

Medicina molecular

"Non multum sed multa et nos mutamur"

Impotencia: ¿de urología a cardiología?

Cor. M.C. Ret. Mario **Castañeda Morales**

El problema de la incapacidad de obtener y mantener una erección peneana, impotencia (ahora llamada disfunción erectiva, DE), ha estado tradicional y razonablemente bajo el dominio exclusivo de la Urología. Sin embargo, desde hace unos 15 años se presentó la hipótesis de un trastorno arterial causal al asociársele con diabetes mellitus, hiperlipidemia, tabaco e hipertensión (factores de riesgo arterial) y demostrarse una presión arterial peneana menor a la braquial.¹ Ya más recientemente² y corrigiendo por edad, puesto que DE se presenta con mayor frecuencia con la edad (aunque no es producto de envejecimiento), se ha seguido confirmando la asociación con factores de riesgo para la enfermedad vascular aterosclerótica como colesterol total (HDL es protector también en DE). Y pacientes con más de una coronaria afectada presentan un mayor porcentaje de DE que aquéllos con sólo una afectada.³ Es más, experimentalmente se ha producido DE al convertir en

hipercolesterolémicos a animales de laboratorio. La presión intracavernosa no pudo ser mantenida en los animales de dicho grupo con estreches vascular y hasta en aquéllos sin estenosis angiográfica, lo cual puso de relieve aquí el papel de función endotelial.⁴ Las causas de DE son múltiples (ver Medicina Interna de Harrison) y la mayoría son de tipo orgánico (en los mayores de 45-50 años). De ellas, las más frecuentes son vasculares y neurales (diabetes, alcohol, prostatectomía, lesión espinal). Y de estas dos, la primera, con factores de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica, desde tabaco hasta hipertensión, LDL y diabetes (por la parte de dislipidemia), parece ser la más frecuente. Es decir, desde el punto de vista clínico, si un paciente se presenta con DE, será importante valorar enfermedad cardiovascular y viceversa, en uno con enfermedad o factores de riesgo cardiovascular, habrá que explorar sobre DE. Sin olvidar, desde luego, los problemas es-

estructurales regionales y los hormonales (esteroides sexuales, prolactina y tiroides), además de los medicamentos que, de nueva cuenta, son mayoritariamente de tipo cardíaco; y no sólo bloqueadores beta sino también tiazidas, clofibrato y gemfibrozil por ejemplo.

Otro puente importante hacia Cardiología es el problema de actividad física e isquemia coronaria. Y éste también en ambas direcciones. ¿Puede el enfermo coronario realizar actividad sexual sin exponerse grandemente a un evento fatal? ¿Puede el paciente con DE estrenar su nuevo tratamiento para corregirla sin más ni más cuando hace tiempo que no realiza un acto sexual y quizá sea sedentario y posea algún otro factor de riesgo cardiovascular? En general, la muerte durante el coito (factor de riesgo para infarto cardíaco) es un evento raro, un 0.6-0.9% de las muertes súbitas.⁵ Pero la mayoría de ellas (70-80%) ocurre en condiciones de activación del simpático con espasmo coronario y/o taquicardia como sucede en actividades extramaritales, con pareja joven y en sitios desacostumbrados.⁶ Esta situación es similar a lo reportado en la población general donde la muerte repentina por causa cardíaca presenta variaciones circadianas, semanales y estacionales atribuibles a disparadores de tipo físico y emocional.⁷ También en general, el esfuerzo físico durante el coito, medido calóricamente y por presión arterial y frecuencia cardíaca, no es mucho mayor al realizado en las actividades de la vida diaria.⁸ Mas en casos de compromiso coronario el cuadro es diferente aunque ilustrativo y de ayuda. Los pacientes que desarrollan isquemia durante el coito también la presentan durante la prueba de esfuerzo físico y los negativos en esta prueba, también son negativos durante el acto sexual. Los aumentos pico en el pulso mayores de 150/min (recordar edad) presentan asociación a isquemia sintomática o silenciosa.⁹ En el cardiólogo recae entonces la responsabilidad de la recomendación.

El puente quizá más estable es debido tanto a la causa molecular de la DE vascular y neural como a la existencia actual de un fármaco oral para su tratamiento. Bellísimo esto último cuando comparado con los horribles intentos anteriores (con todo respeto hacia el maestro Azcárraga). La erección se lleva a cabo mediante la función adecuada de los dos cuerpos cavernosos constituidos de tejido sinusoidal y rodeados de fuerte capa fibroelástica. La arteria central alimenta dichos sinusoides y las venas, que salen a través de la cubierta, los drenan. El músculo liso, tanto de la arteria central como de los sinusoides, se encuentra tónicamente contraído en el estado de reposo. Para la erección, la musculatura lisa se relaja por acción de terminales nerviosas (no adrenérgicas y no colinérgicas del sistema autónomo) que liberan, junto con las células endoteliales, óxido nítrico. La acción vasodilatadora de este transmisor está medida intracelularmente, al activarse la enzima guanilil ciclasa, por el segundo mensajero GMP cíclico (GMPc). Los mecanismos por los cuales GMPc regula el tono del músculo liso no están todavía bien definidos pero parecen ser varios. La contracción está controlada por la concentración intracelular de iones Ca^{++} y por la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{++} . Entre los mecanismos explorados, GMPc reduce la entrada de Ca^{++} (a través de canales operados por voltaje y por receptor) y aumenta el secuestro de Ca^{++} por el retículo endo-

plásmico. Por otra parte y sin disminuir la concentración intracelular, disminuye la sensibilidad al Ca^{++} de las proteínas contráctiles a través, quizá, de la activación de una fosfatasa de la cadena ligera de miosina. Bien, para que los cuerpos cavernosos se llenen de sangre y mantengan el volumen sanguíneo, se requiere de la vasodilatación arterial, y sinusoidal con la posterior veno-oclusión por la capa fibroelástica de las venas drenantes; por consecuencia, cualquier trastorno que limite la liberación, nerviosa y endotelial, de óxido nítrico va a causar DE. Dado que el óxido nítrico presenta una vida media de nanosegundos, no existe la necesidad fisiológica de un mecanismo removedor de la señal. El GMPc por otro lado, es mucho más estable y requiere entonces ser metabolizado. La enzima inactivadora de esta molécula es una fosfodiesterasa (FDE) que rompe el diester cíclico. Esta enzima a su vez, es uno de los efectores de las proteínas G (proteínas heterotriméricas reguladoras que enlazan GDP y GTP) y las cuales median el señalamiento de diversos receptores de superficie celular (con 7 porciones transmembranales) hacia varios efectores intracelulares (adenilil ciclasa, canales de Ca^{++} y de K^+ y fosfolipasa C, además de la FDE por ejemplo). Existen varias FDEs y son específicas (no 100%) de tejido. En el músculo liso cavernoso se encuentra la tipo 5. Sucede que, por casualidad, un antianginoso frustrado, la molécula sintética sildenafil inhibe a esta FDE5 (a otras con menor especificidad). Como en la mayoría de los casos de DE los niveles de GMPc son bajos, la inhibición de FDE5 por sildenafil produce, casi siempre (menor efectividad en diabetes y prostatectomía), resultados positivos; aun en personas con DE psicógena. Y así como «todos los caminos conducen a Roma», la mayoría de los mecanismos de la DE dirigen a óxido nítrico y GMPc.

Como nada es perfecto y sobre todo cuando se quiere beber indiscriminadamente de este pequeño arroyo de la ansiada Fuente de la Juventud,¹⁰ sildenafil es capaz de causar, y ha producido ya, muerte. Para algunas personas ha representado, desgraciadamente, el instrumento del famoso Canto del Cisne. Datos de la FDA indican unas 70 muertes en 4 meses de disponibilidad y con unos 2.5 millones de usuarios. Un 75% de esas personas con eventos fatales presentaban factores de riesgo cardíaco y/o cerebrovascular. Las más de las muertes fueron por causa cardíaca (e infarto agudo la causa principal). La contraindicación absoluta del fármaco es en pacientes bajo (en forma consuetudinaria o esporádica) nitratos orgánicos de corta o larga acción, y en personas que acostumbraban nitrato y nitrito de amilo ya que estas moléculas son donadoras de óxido nítrico y potencian el efecto vasodilatador sistémico de sildenafil (el cual no es afrodisíaco) produciendo bajas en PA de 25-50 mmHg (contra 4-8 en ausencia de esos donadores). Junto con otros antihipertensivos, cuando usados en forma individual, no se produce mayor hipotensión. Los efectos visuales son quizá causados por la inhibición de FDE6 de retina. Enfermedades hepática y renal, y cimetidina, eritromicina y antimicóticos prolongan su vida media. Para terminar, y dado que la anatomía y fisiología del clítoris es semejante a la peneana, además de requerimientos por potenciales beneficiarias, sildenafil está siendo valorado experimentalmente en mujeres y los resultados preliminares

son también positivos; ignorándose desde luego posibles efectos sobre el embarazo. El uso y desarrollo farmacéutico de este tipo de drogas está abierto (?) y la responsabilidad del cardiólogo seguirá en aumento.

Referencias

1. Virag R, Bovilly P, Friedman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 322: 181-184.
2. Wei M, Mancera K, Davis ER, Hornug K, Nanking HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 930-937.
3. Greestein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impotence Res* 1997; 9: 123-126.
4. Azadzo KM, Siroky MB, Goldstein J. Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *J Urol* 1996; 155: 1795-1800.
5. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-1409.
6. Ueno M. The so-called coital death. *Jpn J Leg Med* 1963; 127: 333-340.
7. Willich SN. Cardiac risk: Theme with variations. *Am Heart J* 1999; 137: 384-385.
8. El-Sakka AI, Lue TF. Does a heart attack mean the end of sexual life?. *ACC Educational Highlights/Winter* 1996; 6-9.
9. Drory J, Shapira I, Fizman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835-837.
10. Castañeda M. Envejecimiento: la última aventura. Euforia, Fondo de Cultura Económica México, 1995; 243-253.