



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Relajación inducida por inhibidores selectivos de la
fosfodiesterasa 5 en musculatura lisa del tracto urinario.**

Autor: Manuel Moreno Castro

Tutor: Medardo Vicente Hernandez Rodríguez

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	3
3. Objetivos.....	5
4. Metodología.....	5
5. Resultados y Discusión	5
5.1. Introducción	5
5.2. Relación epidemiológica y fisiopatológica entre disfunción eréctil y LUTS	6
5.3 Sistema de señalización óxido nítrico (NO)-GMPc-PDE5 ...	8
5.4. Función de la vía de señalización NO/GMPc/PKG en el Sistema Urogenital.....	10
5.4.1. Tejidos eréctiles peneanos	10
5.4.2. Tracto Urinario	12
5.5. Implicaciones Terapéuticas	13
5.5.1. Efectos de la terapia de los LUTS sobre la actividad sexual	13
5.5.2. Posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento de la disfunción eréctil y los LUTS.....	14
5.5.3. Efecto de la terapia con PDE5i sobre la función de las vías urinarias	15
5.6. Ensayo clínico con los PDE5i.....	16
6. Conclusiones	18
7. Bibliografía.....	18

1. Resumen

La sintomatología miccional secundaria a la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la disfunción eréctil son dos entidades altamente prevalentes en varones a partir de los 50 años. Estas patologías tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente.

Se han realizado estudios que indican que los inhibidores de la PDE5_i serían eficaces en el tratamiento del denominado Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior (LUTS). De hecho, estos fármacos pueden ser usados en terapia combinada con antagonistas adrenérgicos α_1 indicados en HBP pero con pautas controladas ya que se podría originar una hipotensión ortostática como reacción adversa.

Así, los PDE5_i, mediante el bloqueo de la actividad dicha enzima, impiden el desdoblamiento del GMPc a GMP produciendo, en última instancia, la elevación de la concentración intracelular del GMPc ([GMPc]_i) y la consecuente relajación del músculo liso del Tracto Urinario Inferior, mejorando, en gran medida, la disfuncionalidad miccional característica de los pacientes con HBP.

Palabras Clave: HBP, Síntomas del Tracto Urinario Inferior, Inhibidores de la PDE5_i, Disfunción eréctil.

2. Introducción

Las vías urinarias están formadas por:

- 3 Conductos:
 - 2 uréteres con una longitud aproximada de 40 cm, cada uno de ellos, encargados de transportar la orina formada en los riñones a la vejiga urinaria.
 - 1 uretra, tubo responsable de la conducción de orina desde la vejiga al exterior.
- 1 Reservorio:
 - Vejiga urinaria, órgano que permite el almacenamiento y la eliminación periódica de orina.

La orina es producida continuamente en el riñón gota a gota, tras salir de los tubos colectores renales, debe ser conducida mediante el peristaltismo uretral a través de los uréteres hasta la vejiga. La desembocadura de los uréteres constituye la denominada unión uréterovesical, la cual, actúa a modo de esfínter, evitando el flujo anterógrado de orina, también conocido como reflujo vésicoureteral, y, por ende, la posible infección renal.

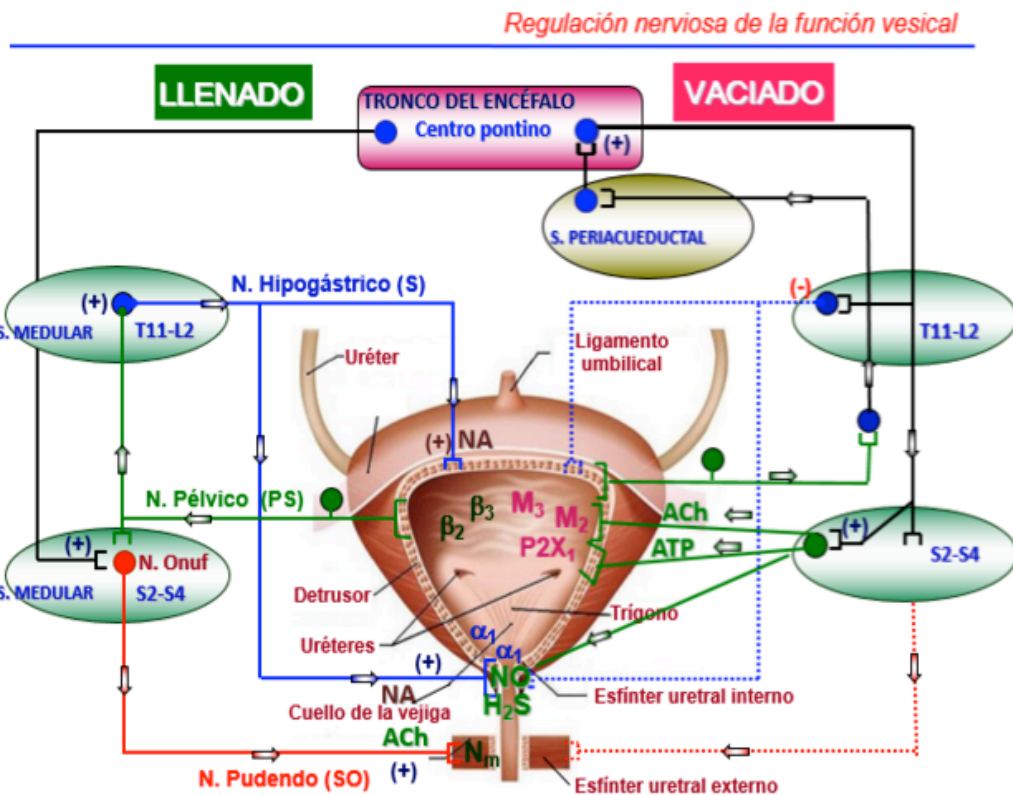


FIG. 1 Regulación nerviosa responsable del llenado y vaciado de la vejiga urinaria. Durante la fase de llenado, la distensión de la vejiga da lugar a la activación de la rama sensitiva, constituida por fibras nerviosas aferentes tipo III A δ del nervio pélvico, que provoca la activación del *núcleo de Onuf*, localizado en segmentos medulares sacros S2-S4 y salida del nervio pudendo con la consecuente liberación de ACh, produciéndose la contracción del esfínter uretral externo vía conjugación con receptores nicotínicos musculares (Nm). Dichas aferentes también estimulan la liberación de NA desde el plexo hipogástrico, produciendo la relajación del detrusor vía receptores adrenérgicos β_2 y β_3 y contracción del esfínter uretral interno vía receptores adrenérgicos α_1 . Una vez alcanzada la capacidad máxima fisiológica, se produce la activación motora del nervio pélvico y se libera ATP y ACh que producen la contracción del detrusor vía receptores purinérgicos P2X₁ y muscarínicos M₃ y M₂, respectivamente. Así mismo, el ATP, a través de la conjugación con receptores P2Y₁ y el óxido nítrico (NO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S), a través de la activación de canales de K⁺ de membrana, producen la relajación del músculo liso del cuello de la vejiga y de la uretral proximal. Finalmente, se produce una inhibición somática del nervio pudendo, favoreciendo así, la relajación del esfínter uretral externo estriado y el vaciado completo de la vejiga.

Adaptación de Hernández y Bustamante. Bases Neuroanatómicas y Neurofisiológicas de la vejiga urinaria. En Salinas y Esteban (1ª Edición). Compendio de la vejiga neurógena traumática. Barcelona: Astra Tech SA. 2010. p. 17-49.

En la actualidad el control de los esfínteres es un problema que se incrementa con la edad. Millones de personas en el mundo sufren descontroles u otros problemas asociados a la micción. Es muy común la aparición de LUTS de manera asociada a la HBP, la cual, consiste

en un crecimiento anómalo del estroma de la próstata que puede comprimir la uretra y dificultar el flujo miccional.

3. Objetivos

El presente estudio es un compendio de la literatura existente referida a la utilidad terapéutica de los PDE5i en los LUTS secundarios a la HBP.

4. Metodología

Para la realización de este trabajo bibliográfico se ha utilizado la base de datos de las bibliotecas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (*PubMed*).

5. Resultados y Discusión

5.1. Introducción

La HBP y la disfunción eréctil son dos patologías altamente prevalentes en hombres de 50 años. De hecho, a esta edad un 40% de los mismos presenta HBP, porcentaje que se incrementa por encima del 80% en varones mayores de 80 años. En lo concerniente a la disfunción eréctil un 40% de hombres de 40 años presenta algún grado de disfunción eréctil, elevándose dicho porcentaje al 70% en individuos mayores de 70 años. Ambas patologías tienen una clara incidencia negativa en la calidad de vida y salud de los patientes que las padecen.

Los LUTS mas frecuentes en varones que sufren este tipo de patologías son:

- **Sintomatología de llenado (“Cuadro irritativo”):** Frecuencia diurna aumentada, urgencia, nocturia, incontinencia urinaria, enuresis, sensación vesical (percepción del llenado) alterada.
- **Sintomatología de vaciado (“Cuadro obstructivo”):** Retraso en el inicio de la micción, esfuerzo miccional, chorro débil intermitente, micción dispersa y goteo terminal.
- **Sintomatología postmiccional:** sensación de vaciado incompleto y goteo continuo.

5.2. Relación epidemiológica y fisiopatológica entre disfunción eréctil y LUTS

La HBP y la disfunción eréctil son 2 entidades altamente prevalentes en varones de 50 años que suelen aparecer de manera concomitante afectando a un mismo paciente. Debido al envejecimiento se producen alteraciones en la vejiga que pueden ser causantes de LUTS y que no son ocasionados por la HBP, por lo que es difícil llevar a cabo un diagnóstico diferencial.

En un principio se pensaba que la coincidencia entre LUTS y disfunción eréctil era causal y ocasionada por la alta incidencia de ambas patologías, pero como veremos más adelante puede que haya unas bases fisiopatológicas comunes que justifiquen la relación entre ambas entidades clínicas. Estudios epidemiológicos realizados por Vallancien et al ponen de manifiesto que en 1274 varones mayores de 45 años, la presencia de LUTS se relacionaba negativamente con la función sexual y que la presencia de sintomatología urinaria severa era un factor de riesgo independiente para la disfunción eréctil.

Así mismo, la encuesta multinacional del varón que envejece (MASAM-7) evaluó la asociación de edad, LUTS, patología concomitante y disfunción sexual en 12815 varones en Estados Unidos y en 6 países europeos. Los resultados confirmaron la estrecha relación entre la sintomatología miccional y la disfunción sexual. Las alteraciones en la eyaculación y la disfunción eréctil estaban muy correlacionadas con la severidad de los LUTS, de tal forma que fueron un factor de riesgo independiente, tanto de la disfunción eréctil como de la eyaculatoria, con mayor valor predictivo para la disfunción eréctil y eyaculatoria que la diabetes, la hipertensión, la enfermedad cardíaca o la hiperlipidemia.

Estudios longitudinales posteriores muestran una asociación entre la sintomatología miccional y la disfunción eréctil, con un incremento del riesgo de disfunción eréctil del 40% cuando hay sintomatología miccional severa.

Desde un punto de vista fisiopatológico se han propuesto diversos mecanismos que podrían explicar las referidas asociaciones entre ambos tipos de trastornos. Las dificultades frecuentes en la eyaculación, incluida su ausencia o disminución de volumen (probablemente por tratarse de eyaculaciones retrógradas, hacia la vejiga) o la sensación de dolor durante ésta podrían ser explicables en términos anatómicos por una hipertrofia prostática importante. Sin embargo la asociación de la disfunción eréctil con los LUTS requiere explicaciones más funcionales. Hay varios mecanismos, no excluyentes, que evidenciarían una base fisiopatológica común:

1. **Hiperactividad simpática:** Diferentes subtipos de receptores adrenérgicos $\alpha 1$ han sido identificados en vejiga, próstata y tejido eréctil peneano. Así, receptores

adrenérgicos $\alpha 1A$, presentes en estroma de la próstata y en el cuello de la vejiga, están involucrados en la dificultad de vaciado, mientras que los receptores adrenérgicos $\alpha 1D$ se localizan en el detrusor hipertrofiado y están relacionados con los problemas de llenado, por lo que el incremento del tono simpático afectará claramente la dinámica miccional. En el cuerpo cavernoso, el sistema simpático regula la contractilidad del músculo liso y el tono vascular. El incremento del tono simpático con activación de los receptores adrenérgicos (cuyos subtipos predominantes son los $\alpha 1A$ y los $\alpha 1D$) provoca la contracción del músculo liso cavernoso y el incremento del tono vascular que causa la detumescencia.

2. **Hiperactividad de rho/rho-cinasa:** Esta es una vía bioquímica relacionada con los procesos de sensibilización al Ca^{2+} (facilitadoras de la actividad contráctil), el incremento de la actividad de esta vía conduce a un aumento de la contracción del músculo liso, originando disfuncionalidad eréctil y cambios en el tono de la pared vesical.
3. **Isquemia de los órganos de la pelvis:** La aterosclerosis pélvica es otro factor etiopatogénico que ocasiona una isquemia local, dando lugar a los LUTS y a la disfunción eréctil.
4. **Disminución de la producción de óxido nítrico (NO):** El NO induce una potente vasodilatación de la circulación peneana, desempeñando así, un papel primordial en la erección peneana. La vía señalización del NO/GMPc desempeña, así mismo, un papel fundamental en la relajación de la musculatura lisa del cuello vesical y la uretra proximal. Así, la reducción de la producción de NO afecta el normal funcionamiento de la vejiga, la próstata y tejido eréctil peneano. De hecho, la disminución en la producción de NO provoca un incremento de la contractilidad y la proliferación de la capa del músculo liso dando lugar a la aparición de LUTS.

5.3 Sistema de señalización óxido nítrico (NO)-GMPc-PDE5

La comprensión de este sistema de señalización es uno de los objetivos del trabajo, ya que esta vía de señalización juega un papel fundamental en la comprensión del mecanismo de acción y la actividad terapéutica de los inhibidores de fosfodiesterasa 5 que estamos estudiando.

Esta vía se encuentra presente en la práctica totalidad de los Sistemas Orgánicos. El NO se forma a partir del sustrato de síntesis L-arginina, por la acción de las sintasas de NO (NOS), en sus diferentes isoformas: NOS neuronal, endotelial e inducible (nNOS, eNOS e iNOS, respectivamente).

La nNOS, se expresa en fibras nerviosas, generalmente del sistema parasimpático, donde se colocaliza frecuentemente con la acetilcolina (ACh) y péptidos vasodilatadores, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP). El NO, así formado actúa como un neurotransmisor.

La eNOS, se encuentra fundamentalmente en los vasos sanguíneos, donde produce NO en respuesta a la distensión mecánica y a neurotransmisores, como la ACh. Las isoformas nNOS y eNOS se expresan de una forma permanente, por lo que se conocen como “constitutivas”, aunque su cantidad puede variar como consecuencia de cambios en el medio hormonal y el envejecimiento.

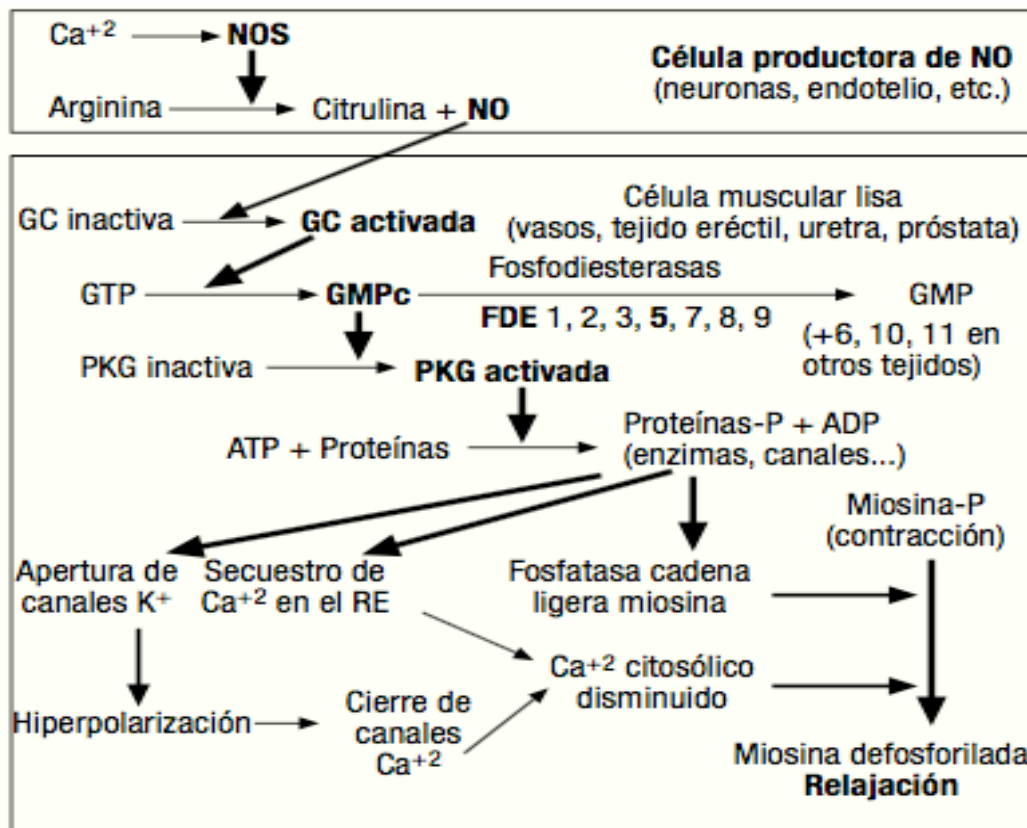


FIG.2 La activación de nNOS y eNOS requiere del complejo Ca^{2+} -calmodulina, cuya concentración se incrementa como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} al citosol producida en respuesta a la llegada de potenciales de acción a la terminación nerviosa o en el caso de las células endoteliales, por la fricción mecánica de la pared vascular (shear stress) y/o por la activación de receptores muscarínicos endoteliales. Junto con estas dos enzimas de síntesis, se ha descrito una tercera isoforma inducible (iNOS), descrita inicialmente en macrófagos, cuya actividad no es dependiente del complejo Ca^{2+} -calmodulina, cuya expresión y actividad se incrementa en la inflamación regulando una gran cantidad de cuadros fisiopatológicos.

El NO difunde al exterior de las células productoras por un gradiente de concentración a medida que se va formando (no existe un mecanismo para su almacenamiento) y su liberación se produce a demanda.

El NO penetra en las células donde, si éstas la expresan, encuentra y activa su principal diana molecular: la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs), lo que pone en marcha una cascada de reacciones que se amplifican enzimáticamente. La GCs, tras su activación por el NO, cataliza la transformación del guanósil trifosfato (GTP) en guanósil monofosfato cíclico (GMPc), principal "mensajero intracelular" del NO. El GMPc activa al enzima proteína quinasa G (PKG) que fosforila diversas proteínas enzimáticas y cambia su actividad. El efecto resultante depende de la especialización de la célula en la que se produzca. En la célula muscular lisa promueve su relajación. El efecto relajante del NO en el músculo liso (vascular o visceral del Sistema Urogenital) se produce por diversas acciones de la PKG, como la apertura de canales de K^+ con la consiguiente hiperpolarización de la membrana, la disminución por varios mecanismos de los valores de Ca^{2+} en el citosol y la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP), que defosforila la cadena ligera de la miosina, con lo que se incapacita esta proteína contráctil para su interacción con la actina, fenómeno básico de la contracción muscular; todo lo cual lleva a su inhibición y consecuente relajación de la célula muscular.

Para que la señalización por el sistema NO/GMPc sea eficaz se requiere un mecanismo eventual que finalice su acción. Dicha señal está mediada por un conjunto heterogéneo de enzimas que hidrolizan a los nucleótidos cíclicos como el GMPc y el adenosil monofosfato cíclico (AMPc), otro importante mensajero intracelular que media reacciones similares, aunque a través de proteincinasas diferenciadas (PKA). Se trata de las fosfodiesterasas (PDE), de las que se distinguen 11 familias con diversas características, incluida su especificidad de

sustrato. Así, las PDE tipo 5, 6 y 9 son selectivas para el GMPc y las 4,7 y 8 lo son para el AMPc, mientras que las 1, 2, 3, 10 y 11 pueden hidrolizar ambos nucleótidos. La mayoría de los tejidos expresan varias de estas PDE, aunque en proporciones muy diferentes, según su especialización funcional. El grado de nucleótidos cíclicos dentro de una célula y, por ende, la magnitud de sus efectos dependen de la relación entre la tasa de su producción, en el caso que nos interesa por la GCs activada por el NO, y la de su inactivación por las correspondientes PDE. Por ello, la inhibición farmacológica de dichas hidrolasas aumenta las concentraciones intracelulares del GMPc, con lo que se amplifican sus efectos.

La forma mejor establecida para contrarrestar esta disminución del NO sería la utilización de los PDEi, ya que éstos están implicados en la regulación de la vía del NO/GMPc, regulando los valores intracelulares de GMPc, cuyo incremento promueve la relajación del músculo liso. Estudios inmunohistoquímicos han revelado una marcada expresión de PDE5 en el cuello de la vejiga, uretra proximal y estroma de la próstata. Estudios funcionales muestran, además, que los PDE5i promueven una potente relajación de la musculatura lisa del Tracto Urinario Inferior. Así mismo, se han descrito efectos antiproliferativos de PDE5i en el estroma prostático. Todas estas evidencias en conjunto, sugieren la utilidad terapéutica de los PDE5i en los LUTS relacionados con la HBP.

5.4. Función de la vía de señalización NO/GMPc/PKG en el Sistema Urogenital

5.4.1. Tejidos eréctiles peneanos

El NO tiene un papel crucial como mensajero químico mediador de la erección del pene. En el tejido eréctil de los cuerpos cavernoso y esponjoso se encuentra en cantidad considerable las isoenzimas nNOS, localizadas en las terminaciones nerviosas de los nervios erectores, y la eNOS, en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos y sinusoides. Durante la excitación sexual, la descarga de las fibras parasimpáticas de los nervios cavernosos activa estas enzimas, y el aumento resultante de NO induce, en las células musculares lisas de las trabéculas y las arteriolas cavernosas, la formación de GMPc que, mediante los mecanismos descritos anteriormente, produce su relajación. Aumenta, así, considerablemente la entrada de sangre a los sinusoides produciéndose la tumescencia del pene, lo que lleva a la compresión del plexo venoso subalbugíneo y las

venas comunicantes y la consecuente rigidez. La vasorelajación de las arterias de resistencia penenanas en respuesta al incremento de la concentración citosólica del GMPc se ve limitada por la hidrólisis de dicho nucleótidos cíclico por la PDE5, abundante en las células musculares lisas. La inhibición de este enzima mediante fármacos, como el sildenafil, el tadalafilo o el vardenafilo, favorece el mantenimiento de niveles citosólicos elevados del GMPc mejorando, en gran medida, la vasodilatación responsable de la erección peneana.

Se debe tener presente, sin embargo que la regulación de la actividad de los tejidos eréctiles es compleja, y en ella participan, junto a la vía NO/GMPc/PKG, varios sistemas de señalización inter e intracelular y otros tipos de PDEs. De hecho en el cuerpo cavernoso humano se han detectado los ARN mensajeros (RNAm) de 13 isoformas de PDEs, lo que sugiere algún papel para todas ellas en la regulación de la erección peneana.

Tipo de FDE	Uréter	Vejiga	Próstata	Cuerpo cavernoso
1	+	+	1A, 1B	1A, 1B, 1C
2	+	+	2A	2A
3		+		3A
4	+	+	4A, 4B, 4C, 4D	4A, 4B, 4C, 4D
5	+	5A1, 5A2, 5A3	5A1, 5A2, 5A3	5A1, 5A2, 5A3
7			7A	7A
8			8A	8A
9		+	9A (+++)	9A (+)
10			10A	10A
11			11A	

Tabla 1. Localización de las distintas isoformas de la PDE en el Sistema Urogenital

Es de gran relevancia también la actividad vasoconstrictora (antieréctil) de la inervación simpática, mediada esencialmente por receptores adrenérgicos α_1 . Estos receptores desempeñan un papel fundamental en la contracción de diversas estructuras del Tracto Urinario Inferior, como el cuello vesical, uretra proximal y próstata, que recibe, asimismo, una importante inervación simpática noradrenérgica.

5.4.2. Tracto Urinario

Los enzimas de la vía de señalización NO/GMPc/PKG están ampliamente representadas en diferentes localizaciones del Tracto Urinario del hombre, aunque con algunas importantes diferencias entre ellos. Así, se encuentran NOS en los nervios intramurales del uréter, vejiga urinaria y uretra, así como en el epitelio glandular de la próstata (así mismo se ha descrito en fibras nerviosas y células glandulares de vesículas seminales). En la próstata, el NO regula la contractilidad de la célula muscular lisa, la secreción glandular y la apoptosis celular.

La distribución del enzima diana del NO, la guanilato ciclasa (GC), es mas variada. Expresan GC las células musculares lisas del uréter, la próstata y la uretra, lo que es congruente con el efecto relajante que tiene el NO en la pared de estos órganos. Sin embargo, se ha descrito una expresión muy debilitada de GC en las células musculares lisas del detrusor. En la vejiga, dicho enzima se localiza, fundamentalmente en las células intersticiales y miofibroblastos, a los que se les atribuye una función de marcapasos y coordinación de la contractilidad y/o sensibilidad vesical al llenado.

Órgano	NOS	GC-GMPc
Uréter	Fibras nerviosas	Músculo liso
Detrusor	Neuronas ganglionares Fibras nerviosas	Células intersticiales Vasos sanguíneos Pericitos vasculares
Uretra	Fibras nerviosas	Músculo liso
Próstata	Fibras nerviosas Epitelio glandular	Músculo liso

Tabla 2. Localización de las enzimas de la vía de señalización NO/GMPc/PKG en el Tracto Urinario

Por lo que respecta a las PDE, hay una gran coincidencia en la expresión de las diversas isoenzimas en el tracto urinario y los tejidos eréctiles penianos, y de forma muy significativa la PDE5 (Tabla 1). No obstante, hay también algunas diferencias; por ejemplo las PDE9A y 11A se expresan abundantemente en la próstata, pero no en el cuerpo cavernoso.

La hipótesis de que la vía de señalización NO/GMPc/PKG se deteriora con el envejecimiento como consecuencia de la expresión reducida de nNOS y eNOS en el pene, la próstata y la uretra, ha ido ganando fuerza con el paso de los años. Esto explicaría la aparición de disfunción eréctil y el aumento del tamaño de la próstata, como consecuencia de la reducción de la apoptosis, y de su tono contráctil al estar ausente la relajación inducida por el NO.

5.5. Implicaciones Terapéuticas

5.5.1. Efectos de la terapia de los LUTS sobre la actividad sexual

El tratamiento médico de los LUTS persigue un doble objetivo:

- La Relajación del músculo liso prostático y del tracto urinario inferior en general.
- La disminución del volumen glandular prostático.

La relajación del músculo liso prostático y uretral se ha conseguido de una forma eficaz con antagonistas α_1 como la Tamsulosina o Doxazosina. Sería de esperar que el tratamiento con estos fármacos tuviese efectos facilitadores, o en todo caso no negativos, en la respuesta eréctil. Estos fármacos se han usado en monoterapia y en terapia combinada con otros fármacos (con mejor resultado) para el tratamiento de la disfunción eréctil y los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 utilizados para tratar los LUTS no han afectado negativamente a la erección. Alguno de ellos como la tamsulosina puede producir eyaculación retrógrada si bloquean los receptores del cuello vesical, lo que impediría su cierre fisiológico durante la producción de este reflejo.

La reducción del volumen de la próstata, se ha logrado eficazmente con el empleo de inhibidores de la 5α reductasa (Finasterida ó Dutasterida), responsables de la transformación de la testosterona plasmática en dihidrotestosterona (DHT), metabolito activo de la testosterona con mayor afinidad de conjugación al receptor androgénico. Sin embargo, mientras que la actividad de la 5α reductasa parece esencial para el desarrollo y el crecimiento de la próstata en la edad madura, la cantidad de andrógeno necesaria para mantener la función y el apetito sexuales en el adulto es muy pequeña. Para el mantenimiento no es generalmente imprescindible la formación de DHT, y para ello bastan unos valores normales, o incluso algo reducidos, de testosterona. Por ello, la

incidencia de efectos sexuales adversos del tratamiento con los inhibidores de la 5α reductasa es mas bien baja, aunque en individuos susceptibles puede producir disminución de la libido y de la erección.

Cuando la terapia farmacológica no basta para restaurar la operatividad de las vías urinarias ocluidas por una HBP importante, se recurre a la cirugía; concretamente el procedimiento que más habitualmente realizado es la resección transuretral (RTU) mediante asa incandescente. La función eréctil no suele afectarse negativamente por dicha intervención e incluso en algunos pacientes mejora tras ésta. Sin embargo, es bastante frecuente la eyaculación disminuida o retrógrada como efecto secundario.

5.5.2. Posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento de la disfunción eréctil y los LUTS

La coexistencia de la disfunción eréctil y los LUTS en los mismos sujetos hace muy probable que estos pacientes tengan simultáneamente prescripciones de fármacos para tratar cada uno de los problemas. Esto hace que puedan existir interacciones, entre los fármacos, con efectos indeseados. De hecho es conocida la contraindicación estricta del uso simultáneo de PDE5i y nitratos orgánicos como son los donantes de NO. Estos 2 grupos de fármacos al actuar facilitando la misma vía metabólica, aunque a niveles diferentes, pueden potenciar sus efectos (acción sinérgica), lo que podría ocasionar una crisis hipotensiva grave.

En el caso de los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 empleados en el tratamiento de los LUTS, si bien su acción produce, al igual que los PDE5i, relajación de la musculatura lisa visceral y vascular de la próstata y de los cuerpos cavernosos, sus mecanismos de acción intracelulares son diferentes, por lo que sería de esperar efectos aditivos pero no multiplicativos (sinérgicos) si se empleasen ambas familias de fármacos simultáneamente. Han aparecido cuadros de hipotensión con el empleo simultáneo, pero no de la gravedad de la asociación de los nitratos y los PDE5i. No obstante, las agencias reguladoras y los laboratorios fabricantes han modificado los prospectos de los PDE5i advirtiendo de los aspectos que hay que tener en cuenta al usar estos fármacos de manera concomitante con los antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 .

A continuación nos referiremos a las advertencias vigentes sobre el empleo simultáneo de PDE5i y antagonistas adrenérgicos α_1 al utilizarlos para el tratamiento de los LUTS:

- Sildenafil, su administración simultánea con antagonistas de los receptores α_1 puede producir hipotensión sintomática en pacientes susceptibles. Esto es más probable que ocurra a las 4 h tras el tratamiento con sildenafil. Para minimizar esta hipotensión, antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, el paciente debe encontrarse hemodinámicamente estable.
- Tadalafilo, pacientes que recibieron tadalafilo (20 mg) y doxazosina (8 mg) diarios, sufrieron un efecto hipotensor por parte de la doxazosina. Por lo tanto tampoco se recomienda el uso concomitante del tadalafilo con un bloqueante adrenérgico α_1 .
- Vardenafilo, el uso simultáneo de vardenafilo con antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 puede producir también hipotensión sintomática ya que ambos fármacos son vasodilatadores. El tratamiento con vardenafilo solo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su terapia inhibidora adrenérgica α_1 .

5.5.3. Efecto de la terapia con PDE5i sobre la función de las vías urinarias

En consonancia con el hallazgo de una importante expresión de la vía de señalización NO/GMPc/PKG en el tracto urinario descrito anteriormente, estudios funcionales muestran que donantes de NO y PDE5i promueven una potente relajación de la musculatura lisa de la próstata y la uretra proximal en diferentes especies incluido el hombre. Los PDE5i además inhiben también la proliferación celular del estroma prostático. Para ambos efectos, parecen mostrar la misma potencia que la mostrada en la relajación de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos (vardenafilo > sildenafil > tadalafilo).

La disfunción eréctil se trata con éxito en un alto porcentaje de casos mediante la administración de PDE5i. Algunos estudios ponen de manifiesto que el empleo de dichos fármacos “a demanda” en pacientes con disfunción eréctil puede resultar en una mejora de los LUTS. Este hecho ha propiciado que se lleven a cabo estudios sobre la eficacia de los PDE5i en la terapia de los LUTS.

El tratamiento con sildenafil a dosis diarias de 50-100 mg durante 12 semanas a varones con disfunción eréctil y HBP, mejoró sustancialmente ambos trastornos respecto al

tratamiento con placebo. Otro estudio similar con tadalafilo, a dosis de 5-20 mg, encontró igualmente una mejora de los LUTS, aunque no se observaron efectos significativos en la flujometría urinaria.

5.6. Ensayo clínico con los PDE5i

Se realizó un estudio en el que se incluyeron 30 pacientes con HBP afectados simultáneamente de disfunción eréctil y LUTS en cuadros moderados y severos. El objetivo del estudio era evaluar las concentraciones de PDE5i, AMPc y GMPc en el estroma prostático y en plasma sanguíneo, así como el ratio tejido/plasma del PDE5i.

Todos los pacientes del estudio se sometieron a una RTU de próstata y fueron divididos en 3 grupos de forma randomizada.

- Grupo 1: Pacientes con RTU de próstata a los que no se les administra PDE5i
- Grupo 2: Pacientes a los que se les administra 200 mg de udenafilo 1 hora antes de la RTU.
- Grupo 3: Pacientes a los que se les administra 20 mg de Tadalafilo 1 hora antes de la RTU.

Aproximadamente 0,1 g de tejido prostático fue extraído de cada paciente tras las RTU, además se tomaron muestras de sangre 1 hora antes de la administración del PDE5i 1 hora antes y después de la RTU. Estas muestras de sangre fueron centrifugadas y el plasma sanguíneo fue congelado a -80°C hasta el momento del análisis.

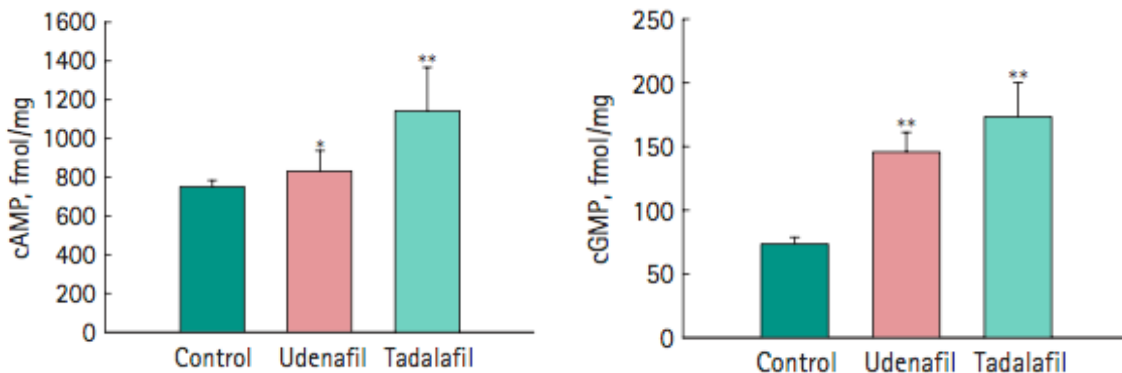
Resultados del estudio:

La concentración de udenafilo en tejido prostático fue de $2028,6 \pm 83,8$ ng/g, mientras que su concentración en plasma fue de $463,7 \pm 39,1$ ng/ml.

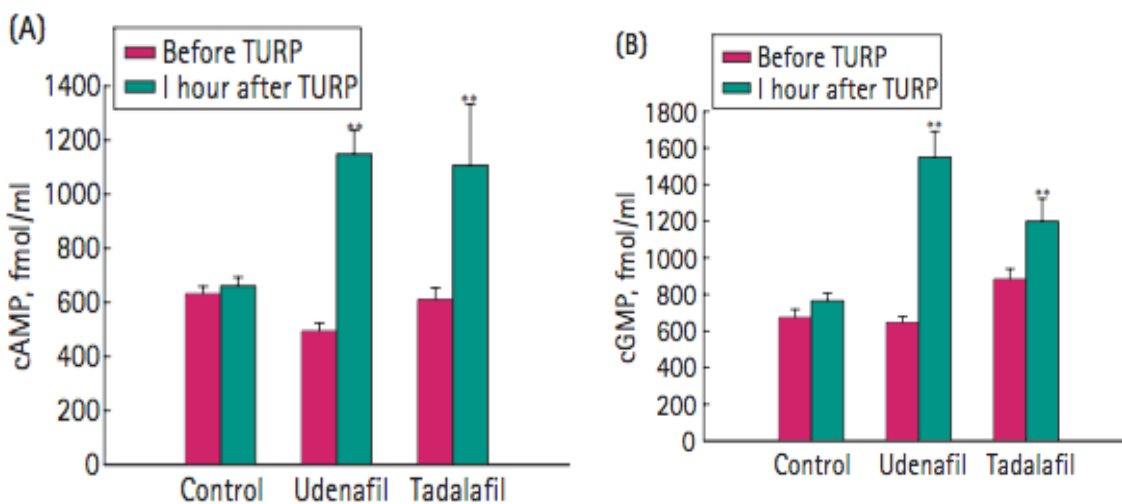
La concentración de tadalafilo en tejido prostático fue de $385,7 \pm 83,8$ ng/g, mientras que la concentración en plasma fue de $305,8 \pm 41$ ng/ml.

El ratio de concentraciones tejido prostático/plasma en los pacientes con udenafilo fue de 4.4 y el de los pacientes con tadalafilo 1.3, por lo que el udenafilo llega en mayor proporción al tejido prostático (pacientes del grupo 2).

Los niveles de AMPc y GMPc en tejido prostático en pacientes del grupo 2 (udenafilo) y del grupo 3 (tadalafilo) eran significativamente mayores también en comparación con los del grupo 1 al que no se le administró el PDE5i.



Por último se observó que los niveles de AMPc y GMPc en plasma aumentaban una vez realizada la RTU. Este hecho se constató en los grupos 2 y 3 a los que se les administró el PDE5i, no así en el grupo 1 en el que sus niveles aumentaron pero no de una forma significativa. Esto podría explicarse sobre la base que en la HBP es característica la regulación al alza de las PDE4 y 5. Antes de realizar las RTU, los niveles de AMPc y GMPc son bajos debido a que los PDEi selectivos no son eficaces debido a la gran cantidad de enzima existente tanto en plasma como en el estroma prostático. Sin embargo, cuando se realiza la RTU, para eliminar la HBP, los niveles de PDE disminuyen significativamente y aumenta la eficacia de los inhibidores de dichas enzimas incrementándose considerablemente la concentración de nucleótidos cíclicos en plasma una vez realizada la RTU.



Conclusiones del ensayo:

Los PDE5i aumentan los niveles de AMPc y GMPc en plasma y tejido prostático. La distribución de los PDE5i en la próstata era mayor que en el plasma. El ratio Tejido/Plasma del udenafilo fue mayor que el del tadalafilo. Estos hallazgos sugieren el uso de PDE5i para el tratamiento simultáneo de LUTS relacionados con la HBP y para la disfunción eréctil.

6. Conclusiones

Los PDE5i podrían ser una alternativa terapéutica eficaz para los LUTS asociados con la HBP. De hecho, el PDE5i tadalafilo ha sido aprobado por la *United States Food and Drugs Administration (US FDA)*, para el tratamiento de los LUTS. En definitiva, los PDE5i representan una estrategia terapéutica valiosa en pacientes varones con LUTS asociados a HBP, especialmente cuando cursa con una disfunción eréctil concomitante.

7. Bibliografía

Cantrell MA, Baye J, Vouri SM. Tadalafil: A Phosphodiesterase-5 Inhibitor for Benign Prostatic Hyperplasia. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2013 [citado 2017 ene 23]; 33 (6): 639–649. Disponible de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1243/pdf>

Gomelsky A, Dmochowski RR. Urodynamic Effects of Once-Daily Tadalafil in Men with LUTS Secondary to Clinical BPH. *Current Urology Reports* [Internet]. 2010 [citado 2017 ene 23]; 11 (4): 254-260. Disponible de: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11934-010-0122-8>

Guyton AC, Hall E. *Compendio de fisiología médica*. Madrid: Elsevier; 2016

Hernández M, Bustamante S. Bases Neuroanatómicas y Neurofisiológicas de la vejiga urinaria. En: Salinas Casado J, Esteban Fuertes M, eds. *Compendio de la vejiga neurógena traumática*. Barcelona: Astra Tech; 2010. p. 17-49.

Humberto K, Laydner PO, Oliveira CRA, Tafadzwa P, Makarawo WS, Andrade MT, Araújo JL. Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU International* [Internet]. 2010. [citado 2017 ene 23]; 107: 1104-1109. Disponible de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2010.09698.x/epdf>

Martínez-Jabaloyas JM. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la sintomatología miccional. *Rev Int Androl* [Internet]. 2009 [citado 2017 ene 23]; 7 (3):156-

160. Disponible de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-andrologia-262-articulo-inhibidores-fosfodiesterasa-5-el-tratamiento-13142298>

Mas M, Gutiérrez PR. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tracto urogenital. Rev Int Androl [Internet]. 2007 [citado 2017 ene 23]; 5 (1): 73-81. Disponible de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-andrologia-262-articulo-inhibidores-fosfodiesterasa-5-tracto-urogenital-13100744>

Mouli S, McVary KT. PDE5 inhibitors for LUTS. Prostate Cancer and Prostatic Diseases [Internet]. 2009. [citado 2017 ene 23]; 12: 316-324. disponible de: <http://www.nature.com/pcan/journal/v12/n4/full/pcan200927a.html>

Zhao C, Kim SH, Lee, SW, Jeon, JH, Kang KK, Choi, SB, Park, JK. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU International [Internet]. 2010. [citado 2017 ene 23]; 107 (12): 1943–1947. Disponible de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2010.09759.x/full>

