

Disfunción eréctil y rehabilitación endotelial

Dr. Santiago Cedrés.

*Médico Internista. Especialista en Sexología Clínica
Ex. Profesor Adjunto de Medicina Interna (UDELAR).
Presidente de la Academia Internacional Sexología Médica (AISM)
Ex Presidente de la Sociedad Uruguaya de Sexología (SUS)
Vicepresidente Federación Latinoamericana Sexología (FLASSES)*



Resumen. La pared endotelial ha pasado en los últimos años de ser una simple barrera física constituida por una monocapa de células que separaba la sangre de la pared vascular a ser casi un "órgano endócrino", donde se producen, activan o actúan numerosas sustancias. El endotelio juega un rol crucial en la vasodilatación y los eventos hemodinámicos que ocurren durante la función eréctil.

Se ha descrito un estrecho vínculo entre los factores de riesgo vascular, el deterioro de la función endotelial y la ocurrencia de disfunción eréctil. También es reconocido ampliamente que la disfunción eréctil es expresión temprana de un desorden vascular más generalizado, lo que le asigna un rol predictor de eventos vasculares mayores, por lo que la evaluación de la función del endotelio debe ser una indicación de primera línea a través de métodos no invasivos para cuantificar la severidad de la disfunción endotelial.

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

Abstract. The endothelial wall has changed in recent years since being a simple physical barrier constituted by a monolayer of cells that separated blood from the vascular wall to be almost an "endocrine organ", where numerous substances are produced, activated or act. The endothelium plays a crucial role in vasodilation and hemodynamic events that occur during erectile function.

A close link between vascular risk factors, impaired endothelial function and the occurrence of erectile dysfunction has been described. It is also widely recognized that erectile dysfunction is an early expression of a more generalized vascular disorder, which assigns it a predictive role of major vascular events, so the evaluation of endothelial function should be a first-line indication through non-invasive methods to quantify the severity of endothelial dysfunction.

The correct therapeutic approach to erectile dysfunction must necessarily contemplate the rehabilitation of endothelial function as a cause of erection difficulties.

Palabras clave: disfunción eréctil, disfunción endotelial, rehabilitación, aterosclerosis.

Key words: erectile dysfunction, endothelial dysfunction, rehabilitation, atherosclerosis.

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 a 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 otras manifestaciones clínicas.

Lo que ha motivado el avance en la terapéutica ha sido el conocimiento exhaustivo de los procesos celulares

subyacentes. El desarrollo de la **endotelología** como rama de la ciencia, ha aportado una visión nueva y productiva al manejo de la DE de causa predominantemente orgánica.

La DE debe ser considerada como la punta de un gran iceberg. En su 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. Esta 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

E-mail: santiagocedres@yahoo.com

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 médica 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 trabéculas compuestas 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 penénea.

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

Disfunción endotelial

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 endotelial⁽¹⁾.

La monocapa de células endoteliales que tapiza las paredes vasculares controla la comunicación entre la sangre y los vasos. Estas células endoteliales son capaces de identificar cambios tanto 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 lo que 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 vascular⁽¹⁾.**

Permeabilidad endotelial y LDL.

El aumento de la permeabilidad endotelial influenciado por la presencia de las LDL ha sido observado *in vitro*⁽²⁾, *ex vivo*⁽³⁾ e *in vivo*⁽⁴⁾. Para reforzar esto, debe considerarse que hasta hoy la única forma de inducir lesiones ateroscleróticas en animales de experimentación -similares a las encontradas en las arterias humanas- es mediante la administración de dietas ricas en colesterol y grasa saturada.

Este tipo de dietas aumentan los niveles de LDL circulante y produce la acumulación de éstos a nivel subendotelial en zonas donde la permeabilidad se halla aumentada.

Disfunción endotelial e inflamación.

La arteriosclerosis es un estado inflamatorio crónico.

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

El endotelio y el óxido nítrico

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

La dilatación dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial. Se observa tanto en pacientes con hipercolesterolemia como en aquellos con valores elevados de Lipoproteína a, de homocisteína en orina o de glucosa en sangre^(9,10). La disminución en la biodisponibilidad del NO produ-

cida por el aumento de colesterol, se manifiesta como alteración de la dilatación dependiente del endotelio⁽¹¹⁾. Las LDL afectan la producción de NO por diferentes mecanismos:

- aumentando la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, que regula la producción de NO unida a caveolina-1, y por tanto insensible a la regulación por calcio-calmodulina⁽¹²⁾,
- incrementando la degradación del NO⁽¹³⁾,
- aumentando la inhibición competitiva de la formación de NO por ADMA (*asymmetric dimethylarginine*), inhibidor endógeno que está elevado en pacientes hipercolesterolémicos⁽¹⁴⁾.
- cuando se logra disminuir los valores plasmáticos de LDL mediante la dieta o fármacos hipolipemiantes, se ha comprobado una mejora de la función endotelial⁽¹³⁾.

El endotelio y la homeostasis

El endotelio normofuncionante tiene un predominio de actividad antitrombótica y anticoagulante, mientras que 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*), en respuesta a distintos factores fisiopatológicos⁽¹⁵⁾.

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

Apoptosis celular en la disfunción endotelial

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

Normalmente, las células del endotelio en su monocapa tienen un índice de recambio muy bajo, pero el mismo aumenta notablemente en las topografías más predisuestas a las placas de ateroma, donde también hay un mayor número de células en proceso de apoptosis. Es por esto que se observó 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.

Genética y endotelio

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

En los últimos años se han acumulado evidencias que subrayan la relevancia del gen NF- κ B como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial⁽¹⁶⁾.

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

Los factores de riesgo vascular provocan alteraciones endoteliales de los cuerpos cavernosos, mayormente inducida por mecanismos que incluyen 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.

Hipertensión arterial

La disfunción endotelial en la hipertensión puede contribuir al incremento de la resistencia vascular periférica (*en arterias pequeñas como las pudendas que irrigan los cuerpos cavernosos 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.

Resistencia a la insulina y diabetes

La diabetes tipo 2 es una de las mayores causas de Hipogonadismo de inicio tardío y de disfunción eréctil debido a un proceso acelerado de aterosclerosis. Su impacto en el mundo está llegando a proporciones pandémicas⁽¹⁷⁾.

Cerca del 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 insulina⁽¹⁸⁾. Además, se ha demos-

trado que en el músculo esquelético, una actividad defectuosa de la enzima que sintetiza al NO desempeña un importante papel en la resistencia a la insulina de la diabetes tipo 2⁽¹⁹⁾. En las células endoteliales, se demostró que la insulina estimula la formación de NO, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de NO⁽²⁰⁻²²⁾.

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

Hipercolesterolemia

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

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

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

Síndrome Metabólico

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

Los estudios clínicos tienen 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 factores de riesgo concomitantes en el mismo paciente. De hecho, la acumulación de varios factores de riesgo, definidos como perjudiciales sobre la función endotelial del pene, puede contribuir de forma sinérgica con la gravedad de la degeneración vascular cavernosa peneana.

Envejecimiento

Se ha establecido que el aumento de la prevalencia de DE acorde al incremento de la edad es debido a alteraciones estructurales vasculares peneanas.

La mayor disfunción endotelial en el anciano es motivada por alteraciones de la biodisponibilidad de NO, aumento del estrés oxidativo que altera la expresión de factores de crecimiento vascular y aumento de la actividad de la enzima RhoA / Rho-quinasa.

La asociación entre el estrés oxidativo y la disfunción eréctil relacionada con la edad se estableció por la observación experimental que el endotelio cavernoso envejecido produce altos niveles de O₂.

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 supéroxido.

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.

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 el mismo 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.

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 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.

Efectos sobre el endotelio de fármacos 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⁽³¹⁾.

Estudios han evidenciado específicamente en pacientes diabéticos no insulinoquirientes, que la función endotelial se ha mejorado con el uso diario de PDE5-i, luego de 10 semanas del mismo⁽³²⁾.

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⁽³³⁾.

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⁽³⁴⁾. 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⁽³⁵⁾.

Si bien el efecto de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en la función endotelial y 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 administrados en forma diaria mejoran significativamente el flujo sanguíneo del pene y mejoran los índices de función endoteliales sin causar efectos sistémicos pertinentes⁽³⁶⁾.

Conclusiones

El vínculo entre disfunción endotelial y disfunción sexual eréctil 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 disfunción sexual eréctil.

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 prescribir 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 y cuantificar 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 mandatoria 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 disfunción sexual eréctil, 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 disfunción sexual eréctil 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 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: 04/11/2019
Aprobado: 00/00/2019

Bibliografía

- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implication. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
- Langelier 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.
- Gardner G, Banka CL, Roberts KA, Mullick AE, Rutledge JC. Modified LDL-mediated increases in endothelial layer permeability are attenuated with 17 β -estradiol. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 1998;19:854-61.
- Rangaswamy S, Penn MS, Saidel GM, Chisolm GM. Exogenous oxidized low-density lipoprotein injures and alters the barrier function of endothelium in rats in vivo. *Circ Res* 1997;80:37-44.
- Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *RevEspCardiol* 2001;54:218-31.
- 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.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
- Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987;327:237-9.
- Zeier AM, Drexler H, 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.
- Casino PR, Crescence MK, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-7.
- Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999;103:897-905.
- Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89:10-8.
- Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine/ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
- Grabowski EF, Lam FP. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *ThrombHaemost* 1995;74:123-8.
- 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.
- 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-ThrombVasc Biol* 1998;18:20-6.
- Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-2.
- 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.
- Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2572-5.
- Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E87-94.
- Fichtlscherer S, Breuer S, Zeier AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the «vulnerable» patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.
- Taddei S, Salvetti A: Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-582.
- Lewis R, Hatzichristou D, Laumann E, McKinlay J. Epidemiology and natural history of erectile dysfunction: Risk factors including iatrogenic and aging. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, eds. *Erectile dysfunction*. Plymouth, UK: Health Publications Ltd; 2000:19-51.
- Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 2003;54:153-68.
- Mulhall J, Teloken P, Brock G, Kim E. Obesity, dyslipidaemias and erectile dysfunction. A report of a subcommittee of the Sexual Medicine Society of North America. *J Sex Med* 2006;3:778-86
- Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005;2:96-103.
- Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13:385-8.
- Day C. Metabolic syndrome, or what you will: Definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4:32-8.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. *World J Urol*. 2005 Dec;23(6):385-92.
- DDeYoung 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.