

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL & CUERPOS CAVERNOSOS

## BLOOD PRESSURE & CAVERNOUS BODIES

Artículo de revisión

Revision article

Dres. Mazza, O. N.; Stella, I.; Inserra, F.; Ferder, L.; Chéliz, G.; Zeller, F. L.; Toblli, J. E.

**RESUMEN:** *La disfunción eréctil suele estar aumentada en pacientes con hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. Durante muchos años la discusión fue si es la hipertensión arterial en si misma o la terapia antihipertensiva la causa de trastorno eréctil.*

*El objetivo de nuestro estudio consistió en determinar los cambios morfológicos del tejido cavernoso en un modelo animal de hipertensión arterial. Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (n=15), se compararon con las normotensas Wistar-Kyoto (WKY) (n=15). Los animales fueron estudiados durante un período de 8 meses. Se les permitió beber agua y alimentarse en forma normal. La tensión arterial sistólica (TAS) fue registrada periódicamente por el método del tail/cuff. Al final del experimento todos los animales se sacrificaron para los estudios microscópicos con coloraciones especiales. El tejido cavernoso (TC) se procesó con tinciones de hematoxilina eosina, tricrómico de Masson, anti-alfa actina monoclonal del músculo liso y Colágeno III. La proliferación y fibrosis del músculo liso cavernoso (MLC) y del músculo liso vascular (MLV) fueron evaluadas en forma semicuantitativa. Las ratas SHR mostraron una proliferación más alta: MLC (2,7 +/- 0,28 v 1,1 +/- 0,07; P < 0,001), así como en MLV (2,7 +/- 0,25 v 1 +/- 0,05; P < 0,001). La fibrosis del tejido cavernoso también fue más alta (2,8 +/- 0,28 v 0,1 +/- 0,07; P < 0,001), cuando se comparó a las ratas SHR con las normales WKY. Además, las SHR mostraron una correlación positiva entre las cifras de presión sistólica (PS) y la proliferación del MLC (r2=0,9277); la PS y la proliferación del MLV (r2=0,8828), y la PS y la fibrosis del TC (r2=0,7775). Se detectó también un aumento en el tejido conjuntivo circundante al perineuro y endoneuro de las fibras nerviosas amielínicas del TC en los animales del grupo de SHR. Según estos resultados concluimos que en las ratas SHR, los cambios morfológicos presentes en los vasos arteriales, así como en los espacios cavernosos, tienen una correlación positiva alta con la tensión arterial elevada. De esta forma el aumento en la expansión de la matriz extracelular parece no sólo afectar el intersticio, sino también las estructuras neurales del pene.*

*Un estudio preliminar realizado sobre 12 seres humanos, seis normales y seis con hipertensión arterial, permitió observar en el TC, MLC y MLV cambios comparables al tejido cavernoso de los animales de experimentación.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, Nº 2, Pág. 50, 2001)

**Palabras clave:** Reconstrucción vascular; Cuerpo cavernoso; Ratas espontáneamente hipertensas; Disfunción eréctil.

**SUMMARY:** *Erectile dysfunction has an increased prevalence in hypertensive patients and is associated with car-*

Laboratorio de Medicina Experimental del Hospital Alemán e  
Instituto de Investigaciones Cardiológicas Buenos Aires (UBA)  
Trabajo galardonado con el Premio Presidente de la SAU - 2000

**SAU**

diovascular diseases. For many years the discussion has been polarized on whether in hypertensive patients, it is the arterial hypertension or the antihypertensive therapy that is the cause of male erectile dysfunction. The aim of our study was to determine the morphologic changes in cavernous tissue (CT) in an animal model of arterial hypertension. Male spontaneously hypertensive rats (SHR) ( $n=15$ ) and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats ( $n=15$ ) were studied for 8 months. Animals were allowed to drink tap water and fed a standard rat chow ad libitum. Systolic blood pressure (SBP) was measured monthly by the tail/cuff method. At the end of the experiment all the animals were sacrificed for microscopic studies. Cavernous tissue was processed by hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, and monoclonal anti-alpha smooth muscle actin. Cavernous smooth muscle (CSM) and vascular smooth muscle (VSM) proliferation and CT fibrosis were evaluated by a semiquantitative score. SHR showed a higher proliferative score in CSM ( $2.7 \pm 0.28$  v  $1.1 \pm 0.07$ ;  $P < 0.001$ ), as well as in VSM ( $2.7 \pm 0.25$  v  $1 \pm 0.05$ ;  $P < 0.001$ ), and higher CT fibrosis score ( $2.8 \pm 0.28$  v  $0.1 \pm 0.07$ ;  $P < 0.001$ ), when compared to WKY rats. Furthermore, SHR showed a positive correlation between SBP and CSM proliferative score  $r^2=0.9277$ ), SBP and VSM proliferative score  $r^2=0.8828$ ), and SBP and CT fibrosis score  $r^2=0.7775$ ). In addition, an increase in the surrounding connective tissue at the perineurium and endoneurium of the amielinic nerves in CT was observed in the SHR group. According to these results we conclude that SHR present morphologic changes in vessels as well as in cavernous spaces of the erectile tissue that have a high positive correlation with high blood pressure. Moreover, the increase in extracellular matrix expansion seems to affect not only the interstitium but also the neural structures of the penis. A preliminary study of 12 human beings, six normals and six with arterial hypertension, it seems to show comparable changes in the cavernous tissue.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 66, N° 2, Pág. 50, 2001)

**Key words:** Vascular remodeling; Corpus cavernosus; Spontaneous hypertensive rats; Erectile dysfunction.

## INTRODUCCIÓN

### Sobre la hipertensión arterial y el tejido cavernoso

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia que se presenta en aproximadamente el 25% de los adultos. El riesgo de muerte de causa cardiovascular aumenta cuando la presión arterial se eleva de 135/80 mm Hg. Actualmente se considera la hipertensión arterial (HA) como una enfermedad cuando las presiones sistólica o diastólica se elevan mas allá de 140/90 mm Hg, respectivamente, al menos en dos mediciones (Joint National Comitee of Hypertension, 1993).

La presión arterial es un fenómeno biológico y variable que puede ser afectado por diversos factores tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad, insulino-resistencia, sexo masculino y tabaquismo; los que acompañan en algún grado a los pacientes hipertensos. Esto conduce al concepto por el cual la hipertensión arterial es un síndrome donde la presión sanguínea elevada es un componente más dentro de un grupo de factores de riesgo que producen un deterioro tisular silencioso, potenciados por los cambios producidos por la edad. El conocimiento de la HA se vio enriquecido por los recientes avances en biología molecular, lo que permitió lograr una mejor comprensión del proceso que se desencadena en los denominados órganos blanco "target", que tradicionalmente han sido el corazón, cerebro y riñones y hoy se agrega el pene.

La acción de la HA sostenida en el tiempo trae alteraciones moleculares y estructurales en el endotelio y el músculo liso del lecho vascular. Ello da lugar a una remodelación tisular no sólo en el mencionado lecho, sino del intersticio de los órganos más afectados por este fenómeno con el consecuente deterioro progresivo de su función (por ejemplo: la hipertrofia del músculo cardíaco y la fibrosis en el intersticio renal).

La impotencia o disfunción eréctil (DE) ha sido definida como la incapacidad persistente de lograr y mantener una erección adecuada para permitir un desempeño sexual satisfactorio. Esta afección que no es deletérea, sin embargo impacta de sobremanera al varón que la padece, afectando su calidad de vida y desorganizando sus relaciones en el ámbito marital y social. La difusión mediática que han tenido los temas sexuales en las últimas décadas ha alentado las consultas al respecto y ha permitido descubrir la alta prevalencia de la impotencia. En la literatura médica existen 3 estudios de población para el fenómeno de la DE: 1° el informe Kinsey (1948), 2° la investigación del National Health and Social Live Survey (NHSLs - 1992), y 3° el Massachusetts Male Aging Study (MMAS -1994). Este último si bien es objetado por falta de randomización, sesgos definidos en cuanto a la edad de la muestra y la atracción de la temática sexual, es el único que se introduce en las causas específicas de la DE. Según el informe de Massachusetts el 52% de 1290 varones entre 40 y 70 años padecían de algún grado de DE (el 34,8% con disfunción moderada o completa). Esta co-

municación desató una reacción en cadena en el ámbito mundial por la cual todos intentaron extrapolar esos resultados en sus respectivas poblaciones. Durante el *Primer Simposio de Disfunción Eréctil Neuromiovascular* desarrollado en Buenos Aires en 1995, el Dr. I. Goldstein proyectó para esta ciudad una cifra cercana al millón de pacientes.

El MMAS consignó ciertas entidades clínicas tratadas (o sea conocidas por los encuestados) que podían estar relacionadas con la DE. La hipertensión arterial (HA) tratada se asoció con el 15% de la DE. La **impotencia completa** fue significativamente más prevalente en los hombres a los que se administró medicación antihipertensiva (14%), vasodilatadores (36%) y drogas cardíacas (28%) que en la muestra completa (9,6%). Otro tanto sucedió con los pacientes con impotencia moderada o completa que recibían vasodilatadores. Está aceptado que el 25% de la población adulta padece de algún grado de HA y que esta cifra aumenta exponencialmente en el adulto mayor. También se acepta que la HA es una enfermedad silenciosa y podemos afirmar que aún desconocemos su verdadero potencial en la patogénesis de la DE; pero intuimos que su prevalencia excede a las estadísticas que por el momento se nos ofrecen.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Teniendo en consideración la conocida asociación de DE con HA, se programó un plan de investigación en tres etapas:

- 1) estudio morfológico del CC en modelos animales con hipertensión;
- 2) estudio morfológico del CC en tejidos humanos normales e hipertensos;
- 3) estudio del tejido cavernoso de animales hipertensos en cámara de órgano aislado.

La presente comunicación comprende la etapa 1 y los preliminares de la 2. Se intenta evaluar en primera instancia en un modelo animal, el impacto morfológico de la elevación persistente de la presión arterial sobre el CC, en ausencia de conocidos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, se intentaron establecer las similitudes entre los hallazgos experimentales y los obtenidos en una población de pacientes no fumadores, no diabéticos, con diagnóstico de HA esencial.

### 1. Modelo animal

Ratas macho espontáneamente hipertensas (*spontaneously hypertensive rats*) (SHR) endocriados (n=15) y ratas machos normotensas Wistar-Kyoto (WKY) (n=15) (*National Institute of Health*, Bethesda), con un peso inicial de 180-200g se colocaron en jaulas individuales en el bioterio de nuestra institución, con un am-

biente de  $21 \pm 2$  °C y un ciclo claridad/oscuridad de 12 horas (7,00 hs. a 19,00 hs).

Durante el experimento a todos los animales se les permitió acceder libremente al agua común y alimento balanceado para rata (16%-18% de proteínas, Cargill-Argentina) "*ad libitum*".

A los ocho meses de vida previo ayuno de 14 horas todos los animales fueron sacrificados bajo anestesia (pentobarbital 40mg/kg, inyectados intraperitonealmente), para los correspondientes estudios microscópicos. Oportunamente se obtuvieron muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas.

### 1a. Determinación de presión arterial (Figura 1)

La presión arterial sistólica (PAS) fue registrada mensualmente por el método indirecto denominado "*tail cuff plethysmography*" con el animal consciente ubicado en un *restrainer* térmico. El procedimiento consistió en la colocación de un transductor neumático de pulso en la superficie de la cola del animal distal a la oclusión del manguito para detectar el retorno del latido del pulso luego de la deflación. La PAS fue así determinada mediante un *Pneumatic Pulse Transducer*, utilizando un *Programmed Electrosphyngomanometer* PE-300 (Narco Bio-Systems, Austin, Texas), y el pulso registrado en un *Physiograph* MK-IIIS (Narco Bio-Systems, Austin, Texas). Un mínimo de tres determinaciones fue tomado en cada sesión y el promedio de éstas fue informado como PAS.

### 1b. Determinaciones bioquímicas

Se procesaron alícuotas de suero para la determinación de creatinina por el método enzimático UV (Randox Laboratories Ltd., Crumlin, N. Ireland). La concentración sérica de potasio y sodio fue estudiada mediante fotómetro de llama modelo JMG-1(C:

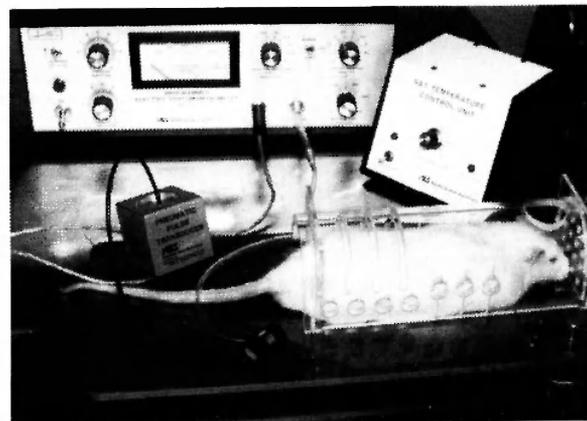


Figura 1. Registro de la presión arterial sistólica mediante método indirecto de "*tail cuff*". Equipo *Programmed Electrosphyngomanometer* PE-300 acoplado a un registrador de variables biológicas.

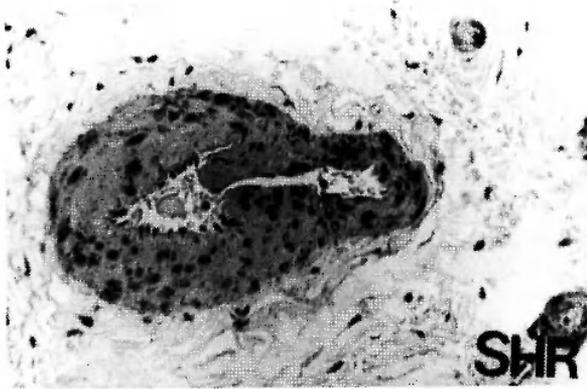


Figura 3. Rata SHR, tejido cavernoso con aumento de músculo liso vascular en la pared de una arteria de resistencia y su rama emergente ( $\alpha$ -SMA, x400).

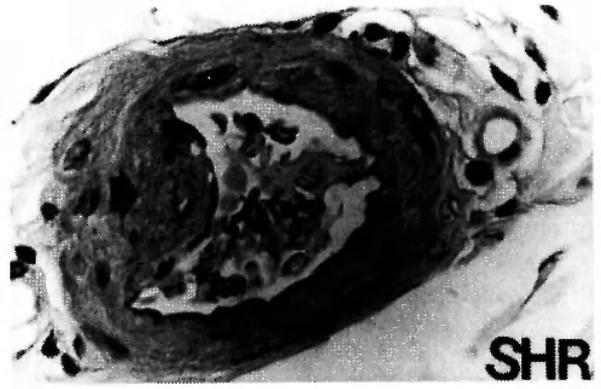


Figura 4. Rata SHR, arteria del cuerpo cavernoso con proliferación del músculo liso en su pared. Nótese (flecha) la hipertrofia subendotelial ( $\alpha$ -SMA, x1000).

#### 2b. Determinación de la presión arterial en humanos

Los pacientes no consumieron alimentos, alcohol, o café, ni tampoco realizaron actividad física en los 30 minutos previos al examen. A su vez mantuvieron un reposo de 10 minutos con anterioridad al registro de la presión arterial.

La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) se registraron en el brazo izquierdo estando el paciente sentado. El procedimiento se realizó utilizando un manómetro de mercurio estándar. (Tycos, Welch Allyn, Arden, NC, USA) y un estetoscopio Harvey DLX de doble cabezal (Tycos, Welch Allyn, Arden, NC, USA). Los examinadores desinflaron el manómetro a una velocidad de 2 mm Hg/s. Se efectuaron tres determinaciones y se promediaron los valores. La PAS se definió como la aparición del primer latido (fase 1 de Korotkoff), y la PAD a la desaparición del último latido (fase 5). Los pacientes con PAS mayor de 140 mm Hg o PAD mayor de 90 mm Hg, o ambas fueron considerados como hipertensos. Si el promedio de las lecturas difería en más de 4 mm Hg entre observadores, se repitió un nuevo registro. El coeficiente de reproducibilidad intraobservador fue 0,98.

#### 3. Análisis estadístico

Los valores fueron expresados como promedios  $\pm$  SEM (error estándar de la media) El análisis estadístico fue realizado utilizando valores absolutos y procesando los mismos en el programa GraphPad Prism, versión 2.0 (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA, USA). Las diferencias entre los valores promedios entre cada grupo fueron evaluadas mediante el test de Student con dos colas. El valor de p considerado con significancia estadística fue  $< 0.05$ . Para la evaluación de la relación entre: 1) Presión arterial y Score de proliferación de MLC; 2) Presión arterial y Score de proliferación de MLV; y 3) Presión arterial y Score de fibrosis TC; se empleó el test de correlación de Pearson.

#### 4. Bioética

Todos los estudios tanto en seres humanos como los experimentos en animales fueron aprobados por el Comité de Ética y de Docencia e Investigación de nuestra institución, estos últimos de acuerdo con las normas de *National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.

## RESULTADOS

#### 1. Modelo animal

Como era de esperar al finalizar el experimento las SHR mostraron una marcada elevación de la presión arterial cuando se las comparó con sus controles WKY.

No se registraron cambios significativos en los niveles de creatinina sérica, glucemia, colesterolemia y trigliceridemia, tanto como los de sodio y potasio sérico, entre los grupos (Tabla 1).

El examen microscópico del tejido cavernoso (CT), demostró en las SHR un significativo incremento del MLV en las arterias y en los sinusoides cavernosos (SC) cuando se comparó con el grupo WKY, como se ilustra en las Figuras 3, 4, 5, 6 y la Tabla 2. Además, el score de fibrosis del TC fue también significativamente elevado en las SHR al compararlas con las WKY, como se puede observar en la Tabla 2.

Un hallazgo interesante fue el notorio aumento del tejido conectivo alrededor del perineuro y del endoneuro en el TC en las SHR. Este fenómeno no fue observado en las WKY. (Figura 7).

Tanto en las SHR como en las WKY hubo una alta y significativa correlación entre:

- 1) Presión arterial y el score de  $\alpha$ -SMA-MLC,
- 2) Presión arterial y el score de  $\alpha$ -SMA-MLV, y
- 3) Presión arterial y el score de fibrosis de TC (Tabla 3)

| Media ± SEM                       | SHR<br>(n=15) | WKY<br>(n=15) | p       |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Presión Arterial Sistólica (mmHg) | 179,3±3,6     | 119,6±0,6     | < 0,001 |
| Creatininemia (mg/dl)             | 0,8±0,02      | 0,7±0,05      | NS      |
| Glucemia (mg/dl)                  | 133,2±4,9     | 139,9±6,1     | NS      |
| Colesterolemia (mg/dl)            | 55,2±3,6      | 53,9±4,1      | NS      |
| Trigliceridemia (mg/dl)           | 63,5±2,7      | 61,7±3,3      | NS      |
| [Na] <sub>s</sub> (mEq/l)         | 142,5±0,9     | 141,9±1,1     | NS      |
| [K] <sub>s</sub> (mEq/l)          | 5,3±0,07      | 5,4±0,05      | NS      |

NS = no significativo

Tabla 1. *Parámetros evaluados al octavo mes.*

| Media ± SEM   | SHR<br>(n=15) | WKY<br>(n=15) | p       |
|---|---------------|---------------|---------|
| Score de Proliferación del Músculo Liso Cavernoso (MLC) | 2,7±0,28      | 1,1±0,07      | < 0,001 |
| Score de Proliferación del Músculo Liso Vascular (MLV)  | 2,7±0,25      | 1±0,05        | < 0,001 |
| Score de Fibrosis del Tejido Cavernoso (TC)             | 2,8±0,28      | 0,1±0,07      | < 0,001 |

Tabla 2. *Análisis morfológico del tejido cavernoso al octavo mes.*

## 2. Experiencia en seres humanos

Ambos grupos de pacientes con hipertensión y pacientes controles no difirieron significativamente con relación a la edad, función renal, glucemia y niveles de lípidos.

Por el contrario y como era de esperar la presión arterial en el grupo de pacientes hipertensos, no obstante estar bajo medicación antihipertensiva, fue significativamente mayor, tanto la PAS como la PAD.

El examen microscópico del TC, demostró en el grupo de pacientes con HA, un significativo incremen-

| (n=15)   | r      | r <sup>2</sup> | p      |
|--|--------|----------------|--------|
| Presión Arterial vs. Score de Proliferación del Músculo Liso Cavernoso (MLC) | 0,7299 | 0,5328         | 0,002  |
| Presión Arterial vs. Score de Proliferación del Músculo Liso Vascular (MLV)  | 0,6121 | 0,3747         | 0,0153 |
| Presión Arterial vs. Score de Fibrosis del Tejido Cavernoso (TC)             | 0,5615 | 0,3153         | 0,0294 |

r= indica coeficiente de correlación (*Pearson*)

r<sup>2</sup>= indica coeficiente de determinación

Tabla 3. *Relación entre la Presión Arterial y los parámetros histológicos en el grupo WKY al octavo mes.*

to de tejido fibromuscular con una importante disminución del número de SC (espacios lacunares) como se ilustra en las Figuras 8 y 9 con distintas tinciones histológicas. Además, la pared de las arterias del CC de las muestras pertenecientes a pacientes de este mismo grupo, mostraba una notoria proliferación del MLV (Figura 8).

## DISCUSIÓN

### *La Patología Vascular y los Cuerpos Cavernosos*

La causa vascular de la impotencia es la más frecuente luego de la psicológica. Dentro del término vasculogénico agrupamos diversas alteraciones que pueden afectar tanto a las arterias, el sistema venoso, el endotelio y el músculo liso de los espacios lacunares. Es común la suma de varios factores de riesgo vascular en la génesis de la DE. Pero aun cuando la DE vascular sea precipitada por una multiplicidad factorial endógena (hipertensión, arteriosclerosis, stress oxidativo, disfunción endotelial) o exógena (tabaquismo, excesiva ingesta de lípidos), son la predisposición genética y la edad quienes generan las combinaciones mórbidas que diferencian a un individuo de otro. Esto tiene mayor validez al principio, pues a la larga los efectos deletéreos de la HA generan una remodelación estructural en el tejido cavernoso que culmina en la atrofia muscular y la fibrosis intersticial. La presentación pura o esencial de la HA (sin los mencionados factores vasculares) es menos común, está sólo reservada a individuos jóvenes y generalmente no acompañada de DE.

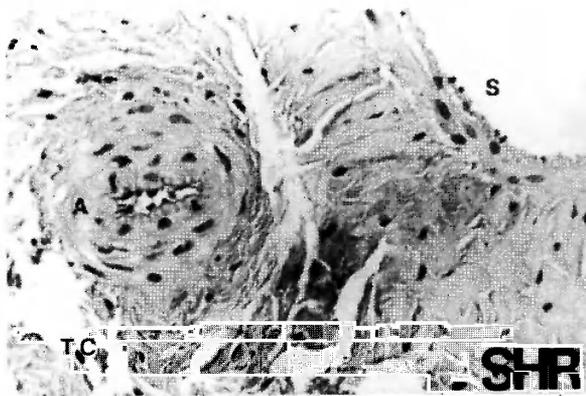


Figura 5. Rata SHR (espontáneamente hipertensa). Nótese el aumento de la densidad del tejido colágeno (TC) en el intersticio, entre la arteriola (A) y el sinusoide (S).

Se ha efectuado una interesante serie de estudios estructurales en el tejido cavernoso humano de pacientes con DE vasculogénica y en modelos experimentales con una uniformidad en las características de los hallazgos. Uno de los estudios pioneros de *CH. Persson* (1989) permitió comparar los hallazgos de la patología vascular evaluada mediante ecodoppler con microscopía electrónica e interpretando esas alteraciones como un intento del músculo liso para sobrevivir (y luego sucumbir) a las situaciones nutricionales alteradas por la isquemia. A la reducción en número y densidad de tejido muscular con aumento del colágeno le precedieron alteraciones morfológicas del citoplasma, núcleo y membrana basal (degeneración celular progresiva). Similares hallazgos comunicó *MJ. Jevitch* (1990) con un pronunciado adelgazamiento de la membrana basal, disminución de los cuerpos densos, filamentos contractíles y gránulos citoplasmáticos. *A. Mersdorf* (1991) introduce en este tipo de estudios el análisis de diferentes grupos de causa orgánica de DE tales como alcoholistas, diabéticos, neurológicos e hipertensos (10 pacientes). Se destaca que el grupo de los hipertensos *no mostraron ningún cambio* en el número de células musculares, mientras que en otros sólo *una ligera disminución* al igual que otros signos de degeneración citoplasmática. El endotelio de los que padecían HA no varió del resto de los rasgos patológicos; pero lo más llamativo fue que en los filetes nerviosos de los hipertensos se observó una mayor *separación estructural por colágeno* y depósito de lípidos, mayor aún que en los casos de asociada a lesión medular o cirugía pelviana (estas características no fueron posteriormente comunicadas por otros autores).

La investigación experimental de las alteraciones cavernosas de causa vascular ha tenido un productivo desarrollo a partir de un modelo animal para el estudio de la DE debida a enfermedad arteriosclerótica. *KM*

*Azadzo* y *cols* (1992) utilizando conejos negros de Nueva Zelanda provocaron lesiones endoteliales con una dieta rica en colesterol y triglicéridos, y lesiones oclusivas mediante un balón aortoiliaco. Estos animales desarrollaron DE, aún en un grupo con mínima oclusión en el cual no se pueden descartar las alteraciones inducidas por hipertensión. Con el mismo modelo, en 1997 efectuaron evaluaciones estructurales en los cuerpos cavernosos, hallando en sus arterias un patrón tisular comparable con las biopsias de humanos en similares condiciones de isquemia. Se destacaron el adelgazamiento del lumen arterial, la disminución del número de células musculares, la fibrosis dispersa, la calcificación local y la necrosis del músculo liso cavernoso.

### Fisiopatología del Cuerpo Cavernoso en Hipertensos

La relajación completa del músculo liso cavernoso es esencial para la erección del pene. La rigidez completa y sostenida depende del equilibrio entre el promedio de la presión arterial sistólica (perfusión ade-



Figura 6. Rata SHR –mitad superior de la foto- nótese el incremento de fibras de músculo liso sinusoidal (flecha) con respecto a la mitad inferior correspondiente a un animal normotenso (*wky*) ( $\alpha$  actina X 100).

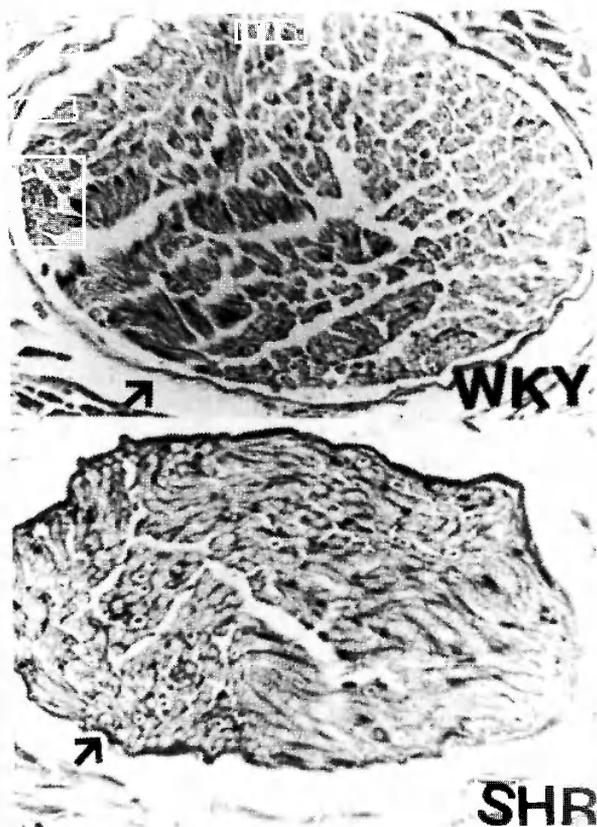


Figura 7. Sección superior (WKY) de nervio cavernoso de rata normotensa, contrasta con la sección inferior (SHR) de nervio cavernoso de rata hipertensa donde se observa un incremento de la matriz del perineuro y endoneuro (trazado oscuro) (Masson x400).

cuada) y la completa relajación del músculo liso cavernoso que constituye el lecho receptor. La relajación de las arterias de resistencia depende de la innervación no adrenérgica no colinérgica (NANC) siendo sus principales neurotransmisores el óxido nítrico (NO) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). La relajación de la musculatura lisa del tejido cavernoso depende de la integridad de la innervación autonómica (fibras del parasimpático y NANC) y del endotelio (principalmente mediada por el NO).

Se ha demostrado en hipertensión experimental que la presión lentamente sostenida lleva a cambios hipertroáficos estructurales en el lecho vascular y conduce a cambios prolongados en la resistencia periférica. B. Folkow (1972) fue el primero en demostrar la importancia de los cambios vasculares estructurales en la hipertensión. Aplicando la Ley de Poiseuille la resistencia en un lecho vascular intacto estaría en función de los efectos hemodinámicos del radio de todo el lumen vascular, del número y longitud de los vasos y de la viscosidad de la sangre. En la hipertensión el aumento de la resistencia

vascular está principalmente relacionado con la disminución del radio del lumen de las pequeñas arterias. De esta forma un pequeño cambio en el promedio del radio arterial del lecho vascular tiene una dramática influencia sobre la resistencia al flujo. M. Adams (1989) demostró que los cambios estructurales pueden preceder al inicio de la hipertensión y aún pueden ser un mecanismo de iniciación o producción de la hipertensión.

El impacto de esos cambios estructurales sobre la función eréctil está siendo activamente investigado. La respuesta eréctil a un estímulo adecuado está mediada por la adecuada dilatación de las arterias cavernosas y por la relajación de los espacios lacunares del CC. En la HA se desarrolla un doble mecanismo fisiopatológico, por una parte las arteriolas de resistencia tienen una limitada capacidad luminal lo que provoca un flujo arterial inadecuado. Dos puntos son destacables: 1) como se pudo observar en modelos animales y en humanos hay una marcada hipertrofia de la capa muscular más que una degeneración fibrótica de la misma; potencialmente un mayor estímulo (farmacológico?) podría lograr una dilatación adecuada y 2) ante un inadecuado estrechamiento estructural en las arterias del pene, un aumento de la presión de perfusión podría compensar este defecto en una primera instancia. Por otra parte, para que una tumescencia se corone en una erección con rigidez completa se debe instalar un mecanismo venoclusivo inmediato y efectivo, logrado a expensas de un rápido y completo lleno de los espacios lacunares cavernosos. La remodelación patológica atenta de dos maneras: 1) con la fibrosis intersticial y 2) con la hipertrofia del músculo liso de los sinusoides (este hallazgo introduce la posibilidad teórica de un manejo farmacológico adecuado para relajar en forma más efectiva al tejido hipertrofiado).

En los pacientes hipertensos la DE puede manifestarse aún antes de que aparezcan signos de enfermedad cardiovascular y aún así evidenciar cambios estructurales progresivos. Si los cambios estructurales hipertroáficos ocurren tempranamente en el pene, el sistema cardiovascular no puede operar a una suficiente presión arterial para compensar la reducción del lumen arterial y el alojamiento sanguíneo en los espacios lacunares. Por el contrario, si el pene estuviera protegido de esos cambios estructurales debería tener un aumento en la capacidad del flujo sanguíneo peniano.

Las ratas espontáneamente hipertensas constituyen un paradigma, dado que son un modelo de HA, pero potente en su etapa de adulto joven, pese a la remodelación del tejido cavernoso. La única diferencia que podríamos encontrar, con lo que conocemos de remodelación en el pene humano, es que carecen de los restantes factores de riesgo vascular que harían más complejos los cambios tisulares y agravarían las alteraciones fisiológicas durante la erección.

Otro factor que puede desempeñar una función a determinar mediante futuras investigaciones es el neu-

rológico. Existen evidencias en modelos de HA en animales que la relacionan con una disminución en la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS). La NOS se presenta en el CC humano en tres tipos o isoformas de acuerdo con su origen: 1) la Tipo I o neural (nNOS), 2) la tipo II o inducible –relacionada con los fenómenos inflamatorios- (iNOS), 3) la Tipo III o endotelial (eNOS). Xie (1997) comunicó que las ratas sometidas crónicamente a inhalación de humo de cigarrillos desarrollaban una moderada hipertensión arterial relacionada con la edad con una considerable disminución de la actividad NOS y del contenido de nNOS. Otro experimento sugestivo lo comunicaron *PJ Huang y col.* (1995); para estudiar el rol de la eNOs en la función vascular alteraron el código genético de la eNOs en los ratones. La actividad del factor de relajación derivado del endotelio, así como la relajación inducida por la acetilcolina, se encuentra ausente y los ratones eNOs mutantes son hipertensos. De esta forma la vasodilatación basal mediada por la eNOs en los ratones con eNOs mutante sugiere que isoformas no endoteliales de NOS pueden estar involucradas en el mantenimiento de la presión arterial. En forma general la nNOS es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis tensional y –al menos en el tejido cavernoso- esta isoforma podría verse afectada en la HA. Si bien estas comunicaciones no soportan por si solas una teoría y deben sumarse otros trabajos orientados a ese fin, no podemos dejar de relacionar estas experiencias con los hallazgos estructurales en el tejido cavernoso de humanos hipertensos (*Mersdorf*) o nuestro trabajo con las ratas SHR en los cuales las fibras nerviosas amielínicas del tejido eréctil presentaban signos degenerativos; pudiéndose pensar que un daño neurológico puede sumarse a las alteraciones hemodinámicas que la hipertensión produce en el cuerpo cavernoso.

Según lo expresan *H. Okabe y cols.*, “aun pensando que el pene juega un rol crítico en la reproducción, no está protegido de los cambios estructurales que genera la hipertensión”. Basados en sus trabajos con ratas SHR deducen que no parece existir un mecanismo de control funcional que proteja la vascularización del pene de los cambios estructurales provocados por la HA y que ello tiene un impacto negativo sobre el flujo sanguíneo. Observaron que los cambios estructurales son similares a los que se producen en otros lechos vasculares, también caracterizados por un estrechamiento del lumen y un aumento del músculo liso de las capas medias de los vasos.

#### ***Cambios estructurales como bases terapéuticas de la disfunción eréctil en hipertensos***

El tratamiento de la hipertensión arterial puede incluir diuréticos, simpaticolíticos centrales (clonidina-metildopa), periféricos (doxazosina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -ACE inhibitors- (enalapril), calcioantagonistas (diltiazem) y

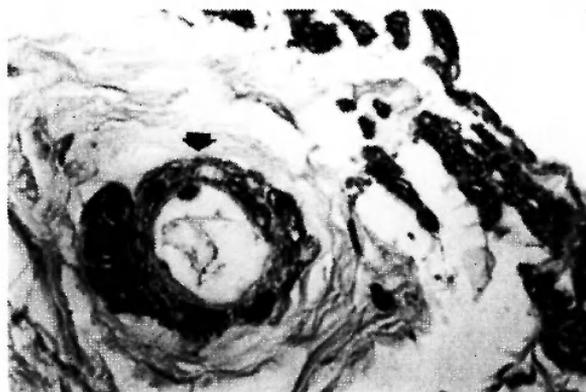


Figura 8. *Tejido cavernoso humano de paciente con hipertensión arterial. Arteria del cuerpo cavernoso con proliferación del músculo liso en su pared y vacuolas degenerativas, (α-SMA, x1000).*

vasodilatadores periféricos (minoxidil-hidralazina) entre otros. El objetivo buscado de llevar los límites tensionales por debajo de 135/80 mm Hg tiene efectos benéficos para la salud del organismo, pero puede poner de manifiesto la falla en lograr la erección por bajar la presión sistólica a un promedio inferior al necesario para vencer las pequeñas arterias de resistencia del pene. Una característica de la DE en los hipertensos, sobre todo los tratados, consiste en la disparidad de su desempeño eréctil alternando episodios de potencia con disfunción (quizá como una expresión de la inconsistencia terapéutica). El especialista en DE debe encarar al paciente a partir de un exitoso tratamiento de su enfermedad de base y no alentar al paciente ante el reclamo de la suspensión de un determinado agente antihipertensivo.

Los factores de constricción local, tales como la endotelina y catecolaminas son moduladores importantes en los mecanismos de detumescencia, pero que también pueden regular y aumentar la respuesta trófica en los tejidos del pene. La fisiología de la erección y el mantenimiento estructural de los tejidos depende del balance que pueden generar respuestas como la hipertrofia vascular, fibrosis local y producción generalizada de matriz extracelular; todo ello conducente a la disfunción eréctil. La dualidad estructura-función es un tema de estudio prominente en hipertensión arterial, sobre todo por los efectos deletéreos en los órganos blanco. Algunas drogas antihipertensivas incluyendo los antagonistas del sistema renina angiotensina, han mostrado la capacidad de producir regresiones de la hipertrofia estructural. Esos agentes pueden prevenir la acción de la angiotensina II la cual se implicó en el mantenimiento del factor de crecimiento de las células musculares lisas. Esos estudios, sin embargo, no han sido efectuados sobre estructuras vasculares del pene, pero fármacos como el enalapril han demostrado su ca-

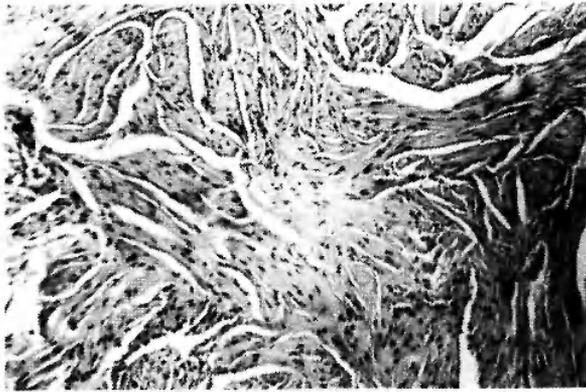


Figura 9 a. Tejido cavernoso de paciente con hipertensión arterial, con mayor cantidad de tejido fibromuscular ( $\alpha$ -SMA,  $\times 100$ ).

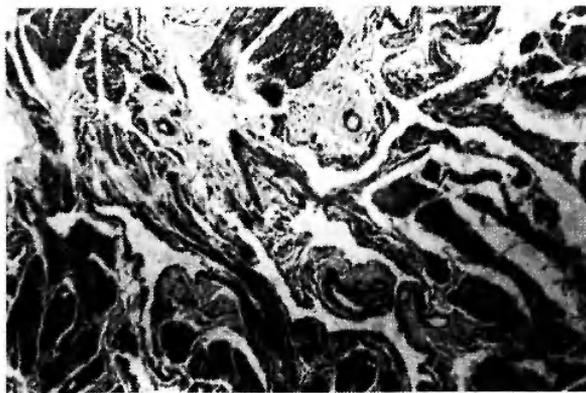


Figura 9 b. Tejido cavernoso de paciente hipertenso, pero con marcados factores de riesgo vascular, nótese el incremento del tejido intersticial ( $\alpha$ -SMA,  $\times 100$ ).

pacidad para proteger los intersticios sometidos a la acción de la HA de la proliferación fibrótica; especialmente a nivel renal.

La primera posibilidad terapéutica reside en el uso de un inhibidor fosfodiesterasa sensible para el GMPc (PDE5) como el citrato de sildenafil. Podemos fundamentar su indicación en 3 puntos:

- 1) El sildenafil, por su facilidad de empleo, es un tratamiento oral de primera línea universalmente aceptado para todo tipo de DE.
- 2) Las células musculares lisas se hallan francamente aumentadas tanto en las arterias de resistencia como en los sinuosoides del paciente hipertenso, y el sildenafil es un relajante específico del músculo liso cavernoso. Como lo han comunicado, entre otros *I Goldstein y cols.* (1999) en la DE vasculogénica se observa una baja actividad NOS. Podemos hipotetizar que tales individuos tienen reducida la síntesis

de GMPc y que un inhibidor específico de PDE5 sería capaz de restaurar la concentración celular de GMPc mejorando el metabolismo de los segundos mensajeros.

- 3) Datos preliminares indican que la acción del sildenafil es especialmente útil en el tratamiento de la DE en poblaciones de hipertensos. Un metaanálisis en hipertensos incluyó a 2.195 pacientes de los cuales el 36% recibían medicación antihipertensiva, obteniendo en ellos un 70% de respuestas favorables contra el 21% de los que recibían placebo ( $p < 0,0001$ ); esta cifra subió a 72% en los que no recibieron el antihipertensivo (sildenafil data file, Pfizer, 1998).

El alprostadil es un agente terapéutico a tener en cuenta cuando la terapia oral es inefectiva y se requiere el uso de inyecciones intracavernosas o cuando se desea recurrir a las propiedades protectoras del intersticio cavernoso por la acción inhibitoria que tiene la prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ) sobre el factor de crecimiento tisular  $\beta_1$  ( $TGF\beta_1$ ). Recientemente se ha comunicado (*A Escug y M. Mas*, 1999) que las repetidas inyecciones intracavernosas estimulan en la rata la liberación de NO en el tejido eréctil, aumentando los niveles de expresión de NOS constitutiva. Con estas experiencias aumenta la creencia de que las repetidas inyecciones intracavernosas de alprostadil mejoran la respuesta eréctil.

Los cambios tisulares apuntados precedentemente hacen pensar en emplear todo recurso farmacológico tendiente a incrementar la relajación NO dependiente. Más aun cuando a la remodelación impuesta por la HA se le suman las alteraciones vasculares promovidas por la edad, el colesterol, la arteriosclerosis y eventualmente el tabaquismo. Cada día cobra más fuerza el empleo de la L-arginina como donante de NO. *A. Zorngiotti* (1994) utilizó L-arginina oral para el tratamiento de la DE y encontró algunos éxitos clínicos en un pequeño grupo de pacientes. *KM Azadzi y cols.* (1998) encontraron que la L-arginina normaliza la contracción endotelio dependiente en hipercolesterolemia experimental. Un suplemento dietario de 2.000 mg a 4.000 mg de L-arginina por vía oral podría significar una mayor actividad tisular de NO.

Finalmente, otra posibilidad adyuvante como también surge del grupo de trabajo de *I. Goldstein y col.* es la utilización de un inhibidor de los eicosanoides constrictores como un bloqueante de los receptores de eicosanoides. Los autores identificaron el aumento de la síntesis de eicosanoide constrictor en el grupo de tejidos crónicamente bajo estado de isquemia, capaces de reducir la capacidad de relajación del tejido eréctil. Agentes como la indometacina podrían mejorar la relajación en tales circunstancias, aunque aún no hay evidencias clínicas de esta acción en seres humanos.

---

## CONCLUSIONES

---

- 1) Se observó una marcada proliferación de MLV en la pared arterial y un incremento del MLC en el TC de las SHR. A su vez estos animales presentaron una mayor cantidad de colágeno tipo III a nivel perivasculare.
- 2) Se destaca la expansión de matriz extracelular en el grupo de ratas hipertensas con una mayor cantidad de colágeno tipo III, a nivel de las estructuras nerviosas (endoneuro y perineuro) del TC.
- 3) Las SHR mostraron una alta correlación positiva entre los índices de proliferación de MLV, proliferación de MLC, índice de fibrosis y las cifras de presión arterial.
- 4) El TC de los pacientes con HA mostró un importante contenido fibromuscular, con disminución del tamaño y número de los SC. Además, se pudo observar una notable proliferación del MLV en la pared arterial de los vasos de TC, con imágenes similares a las descriptas en el modelo animal, grupo de SHR.
- 5) Estos resultados podrían introducir un nuevo concepto en la fisiopatología de la DE en pacientes con HA, sustentado por el mayor impedimento que ejercería la hiperplasia del MLC en la obtención de una completa distensión de los SC. Adicionalmente, el incremento en el tejido conectivo circundante al perineuro y endoneuro de los nervios amielínicos en el TC, podría ser un factor más que contribuye a la modificación del adecuado mecanismo de relajación de los SC, para la definitiva erección.
- 6) El tratamiento debería orientarse a evitar la proliferación muscular de arterias y sinusoides, así como reducir la remodelación del intersticio cavernoso.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Azadzoï KM & Goldstein I. Erectile Dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J Urol* (1992) 147: 1675-1681
2. Azadzoï KM, Goldstein I, Siroki MB, y col. Mechanisms of ischemia induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* (1998) 160: 2216-2222
3. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG y col. ACC/AHA Expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol* (1999), 33: 273
4. Escug A, Marin R & M Mas M. Repeated PGE1 treatment enhances nitric oxide and erection response to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol* (1999) 162: 2205-2210
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, y col. Impotence and its medical psychosocial correlates: results of Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* (1994) 151: 54-61
6. Huang PJ, Huang Z, Mashimo H y col. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* (1995) 21, 3777(6546):239-242
7. Joint National Committee: The Fifth Report of the Joint National on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (INCV). *Annals Intern Med* (1993) 115: 154-183.
8. Karakan I, Salis PJ, Hirshkowitz M y col. Erectile dysfunction in hypertensive men: sex-related erections, penile blood flow and musculovascular events. *J Urol* 1989; 142: 56-61
9. Laumann EO, Paik A & Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Live Survey. *Int J of Impotence Research* (1999) 11, suppl 1, 560-564
10. Mazza ON, Toblli JE, Ferder L, Inserra F y col. Alteraciones morfológicas en el tejido cavernoso de ratas SHR. Actas del V Congreso de la SLAI, México, 1999
11. Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, y col. Ultrastructural changes in impotent penile tissue: a comparison of 65 patients. *J Urol* (1991) 145: 749-757
12. Morales A, Gingell C, Collins M, y col. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* (1998) 10: 69-74
13. Moreno Pardo B, Mayordomo Fernández F, Budía Alba A y col. Estudio ultraestructural del tejido cavernoso en el paciente afecto de disfunción eréctil. Temas de Actualidad en Andrología, Editado por ASES, Madrid 1999, pág.: 235-254
14. Okabe H, Hale TM, Kumon H y col. The penis is no protected - in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. *Int J of Impot Res* (1999) 11: 133-140
15. Persson C, Diederich W, Lue T, y col. Correlation of altered penile ultrastructure with clinical arterial evaluation. *J Urol* (1989) 142: 1462- 1468
16. Stief CG, Bahren W, Gall H, y col. Functional Evaluation of penile hemodynamics. *J Urol* (1988), 139: 734-737
17. Toblli JE, Stella I., Inserra F, Ferder L, Zeller F.L. & Mazza ON. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneous hypertensive rats. *Am J of Hypertension* 2000; 13: 686-692.
18. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, y col. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and calcium antagonist. *Am J Cardiol* (1999), 83: 21C-29C
19. Wespes E, Goes PM, Schiffman S, y col. Computerized analysis of smooth muscle fibers in potent and impotent patients. *J Urol* (1991) 146: 1015-1017
20. Xie Y, Garban H, Ng C, y col. Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in rat. *J Urol* (1997) 3: 112-116