

Disfunción eréctil y estudio vascular de arterias cavernosas como factor predictor de cardiopatía coronaria

Marcelo Marconi T.⁽¹⁾, Erika Petricevic O.⁽²⁾, Víctor Avillo C.⁽³⁾, Raúl Valdevenito S.⁽¹⁾, Gastón Dusailant N.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Servicio de Urología, HCUCh.

⁽²⁾Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile

⁽³⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

⁽⁴⁾Laboratorio de Hemodinamia, HCUCh.

SUMMARY During the last 15 years there has been increasing evidence demonstrating that erectile dysfunction (ED) due to vascular etiology is a primary manifestation of endothelial damage and that in a high percentage of the affected men it precedes coronary artery disease (CAD). These findings have positioned ED as a significant risk factor for CAD. The association between these pathological entities relies mainly in an anatomical factor since the diameter of the cavernosal arteries is 1 to 2 mm and of the coronary arteries 3 to 4 mm. Considering that the physiopathology of the endothelial dysfunction is the same in both diseases, the clinical manifestations (DE) become apparent first in the organ with the smaller arteries. Classically the vascular study of the penis has been done with the color doppler ultrasound of the cavernosal arteries associated with an injection of prostaglandin E₂; in the clinical setting this study represents a penile stress test (functional study). A pathological result in the color doppler ultrasound of the cavernosal arteries in patients with DE predicts the presence of CAD with high accuracy. Taking this information in account the specific study of these blood vessels may allow the detection of patients in risk of having CAD, positioning this study as a screening method for patients in cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

Las patologías de origen cardiovascular son responsables del 28% de las muertes de la población general en Chile⁽¹⁾. El infarto agudo al miocardio (IAM) es responsable por sí solo de un tercio del total de estas muertes y es la manifestación primaria de cardiopatía coronaria (CC) en el 50-70% de los pacientes^(2,3). Tomando en consideración esta información, la búsqueda de nuevos factores de riesgo y la utilización de nuevos test diagnósticos no invasivos para la detección de CC son vitales, dado su potencial impacto en la salud pública.

La asociación entre disfunción eréctil (DE) y CC es conocida desde hace algunos años, e incluso la DE es considerada un factor predictor de CC⁽⁴⁾. Ajustando el riesgo por edad, tabaquismo y obesidad, los pacientes con DE tienen dos veces más riesgo de IAM que los controles⁽⁵⁾ y es el factor predictor más potente de CC (OR= 14.8 IC=3.8-57)⁽³⁾, presentándose precozmente (promedio 39 meses antes) en el 70% de los pacientes que presentan síntomas de CC⁽⁶⁾. Esta asociación radica fundamentalmente en un factor anatómico. El diámetro de las arterias cavernosas es de 1 a 2 mm y el de las arterias coronarias es de 3 a 4 mm. Dado que

la fisiopatología de la disfunción endotelial es similar, el daño vascular se manifiesta primero a nivel de arterias más pequeñas, en este caso, las arterias cavernosas produciendo la DE⁽⁷⁾.

La forma clásica de evaluar la suficiencia vascular peneana es el *doppler* color de arterias cavernosas dinámico asociado a la inyección de prostaglandina E2 (DCAC-D), que en la práctica representa un test de esfuerzo peneano (examen funcional). Estudios recientes han demostrado que el DCAC-R, sin inyección intracavernosa, presenta resultados comparables al realizado con inyección intracavernosa. Dada la potente asociación existente entre DE y CC, el DCAC ha sido sugerido por algunos autores como un examen de pesquisa de CC en pacientes con DE^(8,4). El objetivo de este artículo es realizar un análisis de la literatura actual referente a este tema.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL COMO FACTOR DE RIESGO DE CARDIOPATÍA CORONARIA

Los primeros indicios de la asociación entre DE y CC se hicieron evidentes en el Massachusetts Male Aging Study⁽⁹⁾. En este estudio prospectivo realizado a una población de hombres entre 40 y 70 años, se detectó que el 52% de los entrevistados tenía algún grado de DE. Lo más interesante del estudio fue la demostración de que los factores de riesgo para desarrollar DE eran los mismos factores considerados como clásicos para desarrollar CC (ej. tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial). A partir de este estudio la asociación entre DE y CC empezó a ser estudiada dirigidamente. Ese mismo año Pritzker y cols. en una serie de 50 hombres (rango edad 40-60 años) con DE sin otros síntomas cardiovasculares (CV), encontró 28 pacientes con test de esfuerzo positivo para isquemia, de los cuales 20 presentaron una coronariografía patológica. Este autor concluyó que la erección podía ser considerada como un test de esfuerzo de las arterias cavernosas y que como tal, la DE era un predictor precoz de disfunción endotelial y de CC⁽¹⁰⁾.

Posterior a la década de los noventa, nuevos estudios confirmaron la asociación entre DE y CC. En un estudio prospectivo Montorsi y cols., evaluaron una

serie de 300 hombres con CC sintomática documentada con coronariografía; el 49% tenía algún grado de DE al momento de la entrevista, y el aspecto más relevante fue que en el 67% de estos hombres, la DE había precedido la aparición de síntomas coronarios con un tiempo promedio entre el inicio de la DE y el evento coronario de 39 meses⁽⁷⁾. Este estudio reforzó la idea de que en hombres asintomáticos CV la primera manifestación de disfunción arterial puede ser la DE, y ésta debe ser una alerta temprana para evaluar dirigidamente las arterias coronarias. Este hallazgo fue confirmado por Thompson y cols., quienes en un estudio prospectivo con un número considerable de pacientes con DE (n=2420), demostró que ésta era un factor de riesgo CV igual o más potente que tabaquismo activo, dislipidemia y antecedentes familiares de IAM, con riesgos relativos (RR) de 1.73 (IC 95% 1.17-2.55) para desarrollar angina, 1.52 (IC 95% 1.15-2.00) para IAM y 1.96 (IC 95% 1.13-3.41) para accidente vascular encefálico (AVE)⁽¹¹⁾. Esta asociación entre DE y CC es aun más potente en poblaciones de riesgo como diabéticos tipo 2 en los cuales la DE es significativamente más prevalente en pacientes con CC con un RR de 14.8 (IC 95% = 3.8-57).

Todas estas evidencias epidemiológicas demuestran que la DE es una manifestación primaria de daño vascular y que en un porcentaje importante de hombres afectados presenta una temporalidad tal que permite clasificarla como un factor predictor de CC.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DE Y CC

La rigidez de la erección depende del flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos a través de las arterias del mismo nombre. El aumento de la presión intracavernosa permite la oclusión de las venas emisarias que atraviesan la túnica albugínea, permitiendo un tipo de síndrome compartimental que trae como consecuencia final alcanzar la rigidez máxima necesaria para la penetración. El factor más relevante de todo el proceso es la indemnidad del flujo sanguíneo a través de las arterias cavernosas.

Desde el punto de vista anatómico, la asociación entre DE y CC radica fundamentalmente en que

el diámetro de las arterias cavernosas es de 1 a 2 mm y el de las arterias coronarias, 3 a 4 mm. Considerando que la fisiopatología de la disfunción endotelial es común, el daño vascular se manifiesta primero a nivel de arterias más pequeñas, en este caso las arterias cavernosas produciendo la DE⁽⁷⁾.

Desde el punto de vista molecular, en los pacientes con DE es posible documentar alteraciones tempranas de la función endotelial en ausencia de daño estructural. Comparado con controles sanos (sin DE), en los pacientes con DE, Kaiser y cols. evaluaron la vasodilatación de la arteria braquial, encontrando que tanto la vasodilatación dependiente de la función endotelial (gatillada por vasoconstricción previa) como aquella independiente de la misma (gatillada por nitroglicerina) se encontraban disminuidas; sin embargo, al evaluar en los mismos pacientes alteraciones estructurales de la pared arterial braquial y carotídea como el diámetro, el grosor de la íntima y media, y el *score* de calcio coronario, no se encontraron alteraciones⁽¹²⁾. Estos resultados demuestran que la disfunción

endotelial precede a las alteraciones estructurales, lo cual explica los hallazgos epidemiológicos previamente descritos. No solo las pruebas funcionales revelan que la disfunción molecular endotelial precede al daño estructural en pacientes con DE. Bocchio y cols. demostró que en los pacientes con DE sin otros factores de riesgo CV ni daño estructural evidente, los mediadores de disfunción endotelial como P-selectina, moléculas de adhesión intracelular tipo 1, moléculas de adhesión celular vascular tipo 1 y endotelina tipo 1, se encuentran significativamente aumentados comparado con controles (sin DE)⁽¹³⁾.

En suma, la complejidad y exigencia fisiológica que implica el proceso de la erección, explica el hecho de que alteraciones mínimas de la función endotelial generen disfunción, que preceden en tiempo a las alteraciones estructurales. Estos factores sumados a la teoría del diámetro diferencial entre las arterias cavernosas y las coronarias, entregan el sustrato fisiopatológico necesario para explicar la asociación clínica entre DE y CC.

Tabla 1. Etiología de disfunción eréctil

Etiología	Características
Vascular	Etiología más frecuente. Se refiere a la disfunción vascular. Precede a la CC (ej. infarto agudo al miocardio, angina) por aproximadamente 5 años. Se asocia a factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, edad > 65 años.
Neurogénica	Secundaria a lesiones o enfermedades del sistema nervioso: Neuropatía diabética Neuropatía alcohólica Lesiones de médula espinal: paraplejia, hernia del núcleo pulposo. Lesiones de nervios periféricos: cirugías proctológicas, prostatectomía radical, radioterapia, esclerosis múltiple. Enfermedades del sistema nervioso central: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer.
Endocrina	Hipogonadismo hipergonadotropo Hipogonadismo hipogonadotropo Hiperprolactinemia
Anatómicas	Enfermedad de Peyronie Antecedente de fractura de pene Insuficiencia venosa Traumatismos
Fármacos	Ejemplos: Propranolol, carvedilol, digoxina, amitriptilina, haloperidol, cimetidina, ketokonazol, espironolactona.
Drogas	Drogas que pueden causar DE: alcohol, marihuana, morfina, heroína.
Psicológicas	Más frecuente en pacientes jóvenes en los cuales en el contexto de una depresión o ansiedad pueden presentar disfunción eréctil.

DOPLER DE ARTERIAS CAVERNOSAS EN EL ESTUDIO DE DISFUNCIÓN ERECTIL

Disfunción eréctil (DE) se refiere a la imposibilidad de lograr y/o mantener una erección lo suficientemente firme o rígida para lograr la penetración vaginal; esta condición debe estar presente en forma continua a lo menos durante los últimos 3 meses. La DE es una condición extraordinariamente frecuente, que aumenta su incidencia de acuerdo a la edad del grupo estudiado, llegando a afectar en forma moderada a severa a aproximadamente el 35% de los hombres entre 40 y 70 años⁽¹⁴⁾. Las etiologías de DE son múltiples (Tabla 1), siendo las más frecuentes las causas de tipo vasculares. Esta etiología explica hasta el 70% de las DE en hombres mayores de 40 y está asociada a los factores de riesgo CV (dislipidemia, HTA, DM, obesidad, etc.)⁽¹⁵⁾. Cuando ya es clínicamente evidente, la DE representa un estadio terminal de daño vascular y es aceptada hoy en día como una alerta temprana de disfunción endotelial que puede asociarse en el mediano plazo a una cardiopatía coronaria clínicamente evidente.

Para el correcto diagnóstico y tratamiento de la DE se requiere una completa historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio que están orientados a la búsqueda de la etiología de la DE y de los factores de riesgo cardiovascular que puedan significar al corto plazo un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades CV (ej. IAM, AVE). En ese sentido es indicado derivar a todo paciente con DE mayor de 40 años al cardiólogo para una completa evaluación (Figura 1).

Ya que la función eréctil depende en gran medida de la indemnidad vascular de todos los órganos involucrados, en especial de las arterias cavernosas, el estudio dirigido de las mismas entrega información valiosa al clínico al momento de definir el diagnóstico etiológico de la DE y su posterior tratamiento. La forma clásica de evaluar la suficiencia vascular peneana es el DCAC-D, en el cual posterior a la inyección de prostaglandina E2 (dosis de 5 a 20 µg), se realiza una ecografía *doppler* color dirigida de la arterias cavernosas determinando el flujo máximo en cm/seg. Este examen representa en la práctica un test de esfuerzo peneano. La velocidad

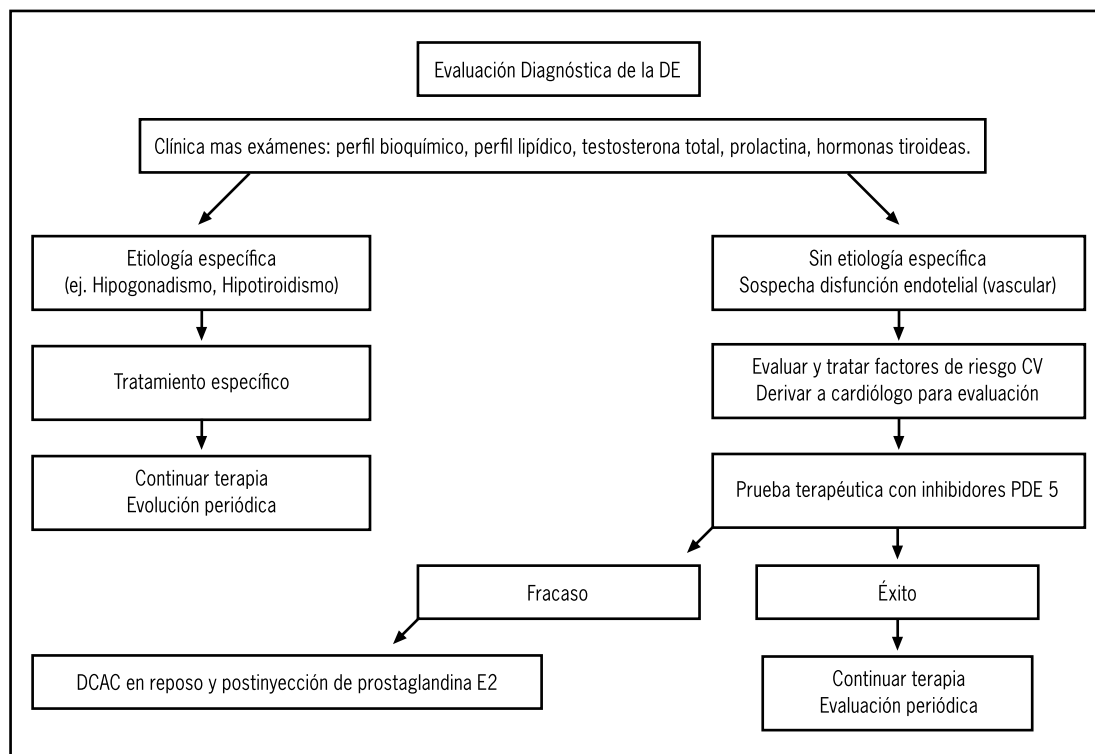


Figura 1. Flujograma diagnóstico en disfunción eréctil.

sistólica máxima (VSM) debe ser \geq a 25 cm/seg y la velocidad diastólica máxima no debe ser $>$ a 5 cm/seg⁽¹⁶⁾.

Con el fin de omitir la incomodidad que representa en algunos pacientes la inyección intracavernosa y para transformar el examen en un estudio completamente no invasivo, algunos autores han logrado demostrar que el DCAC en reposo (DCAC-R, sin inyección) es equivalente al DCAC-D. El valor de la velocidad sistólica considerado normal (equivalente a \geq a 25 cm/seg en el DCAC-D) en el DCAC-R es \geq 13 cm/seg⁽¹⁶⁾. Estos estudios han permitido aumentar la versatilidad del examen, permitiendo entre otros disminuir sus costos y aumentar su aplicabilidad.

Finalmente, si en el estudio de un paciente con DE, no respondedor a terapia con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ni inyecciones intracavernosas, se demuestra un insuficiencia arterial al DCAC, el tratamiento se deberá orientar a terapias no farmacológicas como la bomba de vacío o la prótesis de pene.

TEST DE PESQUISA NO INVASIVOS PARA LA DETECCIÓN DE CC

En la Tabla 2 se enumeran los test diagnósticos utilizados con mayor frecuencia para el diagnóstico de CC. Sus valores, especificidad y sensibilidad están calculados tomando la coronariografía como el *gold standard* diagnóstico. Si bien estos exámenes permiten detectar CC con alta certeza, en la mayoría de los casos no pueden ser utilizados como exámenes de pesquisa, considerando que las fortalezas de un examen de pesquisa deben ser entre otras características: no invasivo, de bajo costo, reproducibilidad, valor predictivo aceptable y simpleza. Considerando esta información y el impacto epidemiológico de las enfermedades CV, numerosos esfuerzos se han enfocado en validar diferentes pruebas diagnósticas no invasivas para ser utilizadas como método de pesquisa de CC, fundamentalmente en la población asintomática CV, con el fin de realizar intervenciones precoces en ellos para disminuir la morbimortalidad CV.

Tabla 2. Pruebas diagnósticas utilizadas con mayor frecuencia para el diagnóstico de CC con su respectiva sensibilidad y especificidad comparada con coronariografía.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad
Test esfuerzo ⁽²⁾	65%	75%
Ecocardiograma de estrés talio-dipiridamol ⁽¹⁷⁾	81%	85%
Cintigrama miocárdico ⁽²⁾	85%	80%
AngioTAC coronarias ⁽¹⁹⁾	95%	90%
RNM dobutamina ⁽¹⁹⁾	86%	85%

Dentro de las pruebas diagnósticas sugeridas como test de pesquisa en pacientes asintomáticos CV, están: la medición del grosor de las tunicas íntima y media carotídea, la respuesta a la vasodilatación braquial y el índice tobillo brazo^(20,21). Todas ellas reúnen algunas de las características básicas de un test de pesquisa y presentan sensibilidades y especificidades aceptables para la detección de CC; sin embargo, ninguna de ellas se ha logrado posicionar como la prueba diagnóstica no invasiva estándar, dejando abierta la posibilidad de estudiar nuevos test que resulten más eficientes.

DOPPLER DE ARTERIAS CAVERNOSAS COMO HERRAMIENTA DE PESQUISA DE CC

Basándose en la asociación entre DE y CC, Kawanishi y cols.⁽⁸⁾ evaluaron en 60 pacientes con DE la suficiencia vascular de las arterias cavernosas a través de un DCAC-D, y además sometieron a todos los pacientes a un test de esfuerzo y ecocardiograma talio-dipiridamol para la búsqueda de CC. Los 14 pacientes en los cuales el estudio coronario fue patológico, presentaron VSM significativamente menores que los pacientes sin CC. El autor concluyó que todo paciente con VSM patológica debería ser derivado al cardiólogo para evaluación coronaria, aunque sean asintomáticos CV⁽⁸⁾. Éste fue el primer estudio que sugirió que el DCAC podía ser utilizado como herramienta de pesquisa de CC en pacientes con DE. Si bien la utilización del DCAC-D resulta atractiva como método de pesquisa de CC en pacientes con DE, tiene el inconveniente de someter al paciente a una inyección intracavernosa, lo cual au-

menta los costos, la invasividad y disminuye el acceso, por lo tanto, va en contra de algunos de los preceptos básicos de un examen de pesquisa.

Considerando lo anterior, Corona y cols.⁽¹⁶⁾ en un artículo reciente, lograron demostrar que el DCAC-R presenta sensibilidades y especificidades equivalentes al DCAC-D en pacientes con DE.

Más aun, lograron demostrar en una población de pacientes diabéticos asintomáticos CV con grados variables de DE, el DCAC-R era capaz de identificar a sujetos con CC (evaluado por cintigrama miocárdico) con un 80% de precisión, posicionando al DCAC-R como una herramienta de pesquisa de CC a considerar en la población masculina con DE⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIÓN

La asociación entre DE y CC se encuentra ya claramente establecida y el estudio dirigido de las arterias cavernosas en los pacientes con DE permitiría detectar pacientes en riesgo de CC. Son necesarios más estudios para posicionar al DCAC como el examen de pesquisa ideal para la detección de CC en población con DE y especialmente en pacientes sin DE.

Las evidencias demuestran que la disfunción de las arterias cavernosas es un marcador temprano de disfunción endotelial generalizada. Si estos estadios tempranos de disfunción endotelial y daño vascular se pudieran detectar a través del DCAC antes de que la DE se haga clínicamente evidente, este examen podría posicionarse como una alternativa para el pesquisa de CC, presentando como fortaleza su bajo costo, baja complejidad y ausencia de invasividad en el caso del *doppler* color sin inyectoterapia.

REFERENCIAS

1. Szot J. Mortalidad por infarto agudo al miocardio en Chile: 1990-2001. *Rev Med Chile* 2004;132:1227-33.
2. Barthelemy O, Le Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Meta* 2007;51:281-93.
3. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D *et al.* Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004;110:22-6.
4. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP *et al.* Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;50:721-31.
5. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 2004;16:350-3.
6. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A *et al.* Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-5.
7. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A *et al.* The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:19-23.
8. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Koizumi T, Nakatsuji H, Kojima K *et al.* Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 2001;13:100-3.

9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
10. Pritzker M. The penile stress test: a window to the hearts of man? *Circulation* 1999;100:711.
11. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
12. 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;43:179-84.
13. Bocchio M, Scarpelli P, Necozone S, Pelliccione F, Mhialca R, Spartera C *et al.* Intima-media thickening of common carotid arteries is a risk factor for severe erectile dysfunction in men with vascular risk factors but no clinical evidence of atherosclerosis. *J Urol* 2005;173:526-9.
14. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
15. Kloner RA. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. *Int J Impot Res* 2008;20:460-5.
16. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F *et al.* Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med* 2008;5:2623-34.
17. Link N, Tanner M. Coronary artery disease: Part 1. Epidemiology and diagnosis. *West J Med* 2001;174:257-61.
18. Kuettner A, Burgstahler C, Beck T, Drosch T, Kopp AF, Heuschmid M *et al.* Coronary vessel visualization using true 16-row multi-slice computed tomography technology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005;21:331-7.
19. Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Hug J, Oswald H, Fleck E. Optimization of realtime adaptive navigator correction for 3D magnetic resonance coronary angiography. *Magn Reson Med* 1999;42:408-11.
20. Simova I, Denchev S. Endothelial functional and structural impairment in patients with different degrees of coronary artery disease development. *Heart Vessels* 2008; 23:308-15.
21. Enoch A, Ijeoma A. The role of ankle-brachial index as a screening test for coronary artery disease in the Hispanic population. *South Med J* 2008;101:1117-20.

CORRESPONDENCIA

Dr. Marcelo Marconi Toro
 Servicio de Urología
 Hospital Clínico de la Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8524
 Email: mmarconi@andro.cl

