciencia con una visión nueva para el manejo de la DE de causa predominantemente orgánica.

La DE debe ser entendida como un síntoma de una condición sistémica y no como una entidad nosológica aislada.

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 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 penéana.

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.

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⁾.

Los factores de riesgo para la disfunción sexual eréctil son hoy bien conocidos: *el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.* así como otros factores emergentes producen disfunción endotelial⁽¹⁾: *radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.*

En la primera parte del artículo desarrollamos la vinculación entre LDL e inflamación con la disfunción endotelial, el rol del óxido nítrico, la homeostasis del endotelio, la apoptosis y las alteraciones genéticas implicadas en la disfunción endotelial.

Vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial

El cambio en el diámetro del vaso se usa como un índice de función en vasos de conductancia, mientras que cambios en el flujo se utilizan como índice en vasos de resistencia.

Se utiliza un método no invasivo de evaluación por medio de ultrasonografía de alta resolución.

El examen se realiza en ayunas, evitando ingesta de comidas grasas en la noche anterior y solicitándole al paciente que no fume en las horas previas al estudio. Las mediciones se realizan en una habitación con temperatura media, con el sujeto en reposo, entre las 8:00 y las 10:00 am.

El brazo no dominante del sujeto permanece extendido e inmovilizado, para brindar el acceso a la arteria braquial con el transductor. La imagen de la arteria braquial se registra utilizando un transductor lineal con una frecuencia de 7,5 MHz. La imagen de la arteria braquial se obtiene 3 a 7 cm por encima del pliegue antecubital, captando una vista longitudinal de la arteria en un segmento de aproximadamente 5 cm. La ganancia del equipo se ajusta para obtener óptima delineación de la pared arterial. Las mediciones se coordinan al final de diástole. Se evalúa el porcentaje de cambio en el diámetro arterial con respecto al diámetro basal (promedio de dos mediciones).

Luego de la determinación del diámetro basal de la arteria, se coloca un manguito de presión por debajo del nivel donde se coloca el transductor y se aplica una presión de 200 mm Hg por 5 minutos para luego soltar rápidamente la oclusión. Al minuto de liberada la misma se realizan varias mediciones del diámetro arterial observando la dilatación en respuesta a hiperemia. Luego de 15 minutos de espera, se realiza una evaluación de la vasodilatación.

Las mediciones del diámetro arterial se obtienen a partir del análisis del registro digital de la imagen. Durante cada etapa del procedimiento se registra el pulso y presión arterial del sujeto.

Se analizaron los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipercolesterolemia, el síndrome metabólico y el tabaquismo. También la relación con las hormonas sexuales, destacando el rol protector del endotelio asignado a la testosterona.

En el presente artículo se desarrollan en particular los *estudios complementarios* indicados en la evaluación de la disfunción endotelial y eréctil, así como las *intervenciones terapéuticas* adecuadas según el caso clínico.

Estudios de la disfunción endotelial en varones con disfunción eréctil

Del endotelio al pene

La disfunción endotelial puede ser evaluada clínicamente a través de mediciones de vasodilatación dependiente del endotelio, y también por marcadores plasmáticos:

- endotelina 1,
- factor von Willebrand,
- trombomodulina y
- moléculas de adhesión de monocitos.

Sin embargo ninguno de ellos por sí sólo logra reflejar la indemnidad de la función endotelial⁽²⁾. Hasta ahora la evaluación más eficaz de la misma se logra a través de la respuesta vasodilatadora a un estímulo farmacológico o mecánico.

Estos estudios no invasivos, están indicados en los varones portadores de disfunción eréctil predominantemente orgánica, para valorar la disfunción endotelial, como reflejo de la salud vascular sistémica.

Medición del espesor miointimal cavernoso

No se ha logrado todavía contar con una caracterización precisa de la disfunción eréctil de origen vascular. Sin embargo, el *Doppler color penéano* permite medir la íntima media de las arterias cavernosas, con importante valor predictivo de riesgo vascular. Se ha hipotetizado sobre la relación entre el espesor miointimal de las arterias cavernosas con las arterias carótidas.

Prezioso D, Iacono F, y Russo U, publicaron en el 2014 una investigación sobre la exactitud de predicción de resultados de la ecografía Doppler carotídea y cavernosa para pacientes portadores de DE vascular. Concluyeron que un aumento del espesor miointimal cavernoso puede predecir DE de origen vascular con gran precisión y puede ser un predictor sensible también para estadios precoces de aterosclerosis sistémica.⁽²⁾

Vasodilatación mediada por flujo

Desde principios de los años noventa, se ha demostrado que la vasodilatación postisquémica en las grandes arterias depende en gran medida de una respuesta derivada del NO.

Basados en este concepto, se desarrollaron pruebas de reactividad vascular que establecen la evaluación clínica de la función endotelial. La vasodilatación mediada por flujo de la *arteria braquial* es la técnica no invasiva más utilizada para evaluar la función de vasodilatación del endotelio (*ver cuadro 1*).

Se ha demostrado una correlación entre la magnitud de la dilatación endotelial mediada por flujo de la arteria braquial y la función eréctil en los pacientes.

Los varones sin enfermedad aterosclerótica establecida pero con DE, evidenciaban en este estudio anomalías sugestivas de disfunción endotelial⁽³⁻⁴⁾. Algunos autores consideran que las anomalías en este estudio son las que tienen que hacer plantear al médico clínico, la necesidad de realizar un examen de arterias cavernosas en todo paciente con DE⁽⁵⁾.

Espesor miointimal carotídeo

La evaluación de la íntima media carotídea por ultrasonido de alta definición es una herramienta útil para el diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica. Constituye un marcador que proporciona una medición reproducible, no invasiva y segura para estimar la extensión, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, et al. concluyeron estudiando pacientes con DE de causa vascular, que se correlaciona íntimamente la disfunción endotelial cavernosa con la aterosclerosis de las arterias carótidas comunes⁽⁶⁾.

Combinación de ambos estudios

El uso combinado de la medición del espesor miointimal carotídeo y vasodilatación mediada por flujo, ha establecido el diagnóstico de la disfunción eréctil vasculogénica con 100% de sensibilidad y 59,2% de especificidad. En el trabajo publicado por *Ucar G, Secil M, Demir O*, el valor predictivo positivo fue del 72%, valor predictivo negativo del 100% y la precisión 80%⁽⁷⁾.

Biomarcadores de función endotelial

Hasta la fecha, varios biomarcadores circulantes han sido propuestos para la evaluación de la función endotelial; sin embargo, ninguno de ellos ha sido considerado el ideal o más específico, y la mayoría no están disponibles para la práctica actual. Los marcadores séricos de inflamación y la adhesión celular, que subyace a la importancia de estos procesos en la aterosclerosis temprana, son los más comúnmente utilizados para evaluar la disfunción endotelial. Entre los marcadores inflamatorios, el más utilizado es la Proteína C-reactiva ultrasensible. Niveles elevados de ésta se han asociado con la función endotelial cardiovascular, con eventos cardiovasculares y con la disfunción eréctil⁽⁸⁾.

Potenciales intervenciones en la disfunción endotelial

El endotelio como meta de tratamiento en la disfunción eréctil

Se han definido variados abordajes para el tratamiento de la disfunción endotelial, con métodos actualmente disponibles y con nuevas propuestas todavía por venir.

Parece razonable suponer que las futuras estrategias terapéuticas y agentes estarán directamente destinados para esta capa única de células que regulan el tono vascular y estructural. El diagnóstico precoz de la disfunción endotelial es una medida provechosa para la terapia guiada previa al desarrollo de la aterosclerosis sintomática.

El conocimiento de los mecanismos endoteliales que hemos definido y los métodos de diagnóstico y detención de la evolución de la disfunción endotelial, hace que las intervenciones deban estar dirigidas a las manifestaciones de disfunción endotelial además del alivio sintomático de las disfunciones provocadas. Seguramente en el futuro se definirán medidas terapéuticas dirigidas exclusivamente a la capa simple de células endoteliales.

Intervenciones No Farmacológicas

Dieta

Estudios realizados por Vogel y cols. evidenciaron que en sujetos sanos una comida hipergrasa, induce una alteración transitoria de la función vasodilatadora del endotelio, que se correlaciona con el incremento postprandial de lípidos plasmáticos, principalmente triglicéridos. En un estudio posterior, los autores demostraron que la suplementación previa de vitamina C y E previene esta alteración, sugiriendo un mecanismo oxidativo de daño endotelial⁽⁹⁾.

La modificación de la dieta consta de 2 pasos que limitan el aporte graso a <30% de las calorías, grasas poliinsaturadas <10% y monoinsaturadas a 10-15%: el 1º paso reduce el aporte diario de colesterol a <300 mg/dl con <10% de grasas saturadas; y el 2º paso reduce el aporte diario de colesterol <200 mg/dl con <7% de grasas saturadas, cuando no se logran los objetivos del tratamiento luego de 3 meses con el 1º paso. Esto se correlaciona a una disminución del riesgo de nuevas lesiones ateroscleróticas, tal como lo mostrara el estudio *Cholesterol-lowering atherosclerosis Study* (CLAS).

Tanto la dieta como las estatinas disminuyen el colesterol LDL, aunque es mayor el aumento de HDL con estatina, concluyendo que los efectos de ambas intervenciones son independientes pero aditivos⁽⁹⁾.

No solo deben considerarse el porcentaje de grasas totales sino también la composición de las mismas. Las grasas saturadas derivadas de la carne, productos lácteos y aceite de palma elevan tanto colesterol LDL y HDL.

Los ácidos grasos “trans” elevan el LDL y triglicéridos, disminuyen el HDL e intervienen con la respuesta de Insulina por lo que debe alentarse a disminuir su consumo.

Las grasas monoinsaturadas en cambio, disminuyen el LDL, aumentan el HDL y mejoran la insulinosensibilidad. Los aceites de pescados que contienen ácidos grasos insaturados omega 3 y aceites de soja, canola y de nuez disminuyen la trigliceridemia, aumentan la sensibilidad a Insulina y disminuyen las arritmias.

En el *Nurses Health Study* (NHS) y en el *Oslo Diet Heart Study* se vio que los ácidos grasos trans y las grasas saturadas aumentaban el riesgo de Diabetes, mientras que las poli y monoinsaturadas disminuyen el riesgo. En este estudio y en más de 11 estudios se han demostrado que el consumo de pescado disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y que mayor consumo de ácido linoleico como se encuentra en vegetales verdes, soja o aceite de canola también se asocia a disminución del riesgo coronario.

De manera similar, se aconseja 50-60% de carbohidratos complejos, fibras solubles 15-25 g/día, esteroles y estanoles vegetales 2 g/día. Es importante diferenciar los efectos de los distintos tipos de carbohidratos en relación al riesgo de Diabetes y disfunción endotelial, ya que los granos en general, pastas, frutas y verduras, particularmente legumbres, disminuyen este riesgo. Se ha comprobado que una dieta hipocalórica que contenga granos como la avena disminuye la Presión Arterial Sistólica, el colesterol total y el LDL en hombres y mujeres, en 6 semanas, comparando con una dieta hipocalórica sin avena⁽⁹⁾.

En los últimos años ha crecido el interés por la “dieta mediterránea” como medida de prevención primaria; ésta es baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos poli y monoinsaturados y aceites de pescado ya que mejoran la función vascular cambiando favorablemente el perfil lipídico, reduciendo la agregación plaquetaria y formación de trombo y tendría efectos antiarrítmicos; junto con frutas y verduras que aportan vitaminas antioxidantes. El *Lyon Diet Heart Study*, un estudio prospectivo, randomizado de prevención secundaria, comparó los efectos de una dieta mediterránea con una dieta occidental en pacientes con infarto agudo del miocardio previo, mostrando una significativa reducción de eventos cardíacos y mortalidad en los pacientes asignados a la dieta mediterránea⁽⁹⁾.

Teniendo en cuenta la hipótesis de la modificación oxidativa, que propone que la aterosclerosis se inicia por peroxidación de los lípidos antes detallada, las vitaminas antioxidantes limitarían la aterosclerosis y sus manifestaciones como es la disfunción coronaria y eréctil.

Estudios de casos y controles indican que pacientes con angina de pecho tienen menores concentraciones plasmáticas de Vitamina E y que la determinación de concentraciones reducidas de Vitamina C en leucocitos

era predictor de enfermedad coronaria angiográficamente evidente.

En estudios prospectivos como el *Nurses Health Study* y el *Health Professionals Follow-up Study* hubo un 35-40% de reducción en la incidencia de eventos coronarios mayores entre sujetos en el quintilo más alto de ingesta de Vitamina E en un período de seguimiento de 4-8 años; logrando mayor beneficio con 100 a 250 U de suplemento diario de Vitamina E.

Abandono del sedentarismo

Un capítulo aparte es lograr la actividad aeróbica regular en los pacientes. La actividad física ha demostrado ser un factor de protección para la función eréctil normal. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al, comprobaron que el ejercicio aeróbico regular mejora la calidad arterial en la disfunción eréctil, aún sin el agregado de farmacoterapia. La causa de esto es la disminución de la apoptosis endotelial⁽¹⁰⁾

La evidencia derivada de estudios epidemiológicos apoya fuertemente el hecho de que el ejercicio aeróbico reduce la morbimortalidad cardiovascular.

- El ejercicio se asocia a:
 1. cambios en el porcentaje de tejido graso y perfil lipídico.
 2. sensibilidad a insulina y tolerancia a carbohidratos.
 3. liberación neurohormonal de catecolaminas, renina, aldosterona, ADH.
 4. descenso de la presión arterial.
 5. aumento del diámetro luminal coronario.
 6. regresión de enfermedad coronaria.
 7. mejoría del síndrome metabólico.
 8. incremento de la testosterona.
 9. rehabilitación endotelial.
- El ejercicio aumenta el flujo sanguíneo con efectos directos sobre la función y estructura vascular, liberando Oxido Nítrico y prostaciclina. Ambos inhiben múltiples procesos involucrados en la aterogénesis y reestenosis (generación de anión superóxido, adherencia de monocitos, agregación plaquetaria, proliferación de músculo liso vascular). Las prostaciclina inhiben la captación de los ésteres de colesterol por los macrófagos y células musculares lisas vasculares e inhiben la adherencia de neutrófilos y plaquetas al endotelio. Se ha demostrado que las prostaciclina están disminuidas en la aterosclerosis e hipercolesterolemia y que el segmento de pared vascular comprometido por una placa ateromatosa no produce prostaciclina.⁽⁹⁾

Para obtener beneficio vascular, la intensidad del ejercicio será moderada, lo que está marcado por el 60% del consumo de oxígeno y el 60% de la frecuencia cardíaca máxima a una frecuencia de 5-6 horas semanales.

El ejercicio debe prescribirse en la forma más precoz posible, como parte del plan terapéutico de la obesidad, dislipidemia y rehabilitación endotelial, desde la primer consulta médico sexológica; aplicando medidas psicológicas con una actitud positiva que motive al paciente a adherirse al programa de ejercicios progresivos.

Es imprescindible además educar al paciente y su pareja para adoptar un estilo de vida saludable tendiente al control de sus factores de riesgo, incrementar la capacidad aeróbica, fuerza muscular y flexibilidad.

Durante la consulta médica se debe:

- recalcar que los beneficios del ejercicio se pierden ante el abandono de la práctica regular, de ahí la importancia de mantener en el tiempo e incluir nuevas actividades físicas y deportivas,
- establecer metas,
- registrar en las fichas personales los tipos de ejercicio y las frecuencias cardíacas alcanzadas.

Tabaquismo

Los daños que ocasiona el hábito de fumar al organismo son sistémicos y progresivos, conduciendo a un deterioro marcado de la salud, determinado principalmente por los efectos deletéreos de la nicotina sobre la función endotelial y el sistema nervioso; la carcinogénesis producida por el alquitrán y la hipoxemia e irritabilidad de las vías aéreas a consecuencia del monóxido de carbono y en general de las sustancias irritantes.

El abandono del hábito de fumar implica beneficios a corto, mediano y largo plazo, que repercuten significativamente en la calidad de vida sexual y en la esperanza de vida del individuo:

- *A los 20 minutos del último cigarrillo:* se restablece la presión arterial y la frecuencia cardíaca. También se restablece la temperatura normal de los pies y las manos.
- *A las 8 horas:* se normaliza el monóxido de carbono y el oxígeno en sangre.
- *A las 24 horas:* disminuye la probabilidad de ataque cardíaco.
- *A las 72 horas:* los bronquios se relajan y mejora la capacidad pulmonar (facilita la capacidad ventilatoria para el ejercicio de la función sexual).
- *De las 2 semanas a los 3 meses:* mejora la circulación sanguínea, comienza a restablecerse la función endotelial, mejora la capacidad eréctil y la respuesta a los fármacos pro-erectógenos. La función pulmonar mejora en un 30%.
- *De 1 a 9 meses:* disminuye la tos, la congestión nasal y la disnea. Al año disminuye a la mitad el riesgo de mortalidad cardiovascular.
- *A los 5 años:* el riesgo de mortalidad cardíaca es igual a los no fumadores.
- *A los 10 años:* el riesgo de morir por cáncer de pulmón es similar al de los no fumadores.

Intervenciones Farmacológicas

Para muchos pacientes, el seguimiento de medidas conservadoras puede ser efectivo y evita el uso de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, en aquellos pacientes cuyo riesgo vascular es alto, o en que la respuesta a la dieta y al ejercicio es insatisfactoria, hay que acudir a un tratamiento farmacológico.

Estatinas

Ensayos clínicos muestran que los inhibidores de la 3-hidroxi 3 metilglutaril CoA (HMGCoA) reductasa o **estatinas** se encuentran entre los agentes hipolipemiantes más utilizados actualmente en mejorar la supervivencia en pacientes con disfunción endotelial.

Se ha comprobado un efecto beneficioso directo de las estatinas en la proliferación de las células musculares lisas y la infiltración de macrófagos, así como que son capaces de inhibir la oxidación de la LDL, contribuyendo este efecto antioxidante a la disminución de células espumosas, además de favorecer la expresión de ON sintetasa y prevenir la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidadas.

En la guía de ACC/AHA 2013, se concentra la reducción del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) que incluye la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica⁽⁹⁾.

Se identificaron 4 grupos de pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas:

- **Grupo 1:** pacientes con ECA sintomática. Hombres y mujeres ≤ 75 años de edad deben recibir tratamiento de *alta intensidad* con estatinas a menos que esté contraindicado.
- **Grupo 2:** pacientes ≥ 21 años de edad con elevación primaria de c-LDL ≥ 190 mg/dl: deben recibir tratamiento con estatinas.
- **Grupo 3:** pacientes diabéticos de 40-75 años de edad deben recibir tratamiento con estatinas a intensidad moderada. Pacientes de 40-75 años con diabetes mellitus y un riesgo estimado $\geq 7.5\%$ de presentar ECA a 10 años deben recibir un tratamiento de *alta intensidad* con estatinas.
- **Grupo 4:** pacientes sin ECA sintomática ni diabetes con c-LDL entre 70 y 180 mg/dl y un riesgo estimado $\geq 7.5\%$ de presentar ECA a 10 años deben recibir tratamiento con estatina de intensidad *moderada a alta*.

Se ha comprobado que reducir y normalizar los niveles lipídicos en pacientes hipercolesterolémicos con arterias normales, en quienes se documenta disfunción endotelial, condiciona una mejoría de la vasomotilidad dependiente de endotelio, combinando una dieta adecuada y estatinas que en un seguimiento de 24 meses logra una reducción en 26% del colesterol total, en 13% del

colesterol LDL y un aumento en 9% del colesterol HDL, comparado con los valores iniciales ($p < 0.001$), por tanto, su detección precoz y corrección podrían contribuir a la prevención del desarrollo de aterosclerosis coronaria demostrando que la vasodilatación que se produce luego de un tratamiento con estatinas se debe a un aumento de la biodisponibilidad de NO. La reducción del colesterol LDL con estatinas podría contribuir directamente con el efecto beneficioso en la función endotelial porque se ha encontrado que la simple aféresis de LDL mejoraría la vasodilatación dependiente de endotelio en pacientes con hipercolesterolemia.

Las estatinas tienen otros mecanismos importantes para mejorar la disfunción endotelial, ya que in vitro hacen *up-regulation* de la expresión de la NO sintetasa en las células endoteliales. Además revierten la desregulación de los receptores AT-1 que es la causa de mayor respuesta vasomotora a la angiotensina II en los pacientes hipercolesterolémicos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los IECA y antagonistas de receptores AT-1 pueden preservar la vasodilatación dependiente de endotelio en conejos hipercolesterolémicos, esto explicaría el efecto antiaterosclerótico observado en la terapia crónica con estas drogas.

Entre sus ventajas, mejoran la sensibilidad a la insulina y tienen efecto simpaticolítico al eliminar la acción de la angiotensina II. Además, al disminuir la resistencia periférica contribuyen a disminuir la presión arterial y la resistencia vascular coronaria mediada por el Simpático.

Un beneficio adicional es la disminución de la presión intraglomerular que protege la función renal, ventaja considerable en un grupo de pacientes en quienes con frecuencia coexiste diabetes con el riesgo de nefropatía.

Además influyen en la reducción de hipertrofia ventricular izquierda.

Acido Acetil Salicílico

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención de enfermedad vascular muestra efectividad en la reducción del riesgo de infarto agudo del miocardio y enfermedad cerebrovascular isquémica⁽¹⁰⁾.

Existen diversas recomendaciones acerca del nivel adecuado de riesgo en el cual se debe iniciar la profilaxis con AAS. Sin embargo, los meta-análisis de los ensayos clínicos realizados hasta el momento, así como los análisis de costo-efectividad, muestran que la recomendación de la American Heart Association, acerca de implementar terapia con AAS en sujetos con un riesgo cardiovascular mayor o igual a 10% a diez años según la escala de Framingham, es la que aporta el balance de riesgo/beneficio más adecuado.

Efectos sobre el endotelio de fármacos para la disfunción eréctil

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5-i)

Aunque una cura farmacológica completa para la DE no está disponible actualmente, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) sildenafil, vardenafil y tadalafil constituyen una opción de tratamiento oral eficaz para la disfunción eréctil.

Los resultados de estudios recientes sugieren que el *tratamiento diario* con un inhibidor de la PDE5 puede conducir a la mejoría de la función eréctil más allá de la observada con el uso bajo demanda, posiblemente a través de la mejora de la función endotelial. Tal efecto puede ser visto como la rehabilitación del tejido eréctil dañado⁽¹¹⁾.

Estudios han evidenciado específicamente en pacientes diabéticos no insulino requirientes, que la función endotelial se ha mejorado con el uso diario de PDE5-i, luego de 10 semanas del mismo⁽¹²⁾.

Pocos estudios han explorado la duración del efecto de estos fármacos sobre el endotelio luego de la interrupción. Autores como La Vignera S, Condorelli RA y Vicari E., demostraron que la administración de tadalafil provoca mejoría de la disfunción endotelial hasta 6 meses luego de discontinuado⁽¹³⁾.

Pacientes no respondedores a PDE5-i

La respuesta farmacológica baja a este grupo de fármacos representa una expresión más alta de daño endotelial en ciertas categorías de pacientes con disfunción eréctil y riesgo cardiovascular elevado. Se define gran valor clínico a la baja respuesta obtenida con los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 en el tratamiento de la disfunción eréctil en los pacientes con alto perfil de riesgo cardiovascular, tales como los diabéticos. Esta situación se debe interpretar en la práctica clínica como un indicador útil de alteración endotelial⁽¹⁴⁾. De Bon E, Bonanni G, Saggiorato G, publican en el 2010 que el tadalafil induce un efecto beneficioso sobre la activación plaquetaria en pacientes con DE y sin factores de riesgo cardiovascular; y concluyen además que este efecto no fue mediado por NO.

El conocimiento de que la testosterona es una de los principales moduladores de la expresión de la fosfodiesterasa de tipo 5, abre un nuevo escenario en el tratamiento de hombres con DE y comorbilidades⁽¹⁵⁾.

Si bien el efecto de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en la función endotelial en la circulación sistémica ha sido ampliamente estudiado, su efecto sobre la función endotelial del pene permanece en estudio. Trabajos recientes siguen poniendo en evidencia que el uso de estos fármacos diarios mejoran significativamente el flujo sanguíneo del pene y mejoran los índices de

función endoteliales sin causar efectos sistémicos pertinentes⁽¹⁶⁾.

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 penianos 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 evaluación no invasiva de la función endotelial está disponible actualmente, lo que permite el diagnóstico de la severidad de la misma y de la etiología vasculogénica de la DE.

Aunque con ventajas y limitaciones, estas herramientas de evaluación han demostrado gran utilidad en el diagnóstico precoz de la disfunción eréctil. Pueden tener acciones preventivas sobre futuros eventos cardiovasculares y ser utilizadas como pruebas predictivas con gran valor terapéutico.

Los métodos no invasivos sistémicos de la función endotelial son extremadamente valiosos, pero siempre debe llevarse a cabo en conjunción con una minuciosa evaluación médico sexualógica.

Se debe diseñar un tratamiento 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.

Diseñar una correcta estrategia diagnóstica y terapéutica en estos pacientes va mucho más allá de limitarse a formular un vasoactivo. El tratamiento holístico de esta patología obliga al médico sexólogo a controlar el estado metabólico sistémico, a diagnosticar y tratar las patologías subyacentes de manera agresiva y acertada y a prevenir que el mismo daño que ha sucedido en la circulación peneana debe estar ocurriendo en otros lechos vasculares como el renal, coronario o cerebral.

Se debe confirmar la disfunción endotelial, cuantificarla, ver la carga aterosclerótica para hacer un tratamiento agresivo y precoz de las mismas. La búsqueda exhaustiva de otros marcadores de enfermedad sistémica (salud cardiovascular por ejemplo) es mandatorio, si

se quiere ejercer una buena medicina sexual más allá de la simple "erectología".

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.

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.

Las publicaciones recientes, que concluyen que la administración crónica de PDE-5i mejora la función eréctil y la respuesta endotelial de los varones previa-

mente no respondedores a los tratamientos a demanda, y el conocimiento de que la testosterona es uno de los principales moduladores de la expresión de la isoenzima peneana fosfodiesterasa tipo 5, abre un nuevo escenario en el tratamiento de varones con disfunción eréctil y comorbilidades.

El advenimiento de nuevos fármacos que actúa más allá de inhibir la contracción muscular, reducir los radicales o descender los niveles de lípidos en sangre, nos permite augurar que nos encontramos en la antesala de nuevas y mejores alternativas para tratar a nuestros pacientes, no solo con lo nuevo sino también con lo importante, el enfoque de la DE desde sus causas, contemplando la morbimortalidad de los procesos que la causan.

Recibido: 28/09/2015

Aprobado: 16/11/2015

Bibliografía

- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implication. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
- Prezioso D(1), Iacono F, Russo U. Evaluation of penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. Our experience on 59 cases. *Arch Ital Urol Androl*. 2014 Mar 28;86(1):9-14.
- Averbeck MA(1), Colares C, de Lira GH, Selbach T, Rhoden EL. Evaluation of endothelial function with brachial artery ultrasound in men with or without erectile dysfunction and classified as intermediate risk according to the Framingham Score. *J Sex Med*. 2012 Mar;9(3):849-56.
- Kovács I(1), Császár A, Toth J, Siller G, Farkas A, Tarján J, Horváth J, Koller A. Correlation between flow-mediated dilation and erectile dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008 Feb;51(2):148-53.
- Mazo E(1), Gamidov S, Anranovich S, Iremashvili V. Testing endothelial function of brachial and cavernous arteries in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2006 Mar;3(2):323-30.
- Bocchio M(1), Scarpelli P, Necozone S, Pelliccione F, Mhialca R, Spartera C. Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis. *J Urol*. 2005 Feb;173(2):526-9.
- Ucar G, Secil M, Demir O, Demir T, Comlekci A, Uysal S, Esen AA. The combined use of brachial artery flow-mediated dilatation and carotid artery intima-media thickness measurements may be a method to determine vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2007 Nov-Dec;19(6):577-83.
- Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, Bank AJ. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15: 231-6.
- Wilson Jennifer Robinson, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero. Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: Circulation by guest on October 4, 2014 Downloaded from <http://circ.ahajournals.org>
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero A. Aerobic physical activity improves endothelial function in the middle-aged patients with erectile dysfunction. *Aging Male*. 2011 Dec;14(4):265-72.
- Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. *World J Urol*. 2005 Dec;23(6):385-92.
- D Deyoung L, Chung E, Kovac JR. Daily use of sildenafil improves endothelial function in men with type 2 diabetes. *J Androl*. 2012 Mar-Apr;33(2):176-80
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E. Endothelial apoptosis decrease following tadalafil administration in patients with arterial ED does not last after its discontinuation. *Int J Impot Res*. 2011 Sep-Oct;23(5):200-5.
- Condorelli RA, Calogero AE, Favilla V. Arterial erectile dysfunction: different severities of endothelial apoptosis between diabetic patients "responders" and "non responders" to sildenafil. *Eur J Intern Med*. 2013 Apr;24(3):234-40.
- De Bon E, Bonanni G, Saggiorato G. Effects of tadalafil on platelets and endothelium in patients with erectile dysfunction and cardiovascular risk factors: a pilot study. *Angiology*. 2010 Aug;61(6):602-6.
- Vardi Y(1), Appel B, Ofer Y. Effect of chronic sildenafil treatment on penile endothelial function: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2850-5.