

Rehabilitación endotelial: otro objetivo terapéutico en la Disfunción eréctil.



Dr. Santiago Cedrés.

Médico especialista en Sexología Clínica

Prof. Adj. Medicina Interna.

Presidente 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 endocrino", 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 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. Por lo tanto, la evaluación de la función del endotelio en estos pacientes debería ser una indicación de primera línea. Hay varios métodos no invasivos para cuantificar la severidad de la disfunción endotelial. El correcto abordaje terapéutico debe necesariamente contemplar la rehabilitación de la función endotelial como causa de las dificultades de la erección. Se expondrán en el presente capítulo estos conceptos.

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 endotelilogía 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 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.

1. Disfunción endotelial

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

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 trombosis¹. 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 endotelial¹.

La monocapa de células endoteliales que tapiza las paredes vasculares controla la comunicación entre la sangre y los vasos. 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, libera 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 o que produce un incremento de la permeabilidad vascular¹.

1.a .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.

1.b. Disfunción endotelial e inflamación.

La arteriosclerosis es un estado inflamatorio crónica. 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}.

1.c 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 endotelio¹¹.

Las LDL afectan la producción de NO por diferentes mecanismos:

a) 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-calmodulina¹²,

b) incrementando la degradación del NO¹³,

c) aumentando la inhibición competitiva de la formación de NO por ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), es un inhibidor endógeno que está elevado en pacientes hipercolesterolémicos¹⁴.

Cuando se logra disminuir los valores plasmáticos de LDL mediante la dieta o fármacos hipolipemiantes, se ha comprobado una mejora de la función endotelial¹³.

1.d. 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 plaquetario⁸. 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 trombomodulina, 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 tisular¹⁵.

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 VLDL¹⁶, que ejercen su acción a través de un elemento de respuesta a VLDL presente en el promotor del gen que codifica para el PAI-1¹⁷.

1.e. 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 crecimiento¹⁵. Normalmente, las células del endotelio en su monocapa tienen un índice de recambio muy bajo. Pero el mismo aumenta notablemente en las topografías más predisuestas 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 endotelial¹⁵. 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.

1.f. Genética y endotelio

Existe una profunda alteración de la expresión de algunos genes con la disfunción endotelial. Se inducen genes que en condiciones normales estarían inhibidos. En 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 endotelial¹⁶.

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

Los factores de riesgo vascular provocan alteraciones endoteliales de los cuerpos cavernosos, mayormente inducida 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. Describimos a continuación la influencia de cada factor de riesgo vascular sobre la función endotelial.

2.a. HTA

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 penianos) 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.

2.b. 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 pandémicas¹⁷. Cerca del un 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 insulina¹⁸. 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 2¹⁹. 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 Rosaínz Mde 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.

2.c. - Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DE, contribuyendo a la degeneración del lecho vascular del pene. Los estudios demostraron que la hipercolesterolemia causa una reducción en la reactividad vascular normal de los cuerpos cavernosos penianos, 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.

2.d. 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 establecido 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 concomitantes factores de riesgo 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.

2.e. 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 mencionados 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.

2.f. 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.

3. 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 Angiotensina 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 citocinas. 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.

4. 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, tadalafil, 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 mas 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 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 mas del 80% de dilatación de las arterias peneanas, 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 mas 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 D.E. 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 D.E. es del 56.6% a los 10 años de diagnosticada la disfunción, contra un 32.6% de los pacientes que no sufren D.E.⁽⁵⁹⁾.

Disfunción eréctil arteriogénica

La enfermedad aterosclerótica del árbol de las arterias hipogástricas-arterias helicinae 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⁾.

5. 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 suprafisiológicas, 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 peneano.

6. 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 de endotelio, y también por marcadores plasmáticos como 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⁽⁶⁰⁾. 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.

1) Medición del espesor mio intimal cavernoso:

No se ha logrado todavía contar con una caracterización precisa de la disfunción eréctil de origen vascular. Sin embargo, el Doppler color peneano permite medir la intima media de las arterias cavernosas, con importante valor predictivo de riesgo vascular. Se ha hipotetizado sobre la relación entre el espesor mio intimal de las arterial cavernosas con las arterias carotídeas.

Prezioso D, Iacono F, 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 mio intimal cavernoso puede predecir DE de origen vascular con gran precisión y puede ser un predictor sensible también para estadios precoces de aterosclerosis sistémica.⁽⁶⁰⁾

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.

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 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 min 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 min. 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 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 portadores de DE, evidenciaban en este estudio anomalías sugestivas de disfunción endotelial⁽⁶¹⁻⁶²⁾. 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 portador de DE⁽⁶³⁾.

3) Espesor mio intimal carotídeo:

La evaluación de la íntimamedia 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⁽⁶⁴⁾.

4) Combinación de ambos estudios:

El uso combinado de la medición del espesor mio intimal carotideo 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%⁽⁶⁵⁾.

5) Bio marcadores 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 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⁽⁶⁶⁾

7. 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.

7.1. Intervenciones No Farmacológicas:

7.1.a. Dieta

Estudios realizados por Vogel y cols. evidenciaron que en sujetos sanos una comida hipergasa, 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⁽⁶⁷⁾.

La modificación de la dieta consta de 2 pasos que limitan el aporte de grasa 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 lograron los objetivos luego de 3 meses de tratamiento 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 la estatina disminuyen el colesterol LDL aunque es mayor el aumento de HDL con estatina, concluyendo que los efectos de ambas intervenciones son independientes pero aditivos⁽⁶⁷⁾.

No solo deben considerarse el porcentaje de grasas totales sino también la composición de los mismos. 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 y disminuyen el HDL e intervienen con la respuesta de Insulina; y 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 vió 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 esteroides 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⁽⁶⁷⁾.

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⁽⁶⁷⁾.

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 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 250U de suplemento diario de Vitamina E.

7.1.b. 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⁽⁶⁸⁾.

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.⁽⁶⁷⁾

Para obtener beneficio vascular, la intensidad del ejercicio será moderada, 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 1ª consulta médica 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.

7.1.c. 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 plazos, 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 y a los 10 años el riesgo de morir por cáncer de pulmón es similar al de los no fumadores.

7.2. 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.

7.2.a. Estatinas

Ensayos clínicos muestran que los inhibidores de la 3 - hidroxil 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 son capaces de inhibir la oxidación de la LDL, contribuyendo este efecto antioxidante a la disminución de células espumosas, además de favorecer la expresión 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⁽⁶⁷⁾.

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

Grupo 1: pacientes con ECA sintomática. En 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 ≥ 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 revierte la disregulación de los receptores AT-1 que es la causa de mayor respuesta vasomotora a la angiotensina II en los pacientes hipercolesterolémicos.

7.2.b. 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 tienen efecto simpaticolítico al eliminar la acción de la angiotensina II. Además, al disminuir la resistencia periférica contribuye a disminuir la presión arterial y la resistencia vascular coronaria mediada por el simpático. Un beneficio adicional es la disminución de la presión intra glomerular 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.

7.2.c. Acido Acetil Salicílico

El uso de ácido acetil salicílico (AAS) en la prevención de enfermedad vascular muestra efectividad en la reducción del riesgo de infarto agudo del miocardio y enfermedad cerebrovascular isquémica⁽⁶⁸⁾. 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 aspirina 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.

7.2.d. Efectos sobre el endotelio de fármacos inicialmente desarrollados para la disfunción eréctil:

- Disfunción endotelial e 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, 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⁽⁶⁹⁾.

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⁽⁷⁰⁾.

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⁽⁷¹⁾

- 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⁽⁷²⁾. 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 las principales moduladores de la expresión de la fosfodiesterasa de tipo 5, abre un nuevo escenario en el tratamiento de hombres con DE y comorbilidades⁽⁷³⁾.

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 estos fármacos diarios mejoran significativamente el flujo sanguíneo del pene y mejoran los índices de función endoteliales sin causar efectos sistémicos pertinentes⁽⁷⁴⁾.

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 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 sexológica.

Se debe diseñar un tratamiento específico de los síntomas sexológicos, 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 prever 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 previamente 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 disminuir 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.

Bibliografía

1. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implication. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
2. Langeler EG, Snelting-Havinga I, Van Hinsbergh VWM. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-31.
6. Badimón L, Martínez-González J. Bases moleculares y genéticas de las cardiopatías. En: Bayés de Luna A, López Sendon JL, Attie F, editores. *Cardiología clínica [en prensa]*. Barcelona: Ed. Masson S.A. 2002.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
8. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
9. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987;327:237-9.
10. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager 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.
11. 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.
12. 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.
13. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89:10-8.
14. 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.

15. Grabowski EF, Lam FP. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *Thromb Haemost* 1995;74:123-8.
16. Grafe M, Auch-Schwelk 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.
17. 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.
18. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-2.
19. Kashyap 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.
20. 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.
21. 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.
22. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher 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.
23. Taddei S, Salvetti A: Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576–582.
24. 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.
25. Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 2003;54:153-68.
26. 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
27. 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.
28. 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.

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, Azadzoi 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 smoothmuscle 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. Zorgniotti 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. *Radiology* 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 M et 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
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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>
68. 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.
69. Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. World J Urol. 2005 Dec;23(6):385-92.
70. 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
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.