

DISFUNCIÓN ERÉCTIL DE ORIGEN VASCULAR

Ander Astobieta Odriozola, Mikel Gamarra Quintanilla, José Gregorio Pereira Arias, Asier Leibar Tamayo y Gaspar Ibarluzea González.

Servicio de Urología. Hospital de Galdakao-Usánsolo. Vizcaya. España.

Resumen.- La etiología vascular de la disfunción eréctil está presente en el 60% de los pacientes con DE. La enfermedad de pequeños vasos, como en la diabetes, y la arteriosclerosis de arterias de mayor tamaño, como en la hipertensión, causa insuficiencia arterial y disfunción eréctil.

El tabaco altera la hemodinámica arterial del pene, causando disfunción eréctil en un alto porcentaje de fumadores de edad avanzada: la fibrosis y estenosis de las arterias pélvicas acelera la arteriosclerosis existente. La disfunción venoclusiva puede deberse a la disminución de la distensibilidad de cuerpos cavernosos o anomalías inherentes en la albugínea.

El factor de crecimiento vascular endotelial puede desempeñar un papel en la modulación de la vascularización de la arquitectura normal del pene.

Distintos acontecimientos, todos ellos importantes, pueden causar disfunción eréctil. Además, ninguna causa puede participar de forma independiente. Una cascada de situaciones (incluidos los factores psicológicos, así como los orgánicos) pueden llevar a la disfunción eréctil. Una comprensión continuada de las causas orgánicas de la disfunción eréctil permitirá al médico descubrir tratamientos para su corrección, así como proporcionar seguridad al paciente.

Palabras clave: Disfunción eréctil. Endotelio. Disfunción endotelial. Hipercolesterolemia. Hipertensión. Óxido nítrico.

Summary.- Vascular etiology is present in up to 60% of the patients with erectile dysfunction (ED). Both small vessel disease, such as that in diabetes mellitus, and arteriosclerosis of bigger size arteries, as in hypertension, cause arterial insufficiency and erectile dysfunction.

Tobacco smoking alters the arterial hemodynamics in the penis, causing erectile dysfunction in a high percentage of advanced age smokers: pelvic arteries fibrosis and stenosis accelerates the existing arteriosclerosis. Venous occlusive dysfunction may be due to the decrease of corpora cavernosa compliance or tunica albuginea inherent anomalies.

Vascular endothelial growth factor may play a role in the modulation of vascularization of the normal penile architecture.



CORRESPONDENCIA

Ander Astobieta Odriozola
Servicio de Urología
Hospital de Galdakao-Usánsolo
48960 Vizcaya (España)

anderastobieta@terra.es

Various events, all of them important, may cause erectile dysfunction. Moreover, no cause can participate independently. A cascade of situations (including psychological factors as well as organic) may lead to erectile dysfunction. A continuous understanding of organic causes of erectile dysfunction will allow physicians to discover treatments for their correction, as well as to give confidence to the patient.

Keywords: Endothelium. Endothelial dysfunction. Hypercholesterolemia. Hipertension. Nitric oxide. Erectile dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La disfunción eréctil (DE) (1) en los hombres es en su mayoría vasculogénica (2-3). Diversos estudios sugieren que los hombres con factores de riesgo cardiovascular como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hiper o dislipidemia tienen un riesgo de padecer DE significativamente más alto (4). El riesgo de DE se ha señalado que aumenta con el número de estos factores de riesgo cardiovascular (Tabla I) (5), los cuales a menudo se encuentran presentes como componentes del síndrome metabólico (6-7).

La aterogénesis, con la disfunción endotelial como su sello distintivo, ha sido relacionada con el síndrome metabólico y es la base fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular. Caracterizada por una deficiente síntesis, liberación y actividad principalmente del óxido nítrico por el endotelio vascular (8), la disfunción endotelial también se traduce en un

TABLA I. LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA DISFUNCION ERÉCTIL: FACTORES VASCULARES.

• Infarto de miocardio
• De la cirugía de bypass coronario
• Accidente vascular cerebral
• Enfermedad vascular periférica
• Hipertensión
• Hiperlipidemia
• Tabaco

deterioro de la capacidad de mantener la erección del pene, que culmina en la DE (9-10). Una reciente revisión sobre DE y la disfunción endotelial sugiere la existencia de una relación íntima entre ambas, así como también una relación entre las dos y la enfermedad cardiovascular (11).

Aunque la disfunción eréctil es una consecuencia natural del proceso de envejecimiento, su severidad está directamente relacionada con factores de riesgo vascular, todos los cuales están a su vez asociados con la disfunción endotelial.

El endotelio vascular del pene tiene un papel fundamental en la modulación del tono vascular y el flujo de sangre hacia el pene, en respuesta a los estímulos hormonales, nerviosos y mecánicos. El endotelio libera diversos factores que afectan a la actividad contráctil y relajadora del músculo liso vascular subyacente.

Además, cambios físicos hemodinámicos causados por alteraciones en el flujo sanguíneo del pene y la consiguiente liberación de diversos mediadores modulan el tono del músculo liso subyacente.

En la disfunción endotelial el papel regulador del endotelio está alterado, resultando en una respuesta disminuida a los mediadores de vasodilatación y/o un aumento de la sensibilidad a varios agentes vasoconstrictores.

El término disfunción endotelial implica una disminución de la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso dependiente del endotelio, en su mayor parte secundarios a una mayor destrucción o pérdida total de la bioactividad de óxido nítrico en el árbol vascular.

La disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular comparten los mismos factores de riesgo que la hipertensión, la diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo. Esto conduce a pensar que la disfunción eréctil es una manifestación de la enfermedad vascular.

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

La erección del pene es causada por una serie de acciones: la relajación de las arterias cavernosas y de los senos cavernosos, lleva a un aumento del flujo sanguíneo hacia el pene, la acumulación de sangre en los senos, y un aumento en la presión cuerpos cavernosos del pene (12). Estas acciones están mediadas por la activación de la ruta di-

latadora del óxido nítrico (ON)-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (13). Las dos principales fuentes de ON en el pene son los nervios adrenérgicos y no colinérgicos, y el endotelio que recubre las arterias del pene y los senos cavernosos (14-15). El ON se difunde hacia las células musculares lisas, aumentando la formación de GMPc, que actúa como segundo mensajero (14-16). El GMPc que se acumula es degradado por la fosfodiesterasa (PDE), (17-18) siendo la PDE5 la isoforma predominante de esta enzima en el cuerpo cavernoso (12-17). Los inhibidores farmacológicos de la PDE5 pueden reducir esta destrucción de cGMP para aumentar la erección del pene.

La misma ruta del ON-GMPc, que es crítica para la función eréctil fue descubierta años antes como un dilatador clave derivado del endotelio de

las arterias en la vascularización sistémica, coronaria y pulmonar (19-20). Además de ser un vasodilatador, el ON interviene en muchas de las funciones antiaterogénicas del endotelio arterial. Limita el reclutamiento vascular de los leucocitos por inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión de leucocitos. (20-21) Inhibe la proliferación del músculo liso vascular y limita la trombosis intravascular (20-21). En el contexto de los factores de riesgo, la pérdida de la actividad biológica del endotelio-derivado se acompaña de otras alteraciones en el fenotipo endotelial que aumentan aún más la tendencia a la vasoconstricción, la trombosis, la inflamación y proliferación celular en la pared vascular. Así, la pérdida de ON y la disfunción endotelial tienen el potencial de contribuir a acontecimientos fundamentales en el curso de la aterosclerosis humana.

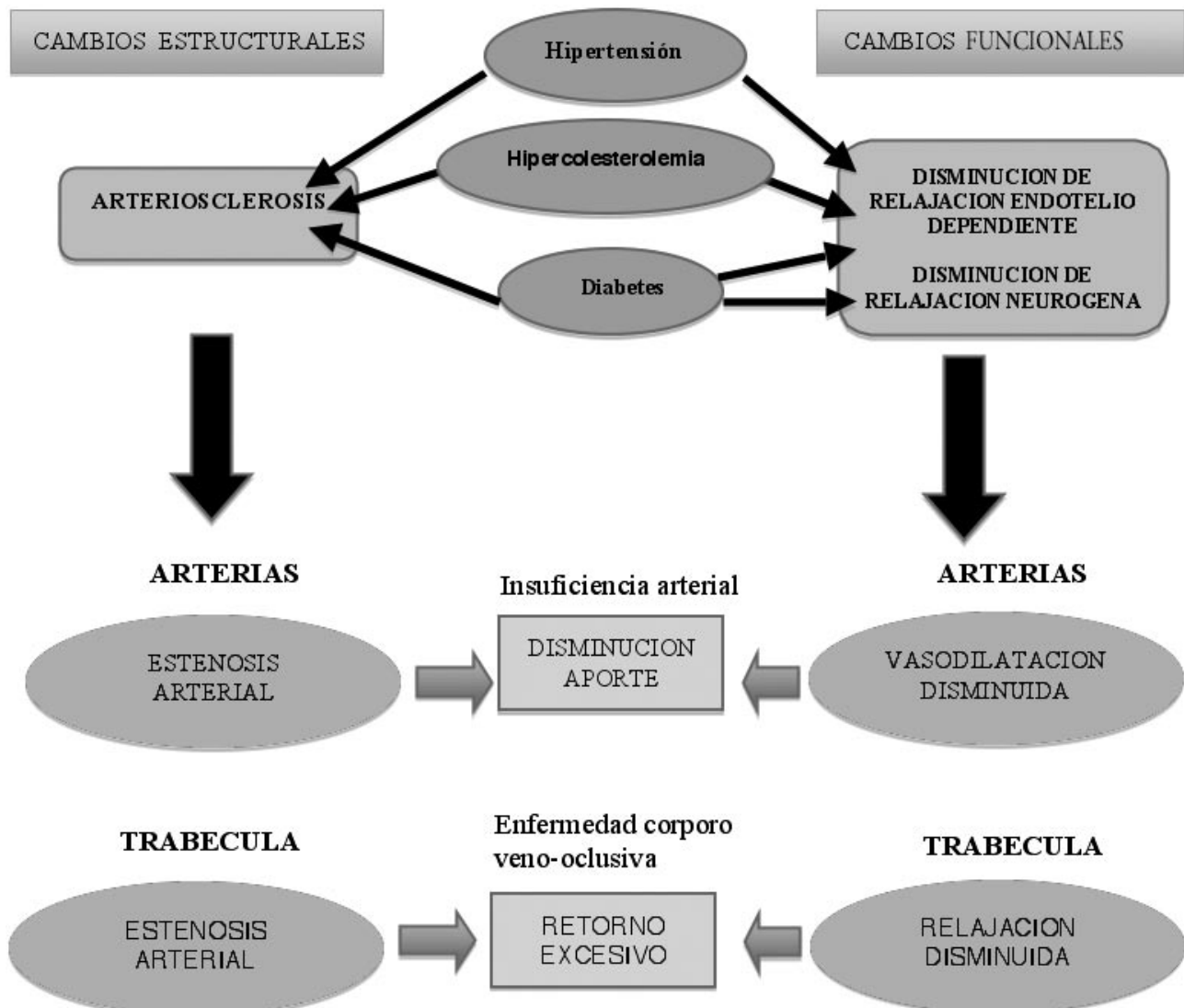


FIGURA 1. Fisiopatología de la disfunción eréctil vascular.

En el contexto clínico, la pérdida de NO endotelial se produce en las primeras etapas de la aterosclerosis. De hecho, se ha vinculado a cada uno de los factores de riesgo aterogénico, como las diversas formas de dislipidemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo, el envejecimiento, la menopausia, hiperhomocisteinemia, y una historia familiar de aterosclerosis prematura (20-21). 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 ON 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.

Debido a que la pérdida de ON está estrechamente relacionada con la aterosclerosis y sus factores de riesgo, numerosos estudios han investigado si la disfunción endotelial predice complicaciones clínicas asociadas con la aterosclerosis. Se ha testado por varios métodos que la función endotelial mediada por ON en las arterias coronarias y periféricas, los sujetos con la función endotelial dañada tuvieron una incidencia mucho mayor de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento de la evaluación en comparación con sujetos con la función endotelial conservada.

Debido a que el endotelio es un objetivo que integra los efectos perjudiciales, tradicionales y conocidos y a la vez factores de riesgo desconocidos, este endotelio sirve como un "barómetro" útil del riesgo de aterosclerosis (20-22).

La creciente evidencia sugiere 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 de enfermedad arterial coronaria (EAC) por varios años. Por ejemplo, el 57% de los hombres sometidos a injerto de derivación de la arteria coronaria y el 64% de los hombres con infarto agudo de miocardio anterior habían presentado DE anteriormente (23-24).

Se ha sugerido que la deficiencia de ON se manifiesta ya en DE, porque la erección requiere una importante, quizás más del 80%, dilatación de las arterias del pene (25). Curiosamente, los sujetos con DE tienen evidencia de disfunción endotelial en las arterias sistémicas y una disminución en la ruta del ON-GMPc que está presente antes de que otras pruebas más sofisticadas puedan detectar el proceso de aterosclerosis (26). Por lo tanto, la disfunción eréctil y la disfunción endotelial, parecen ser precur-

sores sensibles de la aterosclerosis y sus complicaciones.

Mecanismo molecular de la contracción del músculo liso y relajación

La contracción del músculo liso y la relajación es regulada por el Ca^{2+} sarcoplásmico. La noradrenalina en las terminaciones nerviosas y endotelinas y la prostaglandina F₂ del endotelio activan los receptores en las células del músculo liso para aumentar el trifosfato de inositol y el diacilglicerol, lo que resulta en la liberación de calcio desde las reservas intracelulares, como el retículo sarcoplásmico, y/o la apertura de canales de calcio en el músculo liso de la membrana celular que conduce a un flujo de calcio desde el espacio extracelular. Esto provoca un aumento transitorio de Ca^{2+} citosólico de un nivel de reposo de 120 a 270 a 500 a 700 nM (26). En el nivel elevado, el Ca^{2+} se une a la calmodulina y los cambios de conformación de este último para exponer los sitios de interacción con la cadena ligera de la miosina kinasa. La activación resultante cataliza la fosforilación de la miosina de cadenas ligeras y dispara el ciclo de los puentes cruzados de miosina (cabezas) a lo largo de filamentos de actina y el desarrollo de la fuerza. Además, la fosforilación de la cadena ligera también activa de la miosina ATPasa, que hidroliza ATP para proporcionar energía para la contracción muscular. Una vez que la concentración citosólica de Ca^{2+} devuelve los niveles basales, el calcio y la sensibilización de las vías toman el relevo. Uno de esos mecanismos es a través de la vía de la activación de los receptores excitatorios acoplado a proteínas G que también pueden causar la contracción, al aumentar la sensibilidad de calcio sin ningún cambio en la concentración citosólica de Ca^{2+} . Esta vía implica RhoA, una pequeña proteína G monomérica que activa la Rho-kinasa. La Rho-kinasa activada se fosforila y por ello, inhibe la subunidad reguladora de la fosfatasa de la miosina del músculo liso, lo cual previene la defosforilación de los miofilamentos, manteniendo así el tono de contracción (27). Se ha demostrado que RhoA y la Rho-kinasa se expresan en el músculo liso del pene (28-29).

Curiosamente, la cantidad de RhoA expresada en el músculo liso del cuerpo cavernoso es 17 veces mayor que en el músculo liso vascular. (29) Un inhibidor selectivo de Rho-kinasa ha mostrado inducir la relajación del cuerpo cavernoso humano in vitro e inducir la erección del pene en modelos animales (30). En ratas anestesiadas transfectadas con RhoA dominante negativo, se ha demostrado una elevada función eréctil en comparación con los animales control (31). El consenso es que la contracción fásica del

músculo liso del pene está regulada por un aumento de la concentración citosólica de Ca^{2+} y la contracción tónica se rige por la sensibilización de las vías de calcio (32).

Además de la función central de la fosforilación de la miosina en la contracción del músculo liso, otros mecanismos pueden modular o ajustar el estado de contracción. Por ejemplo, caldesmón pueden estar implicado en la fuerza de contracción, se mantiene a un bajo nivel de fosforilación de la miosina y con un bajo gasto de energía.

La relajación del músculo sigue a una disminución de Ca^{2+} libre en el sarcoplasma. La calmodulina entonces se disocia de la quinasa de cadena ligera de la miosina y lo inactiva. La miosina es desfosforilada por la fosfatasa de cadena ligera de la miosina y se desprende de los filamentos de actina, y el músculo se relaja (26). Otros sugieren que la ruta inhibitoria del NO-GMPc en el músculo liso del cuerpo cavernoso no es simplemente un cambio de los mecanismos de transducción de señal de excitación; un mecanismo no identificado puede contribuir a la relajación por la disminución de la tasa de contracción de los enlaces cruzados a través de la fosforilación. AMPc y GMPc son los segundos mensajeros involucrados en la relajación del músculo liso. Activan las proteínas quinasas dependientes del AMPc y GMPc, que a su vez fosforilizan ciertas proteínas y los canales de iones, resultando en 1) apertura de los canales de potasio y la hiperpolarización, 2) el secuestro de calcio intracelular por el retículo endoplásmico, y 3) la inhibición de canales de calcio voltaje dependientes, bloqueando la entrada de calcio. La consecuencia es una caída libre en el calcio libre citosólico y la relajación del músculo liso.

Fisiopatología de la disfunción eréctil vascular

Diferentes situaciones conducen a una disfunción eréctil vascular, como se muestra en la Figura 1.

Disfunción eréctil arteriogénica

La enfermedad aterosclerótica o traumática oclusiva arterial del árbol de las arterias hipogástricas-arterias helicinae cavernosas puede disminuir la presión de perfusión y el flujo arterial a los espacios sinusoidales, y así aumentar el tiempo máximo para la erección y la disminución de la rigidez del pene erecto. 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 (33). Los factores comunes de riesgo asociados con la insuficiencia arterial incluyen hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, traumatismo perineal o pélvico y radioterapia pélvica. (34-35) Shabsigh et al. informaron que los hallazgos anormales en la vascularización del pene aumentaban significativamente cuando el número de factores de riesgo para la disfunción eréctil era mayor (36). 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 (37). El ciclismo de larga distancia o practicado durante largos periodos es también un factor de riesgo invocado por algunos para la disfunción eréctil vascular y neurogena (38 -39).

En un informe, los hombres diabéticos y los hombres de edad tenían una alta incidencia de lesiones fibróticas de la arteria cavernosa, con proliferación de la íntima, calcificación y estenosis luminal (33). La nicotina pueden afectar negativamente a la función eréctil no sólo por la disminución del flujo arterial al pene, sino también por el bloqueo de la relajación del músculo liso y dificultando la oclusión venosa normal (40-41). La disfunción eréctil y las enfermedades cardiovasculares comparten los mismos factores de riesgo como la hipertensión, la diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo (42-43). Las lesiones en las arterias pudendas son mucho más comunes en los hombres con disfunción eréctil que en la población general de edad similar (44). Por lo tanto, la disfunción eréctil puede ser una manifestación de la enfermedad arterial generalizada o focal (45).

Mecanismos de la DE arterial

- **Cambios estructurales.** En la DE debida a insuficiencia arterial, hay una disminución en la tensión de oxígeno en la sangre de los cuerpos cavernosos del pene frente a las medidas en pacientes con disfunción eréctil psicógena (46). Dado que la formación de PGE1 y PGE2 es oxígeno-dependiente, un aumento en la tensión de oxígeno se asocia con una elevación de la PGE2 y la supresión de la síntesis de colágeno inducida por TGF-1 en el cuerpo cavernoso del conejo y cuerpo cavernoso humano (47-48). A la inversa, una disminución en la tensión de oxígeno puede disminuir el contenido cavernoso trabecular del músculo liso y conducir a una fuga venosa difusa (49-50).

Una luz estrechada o una disminución de la proporción entre la pared y la luz arterial contribuye

al aumento de la resistencia vascular periférica en la hipertensión (51). Un aumento de la resistencia también se ha encontrado en la vascularización del pene de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), y estas alteraciones se atribuyen a los cambios estructurales del tejido arterial y eréctil (52-53). El aumento de la expansión de la matriz extracelular afecta tanto al intersticio como a las estructuras nerviosas del pene.

- **Vasoconstricción.** Se ha observado un aumento del tono basal y miogénico en las arterias de ratas hipertensas. El aumento de la actividad nerviosa simpática que acompaña a la hipertensión también se ha descrito en el hombre y en animales hipertensos (54-55). El aumento de la vasoconstricción de los vasos del pene en las SHR inducida por la infusión de fenilefrina, fue atribuida a la hipertrofia de la pared vascular, pero no por la alteración de neurotransmisores simpáticos (52).

- **Vasodilatación disminuida endotelio dependiente.** En pacientes con hipertensión esencial, la vasodilatación dependiente del endotelio provocada por la infusión de agonistas, como acetilcolina y bradikina, no es tan efectiva por lo que el flujo arterial se encuentra disminuido (56-57). La evidencia reciente indica que la disfunción severa endotelial en la circulación coronaria puede predecir eventos coronarios mayores (58-59). La disfunción endotelial medida como la vasorrelajación inducida por acetilcolina es evidente en las pequeñas arterias de pacientes con hipertensión renovascular (60-61). Sin embargo, hay una falta de estudios de la función endotelial en el pene de hombres hipertensos.

En las SHR, el efecto relajante de la acetilcolina es mitigado tanto en grandes como en pequeñas arterias, y la disfunción endotelial parece desarrollarse con la aparición de la hipertensión (62).

La relajación dependiente del endotelio producida por la acetilcolina también está deteriorada en tejido cavernoso de las SHR y se restaura parcialmente con la administración de indometacina. El deterioro de la relajación dependiente del endotelio podría ser atribuido a la angiotensina II y al tromboxano superóxido en las arterias de las SHR o de la alta presión arterial por se (64-65).

Disfunción eréctil venogénica

El fallo de una adecuada oclusión venosa ha sido propuesto como una de las causas más comunes de impotencia vasculogénica (66). La disfunción venooclusiva puede ser consecuencia de los procesos fisiopatológicos siguientes:

- La presencia o el desarrollo de grandes canales de drenaje venoso de los cuerpos cavernosos.

- Los cambios degenerativos (enfermedad de Peyronie, la vejez, y la diabetes) o de lesión traumática de la albugínea (fractura de pene) que resulta en una insuficiente compresión de las venas subtuniciales y emisarias. En la enfermedad de Peyronie, la albugínea inelástica puede prevenir el cierre de las venas emisarias (67). Iacono et al. han postulado que una disminución de las fibras elásticas de la túnica albugínea y una alteración de su microarquitectura pueden contribuir a la disfunción eréctil en algunos hombres (68-69). Los cambios en la capa areolar subtunica puede alterar el mecanismo veno-oclusivo, como se observa ocasionalmente en pacientes después de la cirugía para la enfermedad de Peyronie (70).

- Alteraciones estructurales en los componentes fibroelásticos de las trabéculas, el músculo liso cavernoso, y el endotelio puede dar lugar a fugas venosas.

- Relajación trabecular insuficiente del músculo liso, provocando una inadecuada expansión sinusoidal y una falta de compresión de las vénulas subtuniciales. Esto se puede producir en un individuo ansioso, con tono adrenérgico excesivo o en un paciente con insuficiente liberación de neurotransmisores. Se ha demostrado que la alteración de los receptores adrenérgicos o una disminución en la liberación de ON pueden aumentar el tono del músculo liso y deteriorar la relajación en respuesta a un relajante muscular endógeno (71).

- Derivaciones venosas adquiridas. El resultado de una corrección quirúrgica de priapismo puede causar un shunt glándulo-cavernoso o caverno-esponjoso persistente.

Componente fibroelástico

La pérdida de la elasticidad de los sinusoides del pene se asocia con un aumento del depósito de colágeno y una disminución de las fibras elásticas, como se puede ver en la diabetes, hipercolesterolemia, enfermedades vasculares, lesiones del pene, o la vejez (72-73). Sattar et al. encuentran una diferencia significativa en el porcentaje medio de fibras elásticas en el pene: 9% en el hombre normal, 5,1% en pacientes con disfunción venosa, y 4,3% en pacientes con enfermedad arterial. (74). En un modelo animal de DE vasculogénica, Nehra et al. demostraron que la capacidad de expansión del cuerpo cavernoso se correlaciona con el contenido de músculo liso y puede ser utilizado para predecir la histología trabecular (50). Moreland et al. han demostrado que

la prostaglandina E1 inhibe la síntesis de colágeno por el factor de crecimiento transformante-1 (TGF-1), en músculo liso cavernoso humano, lo que implica que la inyección intracavernosa de prostaglandina E1 puede ser beneficiosa en la prevención de la fibrosis intracavernosa (47).

Músculo liso

Debido a que el músculo liso cavernoso "controla" los eventos vasculares que conducen a la erección, el cambio del contenido de músculo liso y de su ultraestructura, pueden afectar a la respuesta eréctil. En un estudio de los tejidos del pene humano, Sattar et al. demostraron una diferencia significativa entre el porcentaje medio del músculo liso cavernoso normal en los hombres potentes, teñido con antidesmina (38,5%) o antiactina (45,2%), comparado con el grupo que presentaba disfunción venosa, antidesmina (27,4%), antiactina (34,2%) o el grupo con disfunción arterial, antidesmina (23,7%), antiactina (28,9%) (74). Un estudio bioquímico in vitro ha demostrado una disminución de la relajación relacionada con el endotelio y neurogénica del músculo liso del pene, en los hombres diabéticos con disfunción eréctil. En la DE vascular y neurogénica, el músculo liso dañado puede ser un factor clave, lo que agrava la causa principal (75). Pickard et al. también han demostrado un deterioro de la relajación provocada por los nervios y de la contracción adrenérgica estimulada del músculo cavernoso, así como una reducción del contenido del músculo en los hombres con disfunción venosa o mixta venosa /arterial (76).

Los canales iónicos están íntimamente vinculados a los acontecimientos bioquímicos de la función muscular, y una alteración de los canales de los iones puede tener un profundo efecto sobre la función muscular. Fan et al. publican una alteración de los maxi-canales de K⁺ en células de pacientes impotentes, y sugieren que el deterioro de la función o la regulación de los canales de potasio podría contribuir a la disminución de la capacidad de hiperpolarización, alteraciones en la homeostasis del calcio, y consecuentemente a la alteración de la relajación del músculo liso en pacientes con disfunción eréctil (77). En estudios con animales, Junemann et al. mostraron una importante degeneración del músculo liso con pérdida del contacto célula-célula en conejos alimentados con una dieta alta en colesterol durante 3 meses. En un modelo de conejo con impotencia vasculogénica, Azadzo y colaboradores demostraron que la disfunción veno-oclusiva puede ser inducida por isquemia cavernosa (78).

Endotelio

Por la liberación de agentes vasoactivos, el endotelio de los cuerpos cavernosos puede modificar el tono del músculo liso adyacente y afectar el desarrollo o la inhibición de la erección. El ON, prostaglandinas, polipeptido vasointestinal y endotelinas se han identificado en las células endoteliales. La activación de los receptores colinérgicos en las células endoteliales por la acetilcolina o el estiramiento de las células endoteliales, como resultado del aumento del flujo sanguíneo puede provocar una relajación del músculo liso subyacente, a través de la liberación de ON. La diabetes y la hipercolesterolemia han demostrado que producen alteraciones en la función de relajación mediada por el endotelio en el músculo cavernoso y afectar a la erección (79).

En resumen, distintos acontecimientos, todos ellos importantes, pueden causar disfunción eréctil. Además, ninguna causa puede participar de forma independiente. Una cascada de situaciones (incluidos los factores psicológicos, así como los orgánicos) pueden llevar a la disfunción eréctil. Una comprensión continuada de las causas orgánicas de la disfunción eréctil permitirá al médico descubrir tratamientos para su corrección, así como proporcionar seguridad al paciente.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

- **1. 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.
2. Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med* 2003;54:153–68.
- **3. 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.
4. 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.
5. 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.

- *6. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: Definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4:32–8.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28.
- **8. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–75.
- **9. Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, Simonsen U. Physiology of erectile function. *J Sex Med* 2004; 1:254–65.
10. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: Physiology and pathology. *J Urol* 1997;157:320–4.
- *11. Watts G, Chew KK, Stuckey BGA. The erectile endothelial dysfunction nexus: New opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:263–73.
12. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995;75:191–236.
13. 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.
14. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998;81:424–431.
15. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. A nitric oxidelike factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991;88:112–118.
16. 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.
17. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–748.
18. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:1–6.
19. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–376.
20. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049–2053.
21. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L–48L.
- *22. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640–642.
23. 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.
24. Levine LA, Kloner RA. Importance of asking questions about erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;86:1210–1213, A5.
25. 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.
26. Walsh MP. The Ayerst Award Lecture 1990. Calcium-dependent mechanisms of regulation of smoothmuscle contraction. *Biochem Cell Biol* 1991;69:771
27. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000;522(Pt 2):177.
28. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, et al. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 2002;14:1.
29. Wang H, Eto M, Steers WD, et al. RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 2002;277:30614.
30. Rees RW, Ralph DJ, Royle M, et al. Y-27632, an inhibitor of Rho-kinase, antagonizes noradrenergic contractions in the rabbit and human penile corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 2001;133:455.
31. Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, et al. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:427.
32. Celtek S, Rees RW, Kalsi J. A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1563.
33. Michal V, V R. Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In: *Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization*. Edited by A. Zorngiotti and G. Rossi. Springfield, IL: Charles C Thomas, pp
34. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, et al. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *Jama* 1984;251:903.
35. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Arterio-genic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology* 1990;174:1043.
36. Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, et al. Cigarette

- smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991;38:227.
37. 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.
 38. Andersen KV, Bovim G. Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists. *Acta Neurol Scand* 1997;95:233.
 39. Ricchiuti VS, Haas CA, Seftel AD, et al. Pudendal nerve injury associated with avid bicycling. *J Urol* 1999;162:2099.
 40. Junemann KP, Aufenanger J, Konrad T, et al. The effect of impaired lipid metabolism on the smooth muscle cells of rabbits. *Urol Res* 1991;19:271.
 41. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145:759.
 - *42. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001;166:569.
 43. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54.
 - *44. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985;1:181.
 45. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999;43:658.
 46. Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, et al. Cavernous oxygen tension in the patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997;9:149.
 47. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, et al. PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995;153:826.
 48. Nehra A, Gettman MT, Nugent M, et al. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol* 1999;162:910.
 49. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, et al. Trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol* 1991;260:H1590.
 50. Nehra A, Azadzi KM, Moreland RB, et al. Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159:2229. [PubMed: 9598575]
 51. Mulvany MJ. Small artery remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:49.
 52. Okabe H, Hale TM, Kumon H, et al. The penis is not protected--in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. *Int J Impot Res* 1999;11:133.
 53. Hale TM, Okabe H, Heaton JP, et al. Antihypertensive drugs induce structural remodeling of the penile vasculature. *J Urol* 2001;166:739.
 54. Norman RA Jr, Dzielak DJ. Immunological dysfunction and enhanced sympathetic activity contribute to the pathogenesis of spontaneous hypertension. *J Hypertens Suppl* 1986;4:S437.
 55. Mancica G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34:724.
 56. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22.
 - *57. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840.
 58. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948.
 59. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899.
 60. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998;31:335.
 61. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996;28:785.
 62. Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension* 1983;5:881.
 63. Behr-Roussel D, Chamiot-Clerc P, Bernabe J, et al. Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats: pathophysiological mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R682.
 64. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916.
 65. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Transient hypertension directly impairs endothelium-dependen-

- dent vasodilation of the human microvasculature. *Hypertension* 2000;36:941.
66. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol* 1988;140:69.
 67. Metz P, Ebbehøj J, Uhrenholdt A, et al. Peyronie's disease and erectile failure. *J Urol* 1983;130:1103
 68. Iacono F, Barra S, de Rosa G, et al. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by impotence. *Eur Urol* 1994;26:233.
 69. Iacono F, Barra S, De Rosa G, et al. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. *J Urol* 1993;150:1806.
 70. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol* 1991;146:849.
 71. Christ GJ, Maayani S, Valcic M, et al. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990;101:375.
 72. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am* 1987;256:90.
 73. Hayashi K, Takamizawa K, Nakamura T, et al. Effects of elastase on the stiffness and elastic properties of arterial walls in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1987;66:259.
 74. Sattar AA, Haot J, Schulman CC, et al. Comparison of anti-desmin and anti-actin staining for the computerized analysis of cavernous smooth muscle density. *Br J Urol* 1996;77:266.
 75. Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, et al. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *J Urol* 1991;145:749.
 76. Pickard RS, King P, Zar MA, et al. Corpus cavernosal relaxation in impotent men. *Br J Urol* 1994;74:485.
 77. Fan SF, Brink PR, Melman A, et al. An analysis of the Maxi-K+ (KCa) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1995;153:818.
 78. Azadzoï KM, Park K, Andry C, et al. Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *J Urol* 1997;157:1011.
 79. Azadzoï KM, Saenz de Tejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1991;146:238.