

La disfunción eréctil como anunciante temprano de disfunción endotelial

Manuel E. Chaves · Bogotá

La aparición de sildenafil como el primer medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil por vía oral, desató una avalancha de conocimientos e investigaciones frente a la problemática de esta patología a nivel mundial.

Rápidamente se encontró una estrecha relación entre los conceptos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de la disfunción eréctil con aquéllos relacionados con la disfunción endotelial, los factores de riesgo cardiovascular y la arteriosclerosis. Esto promovió un enfoque más integral de su diagnóstico y tratamiento a la luz de perspectivas fisiopatogénicas y epidemiológicas claras.

Aspectos epidemiológicos

Para entrar en materia es importante entender qué significa disfunción eréctil. Según los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, la disfunción eréctil es "la inhabilidad para alcanzar y/o mantener una erección suficiente para tener una actividad sexual satisfactoria". La disfunción eréctil es, sin lugar a dudas, un problema de salud pública; su prevalencia aumenta sorprendentemente con el paso de los años: se sabe que a los 40 años, 40% de la población masculina tiene algún grado de disfunción eréctil. A los 50 el porcentaje asciende a 50%, a los 60 años 60%, a los 70 años 70% y de los 80 en adelante la cercanía es próxima a 100%. De hecho en Colombia, Venezuela y Ecuador se llevó a cabo el Estudio DENSA, Disfunción Eréctil en el Norte de Sudamérica, una investigación epidemiológica de diseño descriptivo, transversal, con una muestra representativa de la población urbana masculina mayor de 40 años, que involucró 622 hombres en Colombia, 670 en Ecuador y 654 en Venezuela, para evaluar la prevalencia de la disfunción eréctil en estos países.

En este estudio se encontró que la disfunción eréctil es un problema de salud pública también en nuestros países. Más de la mitad de los hombres mayores de 40 años en Colombia, Venezuela y Ecuador sufren de algún grado de disfunción eréctil y esto es muy semejante a lo encontrado por el estudio de Massachusetts, que es quizá la investigación de referencia a nivel poblacional acerca de la disfunción eréctil y que informó 52% de prevalencia de esta

patología en la comunidad masculina norteamericana mayor de 40 años.

En el estudio DENSA se vio que hay un riesgo acentuado de disfunción eréctil en la medida que aumenta la edad como se expresó arriba. Además, se encontró que entre menor sea el nivel de educación de las personas mayor es el riesgo de disfunción eréctil; así mismo, el hecho de estar asalariado es un factor protector de esta patología, en tanto que algunas enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes o la depresión son factores de riesgo claros de la misma.

Estos conocimientos no son nuevos; de hecho Virag y colaboradores publicaron en *The Lancet* en 1985 un estudio en el que evaluaron los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en 440 hombres con disfunción eréctil y encontraron que aquellas personas con diabetes, dislipidemia y tabaquismo tenían mayor grado y mayor frecuencia de disfunción eréctil que el grupo control. También se evidenció que el índice de presión sanguínea peneana dado por la relación entre la presión peneana sobre la presión arterial braquial, disminuía significativamente en la medida en que aumentaba el número de factores de riesgo cardiovascular en dicha población.

Otras investigaciones refuerzan lo citado atrás: pacientes diabéticos o hipertensos, de acuerdo con el estudio M-MAS tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar una disfunción eréctil. Por otra parte, los pacientes fumadores corren el riesgo de tener una disfunción eréctil completa de 56% frente a tan sólo 21% de los no fumadores. Wyei y colaboradores encontraron que tener el colesterol total por encima de 240 mg/dL era un franco predictor de disfunción eréctil, en tanto que aquéllos que tenían HDL mayor de 60 mg/dL poseían un factor protector estadísticamente significativo.

En la década pasada estudios como el de Azadzo y colaboradores evidenciaron que la hipercolesterolemia, *per se*, afectaba la suplencia arterial en el pene de conejos alimentados con dietas ricas en grasas saturadas. Estas experiencias demostraron claramente que había una co-

Dr. Manuel E. Chaves R.: Presidente de la Asociación Colombiana para el Avance de la Investigación Científica y Director Médico de Pfizer S.A. Bogotá, D.C.

relación entre el factor de riesgo de enfermedad cardiovascular con los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción eréctil.

Todo esto nos lleva a considerar que tanto la disfunción eréctil como la enfermedad cardiovascular tienen factores de riesgo comunes y surge, entonces, una pregunta: ¿Cuál es el común denominador que justifica por igual a la enfermedad cardiovascular y a la disfunción eréctil? La respuesta es una sola... *la disfunción endotelial*.

Aspectos fisiopatológicos

La erección del pene está íntimamente relacionada con la actividad de las células endoteliales, de las neuronas no adrenérgicas y no colinérgicas y de la función del tejido muscular liso peneano. Una estimulación sexual lleva a una liberación importante de óxido nítrico (ON), tanto por parte de las células endoteliales como de las neuronas no adrenérgicas no colinérgicas y este óxido nítrico hace que la guanil ciclasa convierta al GTP en GMP cíclico. El GMP cíclico, como segundo mensajero, va a provocar relajación del tejido muscular liso de los cuerpos cavernosos y va a mantener la erección hasta que la fosfodiesterasa 5, enzima responsable del catabolismo del GMP cíclico, lo destruye y retorna el sistema a su condición original.

El GMP cíclico es un segundo mensajero responsable, entre otras cosas, de la inhibición de la agregación plaquetaria, de la relajación del músculo liso, la degranulación de neutrófilos, la movilidad de los espermatozoides, la transducción de señales visuales y el desarrollo de las células germinales. Es importante tener en cuenta estos conocimientos para comprender las implicaciones a nivel endotelial y celular, del incremento del GMP cíclico durante la actividad sexual y durante el tratamiento con medicamentos como el sildenafil.

La actividad del GMP cíclico depende de su síntesis dada por la guanil ciclasa y de su destrucción dada por una serie de fosfodiesterasas como la 5, 6 y 9. La fosfodiesterasa 5 es la única fosfodiesterasa que tiene como sustrato al GMPc a nivel del pene y por ello la inhibición selectiva de esta fosfodiesterasa permite una acción específica en este órgano.

En los últimos años se han encontrado diferentes fosfodiesterasas; la cuenta hoy en día sobrepasa la decena de ellas. Algunas de estas fosfodiesterasas tienen como sustrato principal al GMP cíclico en tanto que otras al AMP cíclico. La fosfodiesterasa 5 se encuentra presente en el pene, los vasos sanguíneos y las plaquetas. De ahí que la inhibición de esta fosfodiesterasa tenga que ver con modificaciones en estos órganos o células.

¿Y qué es realmente lo que hace el GMP cíclico a nivel del pene, para provocar la erección? El GMP cíclico se va a unir a proteína-quinasa dependientes del GMP cíclico y éstas van a provocar cambios iónicos en los canales de calcio y de potasio que permiten una activación de las bombas de calcio y de los canales de calcio/potasio y una

reducción o freno del ingreso del calcio a la célula. Esto permite un descenso importante en la concentración intracelular del calcio, lo que lleva a un incremento en las fosfatasa de miocina y a cambios en la fosforilación de la misma con la consecuente relajación del músculo liso y la erección del pene. Cuando esto se ha producido, el GMP cíclico es atacado por la fosfodiesterasa 5 y transformado en GMP con lo que revierte la erección y viene de nuevo la flacidez del pene.

Cuando hay factores de riesgo de disfunción eréctil, o factores de riesgo cardiovascular, se provoca fundamentalmente una reducción del óxido nítrico en el sistema y una actividad reducida de la superóxido dismutasa y otros antioxidantes. Esto provoca un incremento en los radicales superóxido que van a reaccionar con el óxido nítrico para formar peroxinitritos que son iones verdaderamente lesivos para la célula endotelial y para todo el sistema.

El peroxinitrito y los radicales superóxido reducen la disponibilidad del óxido nítrico, inhiben la relajación mediada por el endotelio, literalmente "quemán" a las células endoteliales, inhiben la formación de prostaciclina y provocan una contracción directa de las células musculares lisas vasculares del pene, llevando con todo esto a vasoconstricción y flacidez del pene.

Pero también otros sistemas se ven afectados por esta condición. La reducción del óxido nítrico y de la prostaciclina que provocan como mencionamos atrás disminución en el GMP cíclico, llevan a un incremento de la selectina p y de los receptores GPIIb/IIIa de las plaquetas, que conducen a un incremento en la agregación plaquetaria. Este fenómeno provoca liberación de tromboxano A2 y de serotonina, componentes vasoconstrictores que favorecen la flacidez del pene.

Y por si todo esto fuera poco, la agregación plaquetaria se acompaña del incremento de factores de adhesión celular como el ICAM y VCAM, que van a facilitar adicionalmente la coadherencia de neutrófilos a las plaquetas. Esta relación entre plaquetas y leucocitos provoca por un lado incremento de radicales superóxido, leucotrienos, factor activador de las plaquetas, angiotensina 2 y endotelinas, que amplifican agudamente el problema, pero por otro lado también favorecen el incremento del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor beta de crecimiento de los fibroblastos y factor de necrosis tumoral que en su conjunto provocan alteraciones en la biología de las células musculares lisas vasculares, que van a cambiar su fenotipo de contráctil a secretor, produciendo gran cantidad de tejido fibroso y daño permanentemente de la arquitectura, la anatomía y la histología del pene.

También es bueno comprender que el estrés de rozamiento provocado por la ingurgitación de los cuerpos cavernosos al abrirse los vasos sanguíneos, provoca reacciones diferentes en un pene normal que en un pene afectado por la disfunción eréctil. En el pene normal el estrés de rozamiento favorece la producción de óxido nítri-

co lo que va a ser positivo para la función erectiva. En tanto que en un ambiente patológico el estrés de rozamiento, lejos de provocar liberación de óxido nítrico, favorece la liberación de VCAM e ICAM con todas las consecuencias negativas mencionadas atrás.

El sildenafil es un medicamento que amplifica la vía neuronal y endotelial ON-GMPc al inhibir la fosfodiesterasa 5, lo que resulta en potenciación de la relajación de los cuerpos cavernosos. Su acción es atenuada o inhibida por sustancias inhibitoras del óxido nítrico como el L-NAME o por la denudación del endotelio, lo cual muestra claramente que su acción es endotelio dependiente.

Por su mecanismo de acción y su función endotelial hay una serie de implicaciones clínicas del sildenafil. A nivel peneano, por ejemplo, aumenta la actividad del sistema óxido nítrico/GMP cíclico no sólo en los cuerpos cavernosos sino en las arterias peneanas. También crea una posible sinergia con otros mecanismos relajadores como el péptido intestinal vasoactivo y las prostaglandinas vasodilatadoras y previene la proliferación del tejido muscular liso vascular y la fibrosis del tejido eréctil. Es probable que en un futuro se puedan encontrar a nivel peneano y a nivel de la disfunción sexual otras indicaciones para el uso de este medicamento.

El sildenafil, al bloquear la fosfodiesterasa 5, que como mencionamos atrás está presente también en los vasos sanguíneos y en las plaquetas, puede provocar cambios importantes en otros órganos y sistemas como por ejemplo favorecer la vasodilatación mediada por flujo en poblaciones especiales o mejorar los cuadros de hipertensión pulmonar. Todas estas son posibilidades terapéuticas de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Es probable que en un futuro no muy lejano la inhibición de fosfodiesterasa 5 esté indicada en la hipertensión pulmonar o en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Katz y colaboradores en 1992 demostraron que la respuesta a la nitroglicerina era muy evidente en personas normales pero muy reducida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Esto llevó al doctor Katz a desarrollar una investigación con 48 pacientes en la que midió el efecto de la inhibición aguda de la fosfodiesterasa 5 con sildenafil en la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estadios II y III y encontró que antes del sildenafil la respuesta a la vasodilatación mediada por flujo era mucho menor y con diferencias estadísticamente significativas frente a la respuesta obtenida con la aplicación de sildenafil. Esto demuestra que la inhibición de la fosfodiesterasa 5, por su acción sobre el endotelio, de por sí afectado en patologías tan importantes como la falla cardíaca, puede significar esperanzas terapéuticas en los próximos años.

El enfoque de la disfunción eréctil en los últimos tiempos ha cambiado y su comprensión ha llevado a que el tratamiento de esta enfermedad sea responsabilidad de todo el cuerpo médico, puesto que involucra al endotelio que es de por sí el órgano más ubicuo y generalizado del cuerpo.

Hace unos años la psiquiatría era la única responsable del tratamiento de la gran mayoría de los pacientes con disfunción eréctil; tiempo después, por la aparición de nuevas alternativas terapéuticas fundamentalmente invasivas, el urólogo empezó a adquirir importancia marcada en el tratamiento de esta enfermedad; los endocrinólogos al tener un mayor conocimiento de la fisiopatología de la disfunción eréctil también asumieron su papel, pero ya con el advenimiento de medicamentos como el sildenafil el internista, el cardiólogo y el médico general adquieren un papel preponderante y hoy en día todos ellos y todos los médicos que están tratando a la población masculina, sobre todo aquella mayor de 40 años, tienen una responsabilidad directa en la terapia de la disfunción eréctil

Esto exige un enfoque terapéutico integral, tanto preventivo como de control de los factores de riesgo. Además, medicamentos como el sildenafil normalizan la actividad del sistema óxido nítrico/GMP cíclico, gracias a un aumento de la actividad del GMP. Posiblemente una reducción de la agregación plaquetaria con drogas como la aspirina y el control de estrés oxidativo con medicamentos como los antioxidantes, también llegarán a ser importantes en esta intervención.

Estamos frente a una problemática de salud pública. La disfunción eréctil es un anunciante temprano de la disfunción endotelial, está íntimamente relacionada con ella y su enfoque diagnóstico y terapéutico integrales son requeridos para garantizar un abordaje exitoso y oportuno del problema.

Bibliografía

1. Andersson K-E, Stief C. Penile Erection and Cardiac Risk: Pathophysiologic and Pharmacologic Mechanisms. *The American Journal of Cardiology* 2000; **86**:23F-26F.
2. Cheitlin M, Hutter AM, et al. Use of Sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:273-282.
3. Chen J, Chiou, WF, et al. Effect of the Plant-Extract Osthole on the Relaxation of Rabbit Corpus Cavernosum tissue *in vitro*. *J Urol* 2000; **163**:1975-1980.
4. Chiou W, Chen J, et al. Relaxation of corpus cavernosum and raised intracavernous pressure by berberine in rabbit. *British Journal of Pharmacology* 1998; **125**:1677-1684.
5. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate in the Treatment of Erectile Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *The American Journal of Cardiology* 1999; **83**:29C-34C.
6. DeBusk R, Drory Y, et al. Management of Sexual Dysfunction in Patients with Cardiovascular Disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology* 2000; **86**:175-181.
7. Feenstra J, Van Drie-Pierik R, et al. Acute Myocardial Infarction associated with Sildenafil. *Lancet* 1998; **352**:957-962.
8. Herrmann H, Chang G, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 2000; **342**:1622-1626.
9. Jackson G. Sexual Intercourse and Stable Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology* 1999; **83**:1C-20C.
10. Jeremy JY, Angelini GD, et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovascular Research* 2000; **40**:50-54
11. Katz SD, Balidemaj K, et al. Acute Type 5 Phosphodiesterase Inhibition with Sildenafil Enhances Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; **36**:845-851.
12. Kloner RA, Jarow JP. Erectile Dysfunction and Sildenafil Citrate and Cardiologists. *The American Journal of Cardiology* 1999; **83**:576-582.
13. Kloner RA. Sex and the Patient with Cardiovascular Risk Factors: Focus on Sildenafil. *The American Journal of Medicine* 2000; **109**:13S-21S.

14. **Moreland RB, Goldstein I, et al.** Sildenafil Citrate, a Selective Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor; Research and Clinical Implications in Erectile Dysfunction, *TEM* 1999; 10:97-104
15. **Phillips BG, Masahiko K, et al.** Sympathetic Activation by Sildenafil. *Circulation* 2000; 3068-3073.
16. **Simonsen U, Contreras J, et al.** Effect of sildenafil on non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in bovine penile small arteries. *European Journal of Pharmacology* 2001 ; 412:155-169.
17. **Takagi M, Mochida H, et al.** Pharmacological profile of T-1032, a novel specific phosphodiesterase type 5 inhibitor, in isolated rat aorta and rabbit corpus cavernosum, *European Journal of Pharmacology* 2001 ; 411 ; 161 -168
18. **Webb DJ, Freestone S.** Sildenafil Citrate and Blood-Pressure-Lowering Drugs: Results of Drug Interaction Studies with an Organic Nitrate and a Calcium Antagonist. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83:21 C-28C.
19. **Zusman RM.** Cardiovascular Data on Sildenafil Citrate. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83:1C-20C.
20. **Zusman RM, Morales A, et al.** Overall Cardiovascular Profile of Sildenafil Citrate. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83:35C-44C.