

## REVISIONES

# Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y tracto urogenital

Manuel Mas<sup>a,b</sup> y Pedro Ramón Gutiérrez<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife. <sup>b</sup>CESEX.

<sup>c</sup>Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

## RESUMEN

El tracto genital masculino comparte con las vías urinarias varios de sus principales componentes anatómicos, sistemas de regulación de su función y también importantes alteraciones patológicas. Así, concurren con frecuencia en los mismos sujetos trastornos como la disfunción eréctil (DE) y síntomas del tracto urinario inferior (STUI), en especial los derivados de la hipertrofia prostática benigna (HPB). Se debate si esta asociación refleja una fisiopatología común o ambos tipos de trastorno son consecuencias independientes de procesos como el envejecimiento.

Al sistema de señalización óxido nítrico (NO)/guanosín monofosfato cíclico (cGMP)/fosfodiesterasa 5 (FDE5) se le reconoce ahora un papel crucial en la regulación de la erección del pene. Esto se traduce en la alta eficacia mostrada por los fármacos inhibidores de esta fosfodiesterasa (iFDE5), como el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil en el tratamiento de la DE. El sistema de señalización NO/cGMP/FDE5 se encuentra también ampliamente representado en el tracto urinario donde parece mediar, entre otras funciones, la relajación del músculo liso de la vía urinaria y, posiblemente, la apoptosis en el tejido prostático. Esto ha llevado a explorar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con iFDE5 en estas funciones. Así, se está documentando progresivamente cómo la toma “a demanda” de iFDE5 por pacientes con DE mejora también en algún grado sus STUI. Tal respuesta a estos fármacos se hace más robusta cuando se administran diariamente, de modo pautado. Si bien se ha advertido del riesgo de aparición de episodios de hipotensión cuando se asocia la toma de iFDE5 con bloqueadores alfa (usados comúnmente en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna [HPB]), la gravedad de ésta es mucho menor que con la asociación, rigurosamente contraindicada, de iFDE5 y nitratos. De hecho, se está estudiando la posible asociación del tratamiento combinado con iFDE5 y bloqueantes alfa en el tratamiento de los STUI secundarios a HPB.

**Palabras clave:** Disfunción eréctil. Hipertrofia prostática benigna. Inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Antagonistas alfaadrenérgicos.

## ABSTRACT

### **Phosphodiesterase type-5 inhibitors and the urogenital tract**

Male genitalia and the urinary tract share several anatomical components, regulatory mechanisms, and some pathological features. Thus disturbances of both systems, such as erectile dysfunction (ED) and lower urinary tract symptoms (LUTS), particularly due to benign prostatic hyperplasia (BPH) often concur in the same patients. Whether that reflects a common underlying physiopathological mechanism or they both are independent reflections of the aging process is under debate.

The crucial role of the nitric oxide (NO)/cyclic guanosin monophosphate (cGMP)/type 5 phosphodiesterase (5-PDE) signalling pathway for the regulation of penile erection is well recognized. That translates into the high efficiency shown by the 5-PDE inhibitors (5-PDEIs), such as sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of ED. The NO/cGMP/5-PDE signalling system is also expressed widespread in the urinary tract where it seems to modulate smooth muscle tone and, possibly, apoptosis in the prostate. That had led to exploring the possible benefits of using 5-PDEIs for the treatment of LUTS. Thus, it is being increasingly documented that ED patients taking 5-PDEIs “on demand” also report improvement of LUTS. This effect is even stronger when these drugs are taken on a daily basis. There are warnings about the risk of developing hypotensive events if these drugs are taken together with  $\alpha$ -blockers (commonly used for treating BPH symptoms). Yet, the hemodynamic effects of combining these two classes of agents are additive, i.e. milder than the synergistic effect observed with nitrates. That has prompted promising studies on combination therapies with 5-PDEIs and  $\alpha$ -blockers for LUTS-ED patients.

**Key words:** Erectile dysfunction. Benign prostatic hyperplasia. 5-PDE inhibitors. Alpha blockers.

**Correspondencia:** Dr. M. Mas.  
Facultad de Medicina. Campus Ciencias de la Salud. 38071 La Laguna. Tenerife. España.  
Correo electrónico: mmas@ull.es

## INTRODUCCIÓN

El tracto genital masculino y las vías urinarias comparten varios de sus principales componentes anatómicos, sistemas de inervación y mecanismos celulares y moleculares de regulación de su musculatura lisa. No es sorprendente que también coexistan sus enfermedades. Así, diversos trabajos recientes han demostrado asociaciones significativas entre el deterioro de la función eréctil y/o eyaculatoria, y la de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) (tabla 1)<sup>1</sup>, también denominados con frecuencia con la abreviatura inglesa LUTS (*lower urinary tract symptoms*). Por otra parte, se comienza a documentar que el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iFDE5), en el que dichos fármacos muestran notables tasas de éxito, se puede acompañar de mejora de los STUI. Esto refuerza la noción de que existen mecanismos fisiopatológicos comunes a ambos tipos de problemas susceptibles de corrección con este tipo de fármacos. En este estudio se discuten los principales datos existentes que sustentan esta relación, sus posibles mecanismos fisiopatológicos y sus implicaciones terapéuticas.

## ASOCIACIÓN DE TRASTORNOS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y DE LA FUNCIÓN SEXUAL

La frecuente concurrencia en los mismos sujetos de STUI y trastornos de la función sexual masculina, en especial dificultades con la erección del pene y la eyaculación (ausencia, disminución de volumen o carácter doloroso de ésta) ha sido bien documentada por diversos estudios epidemiológicos que muestran asociaciones significativas entre ambos grupos de síntomas<sup>2-7</sup>. Ade-

más, se ha encontrado una buena relación cuantitativa entre éstos (“efecto dosis-respuesta”: a mayor gravedad de los STUI peor la disfunción sexual)<sup>4,7-9</sup>. Muchos de estos estudios destacan la hipertrofia de la próstata (HPB) como principal correlato de la DE y/o trastornos eyaculatorios, indicada por una mayor asociación de la disfunción sexual con los síntomas urinarios de tipo “obstructivo” o “de vaciado”. Otras investigaciones encuentran también asociaciones significativas de la existencia y la magnitud de la disfunción sexual masculina con los síntomas urinarios del tipo “irritativo” o “de llenado”, lo que se ha documentado también en las mujeres (particularmente, incontinencia)<sup>10</sup>.

Se debe tener presente, sin embargo, que una asociación epidemiológica como la comentada, por fuerte que sea, no es prueba inequívoca de causalidad<sup>11,12</sup>. Ambos tipos de trastornos concurren con frecuencia en personas de edad avanzada, lo que hace plausible la hipótesis alternativa de que sean consecuencias de ésta, con su constelación de deterioros funcionales de varios sistemas y enfermedades asociadas que suele conllevar, aunque independientes entre sí<sup>2,3,7,11</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

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<sup>4</sup> (probablemente por tratarse de eyaculaciones retrógradas, hacia la vejiga) o la sensación de dolor durante ésta<sup>13</sup> podrían ser explicables en términos anatómicos por una hipertrofia prostática importante. Sin embargo, la asociación de la DE con los STUI requiere de explicaciones más funcionales. Se ha invocado una variedad de mecanismos, no excluyentes, para una base fisiopatológica común; entre ellos: *a)* disminución de la producción de óxido nítrico (NO) en los órganos de la pelvis; *b)* sobreexpresión de vías bioquímicas sensibilizantes al calcio (facilitadoras de la actividad contráctil), como el sistema rho cinasa y/o endotelina; *c)* hiperactividad simpática; *d)* isquemia de los órganos de la pelvis; *e)* síndrome metabólico, etc.<sup>12,14</sup>. En este estudio se examinará el primero de ellos y el potencial de intervención terapéutica inmediatamente accesible que conlleva.

## SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN ÓXIDO NÍTRICO (NO)-GUANOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO (GMPC)-FDE5

Se encuentra presente en la práctica totalidad de los diversos órganos y sistemas del cuerpo. El gas NO se

**TABLA 1.** Tipos de síntomas del tracto urinario inferior (STUI)<sup>1</sup>

<i>Llenado (“irritativos”)</i>
Frecuencia diurna aumentada
Urgencia
Nocturia
Incontinencia urinaria (varias formas)
Eneuresis (varias formas)
Sensación vesical (percepción del llenado) alterada (varias formas)
<i>Vaciado (“obstructivos”)</i>
Retardo en el inicio de la micción
Esfuerzo miccional
Chorro débil
Micción dispersa
Chorro intermitente
Goteo terminal
<i>Posmicionales</i>
Sensación de vaciado incompleto
Goteo posmicional

forma a partir de la arginina, un aminoácido, por la acción de una familia de enzimas, las NO sintetasas (NOS), de las que se conocen distintas isoformas presentes en diversa proporción en los diferentes tipos de células (fig. 1). Así, la neuronal (nNOS) se expresa en fibras nerviosas, generalmente del sistema parasimpático, donde se colocaliza con frecuencia con la acetilcolina y péptidos vasodilatadores, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP); el NO así formado es, por tanto, un neurotransmisor. Una isoforma endotelial (eNOS) se encuentra fundamentalmente en los vasos sanguíneos, donde produce NO en respuesta a la distensión mecánica y a neurotransmisores, como la acetilcolina. Las isoformas nNOS y eNOS se expresan de modo permanente, por lo que se conocen como "constitutivas", aunque su cantidad puede variar en algunas circunstancias, incluyendo cambios en el medio hormonal y el envejecimiento. La activación de nNOS y eNOS requiere del complejo  $\text{Ca}^{+2}$ -calmodulina, cuya concentración aumenta por entrada de  $\text{Ca}^{+2}$  al citosol producida como consecuencia de los potenciales de acción neuronales, que representarían, así, la señal reguladora de esta actividad enzimática en las fibras nerviosas o, en las células endoteliales, por su distorsión mecánica (*shear stress*) o por la activación de receptores muscarínicos de la acetilcolina. Hay una tercera isoforma, descrita inicialmente en macrófagos, cuya actividad no requiere de  $\text{Ca}^{+2}$ -calmodulina, cuyos valores se regulan mediante el aumento de la síntesis de la proteína: es la isoforma "inducible" (iNOS), que generalmente se expresa en condiciones inflamatorias y puede contribuir a la fisiopatología de varios trastornos. El NO difunde fuera de las células productoras por un gradiente de concentración a medida que se va formando (no existe mecanismo para su almacenamiento).

El NO penetra en las células donde, si éstas la expresan, encuentra y activa su principal diana molecular: la enzima guanilil ciclase 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 guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (GMPc), principal "mensajero intracelular" del NO. El GMPc activa al enzima proteincinasa G (PKG) que fosforila diversas proteínas enzimáticas y cambia su actividad. El efecto resultante depende de la especialización de la célula en que se produzca. En las células musculares lisas, determina su relajación (fig. 1). El efecto relajante del NO en el músculo liso (vascular, cavernoso o del tracto urinario, como ejemplos relevantes) se produce por diversas acciones de la PKG, como la apertura de canales de  $\text{K}^{+}$  con la consiguiente hiperpolarización, la disminución por varios mecanismos de los valores de  $\text{Ca}^{+2}$  en

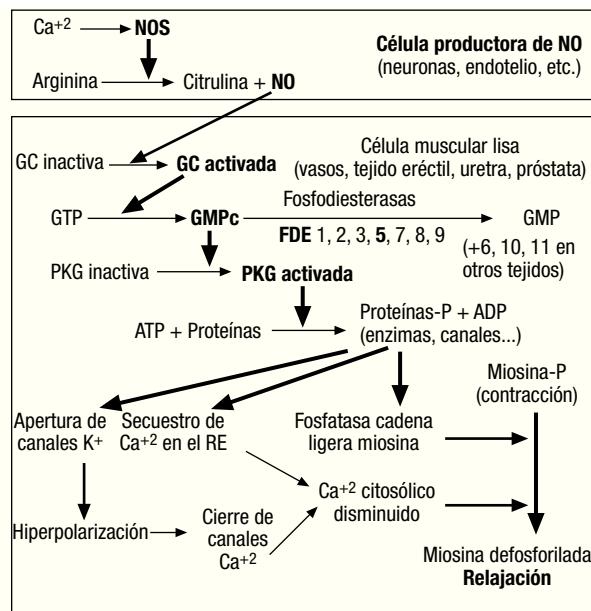
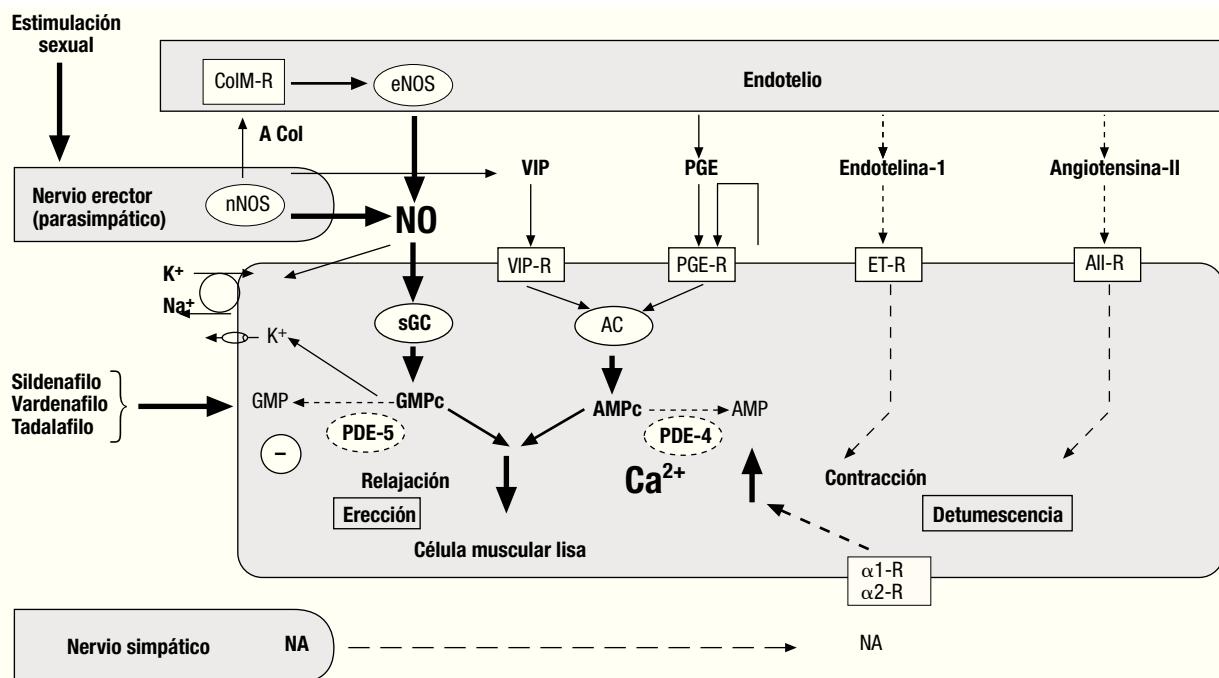


Figura 1. Esquema del sistema de señalización NO-GMPc-FDE en la regulación de la actividad contráctil de las células musculares lisas de diversos órganos.

el citosol y la activación de la fosfatasa de las cadenas ligeras de 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 (fig. 1).

Para que la señalización por el sistema NO/GMPc sea eficaz se requiere un mecanismo de eventual terminación de su acción. Está representado por un conjunto heterogéneo de enzimas que hidrolizan a los nucleótidos cílicos como el GMPc y el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), otro importante mensajero intracelular que media reacciones parecidas, aunque a través de proteincinasas diferentes. Se trata de las fosfodiesterasas (FDE), de las que se distinguen 11 familias con diversas características, incluida su especificidad de sustrato. Así, las FDE tipo 5, 6 y 9 son selectivas para el GMPc y las 4, 7 y 8, para el AMPc, mientras que las 1, 2, 3, 10 y 11 pueden inactivar ambos nucleótidos. La mayoría de los tejidos expresan varias de estas FDE, aunque en proporciones muy diferentes, según su especialización funcional. El grado de nucleótidos cílicos 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 FDE. Por ello, la inhibición farmacológica de dichas enzimas hidrolíticas aumenta los valores del nucleótido cíclico, con lo que se amplifican sus efectos (para referencias véanse los trabajos de Francis y Corbin<sup>15</sup> y Ückert et al<sup>16</sup>).



**Figura 2.** Esquema de las principales señales inter e intracelulares que intervienen en el control de la actividad contráctil del músculo liso de los tejidos eréctiles del pene y, al parecer en gran medida, del clítoris. Parece que muchas señales, particularmente la vía relajante NO-GMPc y la constrictora noradrenérgica, operan de modo similar en las estructuras del tracto urinario. Las señales relajantes se indican con trazos continuos, y la señales constrictoras, con trazos discontinuos. El tamaño de los caracteres y el grosor de las flechas indica la importancia relativa aproximada de cada señal. Neurotransmisores: ACol: acetilcolina; NA: noradrenalina; NO: óxido nítrico; VIP: péptido intestinal vasoactivo. Los receptores se representan como rectángulos, por ejemplo: α1-R, α2-R: receptores adrenérgicos, AII-R: receptor de angiotensina-II, ColM-R: colinérgico muscarínico, etc. Las enzimas se representan como elipses. AC: adenilato ciclase; eNOS: NO sintasa endotelial; nNOS: NO sintasa neuronal; PDE3: fosfodiesterasa tipo 3; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5; sGC: guanilato ciclase soluble. En la parte izquierda de la célula muscular lisa se apuntan algunas acciones adicionales relevantes del NO y el CMPC, como son el aumento de la actividad de la bomba sodio-potasio y la apertura de canales de K<sup>+</sup>.

## FUNCIONES DEL SISTEMA NO-GMPc-FDE5 EN EL TRACTO UROGENITAL

### Órganos genitales

En la actualidad, se reconoce universalmente el papel crucial del NO como mensajero químico mediador de la erección del pene. Los mecanismos fisiológicos de este fenómeno y su regulación por el sistema NO-GMPc-FDE5 han sido objeto de numerosas descripciones pormenorizadas, por lo que aquí se resumen concisamente (para una revisión actualizada véanse los trabajos de Dean y Lue<sup>17</sup> y Mas<sup>18</sup>). En el tejido eréctil de los cuerpos cavernosos y esponjoso se encuentran en cantidad importante las isoenzimas nNOS, localizadas en las terminaciones nerviosas de los nervios erectores, y eNOS, en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos y sinusoides (fig. 2). 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 arte-

riolas cavernosas, la formación de GMPc que, mediante los mecanismos descritos anteriormente, produce su relajación. Aumenta, así, considerablemente la entrada de sangre a los sinusoides y se produce la tumescencia del pene, lo que lleva a la compresión del plexo venoso subalbugíneo y las venas comunicantes y la subsiguiente rigidez. La acción vasorrelajante del GMPc en el pene se ve limitada por su hidrólisis por la FDE5, abundante en sus células musculares lisas. La inhibición de esta enzima mediante fármacos, como el sildenafil, el tadalafil o el vardenafilo, prolonga la vida del CMPC y potencia eficazmente la respuesta de erección (fig. 2).

Hay pruebas de que un mecanismo similar contribuye sustancialmente a la tumescencia del clítoris y la vasocongestión de las paredes vaginales, determinante del aumento de lubricación vaginal, fenómenos ambos característicos de la reacción de excitación sexual femenina (para una revisión véase el trabajo de Mas<sup>19</sup>).

Se debe tener presente, sin embargo, que la regulación de la actividad de los tejidos eréctiles es com-

TABLA 2. Fosfodiesterasas identificadas en el tracto urogenital humano<sup>20,32,33</sup>

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	

Cuando se han definido subtipos (por su ARN mensajero) se identifican con su correspondiente letra; cuando no es así, la presencia de un determinado tipo de FDE (demostrado generalmente por inmunohistoquímica) se señala con (+). La notación ([n] +) indica la abundancia relativa de un determinado subtipo; así, se quiere indicar que la expresión de FDE9A es mayor en la próstata que en el cuerpo cavernoso.

pleja, y en ella participan, junto a la importante vía NO-GMPc-FDE5 antes discutida, varios sistemas de señalización inter e intracelular (fig. 2) y otros tipos de FDE. Así, en el cuerpo cavernoso humano se han detectado los ARN mensajeros (ARNm) de 13 isoenzimas de la FDE (tabla 2), lo que sugiere algún papel para todas ellas en la regulación de la erección peniana<sup>20</sup>.

Es de la mayor relevancia la actividad vasoconstrictora (antieréctil) de la inervación simpática, mediada esencialmente por receptores adenérgicos  $\alpha_1$ . Este tipo de receptor también abunda en regiones del tracto urinario inferior, como el cuello vesical y la próstata, que recibe, asimismo, una importante inervación simpática noradrenérgica. La activación por la norepinefrina de receptores  $\alpha_1$  de los músculos lisos cavernoso y del tracto urinario inferior produce su contracción y resulta, respectivamente, en inhibición de la erección y estrechamiento de la vía urinaria.

### Tracto urinario

Las enzimas del sistema de señalización NO-GMPc-FDE5 se expresan también en los distintos segmentos del tracto urinario humano, aunque con algunas importantes diferencias entre ellos (tabla 3). Así, se encuentra NOS en la inervación de todas las estructuras del tracto urinario, desde el uréter a la uretra, incluida la vejiga y la próstata<sup>21-27</sup>, donde también se expresa en el epitelio glandular<sup>25-27</sup> (también se ha encontrado en fibras nerviosas y células glandulares de las vesículas seminales<sup>28</sup>). En la próstata, el NO parece intervenir en la regulación de la actividad contráctil, de la secreción glandular y probablemente la apoptosis<sup>25-27</sup>.

La distribución de la enzima diana del NO, la GC, es más variada. Expresan GC las células musculares lisas del uréter, la próstata y la uretra<sup>23,24</sup>, lo que es congruente con el efecto relajante que tiene el NO en

TABLA 3. Localización celular del sistema de señalización NO/GMPc en el tracto urinario humano<sup>21-27</sup>

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

la pared de estos órganos. Por el contrario, las células musculares lisas del detrusor no parecen contener GC. En la vejiga, esta enzima se localiza, fundamentalmente, además de en vasos sanguíneos, en las llamadas células intersticiales<sup>23</sup>, miofibroblastos considerados análogos a las células que describiera Cajal en el intestino con este nombre, a los que se atribuye una función de marcapasos y coordinación de la actividad contráctil y/o sensibilidad vesical al llenado<sup>29-31</sup>, funciones que, de ser así, estarían moduladas por el sistema NO-GMPc.

Por lo que respecta a las FDE, hay una gran coincidencia en la expresión de las diversas isoenzimas en el tracto urinario y los tejidos eréctiles genitales, y está particularmente bien representada la familia de la FDE5 (tabla 2)<sup>20,32,33</sup>. No obstante, hay también algunas diferencias; así, las FDE9A y 11A se expresan abundantemente en la próstata, pero no en el cuerpo cavernoso.

Va ganando creciente apoyo la hipótesis de que el sistema de señalización NO-GMPc-FDE5 se deteriora (por disminución de la expresión de nNOS y eNOS) con la edad avanzada, tanto en el pene como en la próstata y la uretra. Esto explicaría, en lo que respecta a la función del primero, la aparición de DE y, en la próstata, el aumento de su tamaño (por reducción de

**TABLA 4.** Resumen de los efectos sexuales de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna<sup>34-36</sup>

Clase	Inhibidores de la 5α-reductasa	Antagonistas α1 no selectivos	Antagonista selectivo α1a/1d
Fármaco/s	Finasteride Dutasteride	Doxazosina Terazosina Alfuzosina	Tamsulosina
Mecanismo de acción	Reducción del volumen prostático	Relajación del músculo liso prostático	Relajación del músculo liso prostático y del cuello vesical
Tiempo para mejora de los síntomas	3-12 meses	1-4 semanas	1 semana
Posibles efectos sexuales adversos	↓ Deseo* ↓ Erección*	-	↓ Eyaculación**

\*Suelen presentarse en menos del 10% de los pacientes.

\*\*Suelen presentarlo 10-25% de los pacientes.

la apoptosis) y su tono contráctil (al faltar la acción relajante del NO). De ser así, el tratamiento de la DE con iFDE5 debería aliviar también los STUI, al menos los de tipo obstructivo, lo cual parece confirmarse en algunos estudios que se comentan posteriormente.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

### Efectos sexuales del tratamiento de los STUI

En este estudio se considerarán solo, tanto por su elevada incidencia como por su relevancia, los STUI del varón relacionados con la HPB. El tratamiento médico de estos trastornos se orienta a 2 objetivos: *a)* relajar el músculo liso prostático y del tracto urinario inferior, en general, y *b)* disminuir el volumen prostático.

La relajación del músculo liso prostático y uretral se consigue eficazmente con los antagonistas α1 (tabla 4). Tras lo expuesto anteriormente, cabría esperar que el tratamiento con estos fármacos tuviese efectos facilitadores, o en todo caso no deletéreos, en la respuesta eréctil. Efectivamente, esta clase de agentes se ha utilizado como monoterapia (o, con mejores resultados, en combinación con otros tipos de fármacos) de la DE, y los antagonistas α1 empleados para tratar los STUI no afectan negativamente la erección. Alguno de ellos (tamsulosina) puede producir, sin embargo, eyaculación retrógrada, particularmente si bloquean los receptores del cuello vesical (tabla 4), lo que impediría su cierre fisiológico durante la producción de este reflejo<sup>34-36</sup>.

La reducción del volumen de la próstata se logra eficazmente con el empleo de inhibidores de la enzima 5-α reductasa que, en el tejido prostático y otros, convierte la testosterona aportada por la circulación (T) en dihidrotestosterona (DHT), metabolito más potente que aquél, al tener una mayor afinidad por el receptor androgénico. Sin embargo, mientras que la actividad de la 5-α reductasa parece esencial para el

desarrollo y el crecimiento de la próstata en la edad madura, la cantidad de andrógenos necesaria para mantener la función y el apetito sexuales en el adulto es muy pequeña. Para su mantenimiento no es generalmente imprescindible la formación de DHT, y para ello bastan unos valores normales, o incluso algo reducidos, de T. Por ello, la incidencia de efectos sexuales adversos del tratamiento con los referidos inhibidores de la 5-α reductasa es más bien baja, aunque en individuos susceptibles puede producir disminución de la libido y de la erección (tabla 4)<sup>34-36</sup>.

Cuando la terapia farmacológica no basta para restaurar la operatividad de las vías urinarias ocluidas por una hipertrofia prostática importante, se recurre a la cirugía; el procedimiento más común es la resección transuretral (RTU). La función eréctil no suele afectarse negativamente por dicha intervención, e incluso en algunos pacientes mejora tras ésta. Sin embargo, si es frecuente la eyaculación disminuida o retrógrada, como secuela<sup>34,37</sup>.

### Posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento de la DE y los STUI

La frecuente coexistencia de DE y STUI en los mismos sujetos hace muy probable que estos pacientes reciban simultáneamente prescripciones de fármacos para tratar cada uno de estos problemas. Ello plantea la posibilidad de que puedan producirse interacciones con efectos no deseados. Por ejemplo, es bien conocida la contraindicación estricta del uso simultáneo de iFDE5 y nitratos orgánicos (donantes de NO). Al actuar ambos tipos de fármacos facilitando la misma vía metabólica, aunque a distinto nivel, sus efectos se potencian (acción sinérgica), lo que puede traducirse en una hipotensión grave. En el caso de los antagonistas α1 empleados en el tratamiento de los STUI, si bien su acción produce, como los iFDE5, relajación de músculos lisos (prostático, cavernoso y en diverso grado el vascular), sus mecanis-

**TABLA 5.** Advertencias vigentes sobre el empleo simultáneo de inhibidores de FDE5 y antagonistas  $\alpha 1$  utilizados en los trastornos del tracto urinario inferior (del Vademécum Internacional)

Inhibidor de la FDE5	Precaución con la toma de antagonistas $\alpha 1$
Sildenafil	(Sección: <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ): Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un bloqueador alfa, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de presentarla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 h posteriores a la toma del sildenafil Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con bloqueadores alfa deberán encontrarse hemodinámicamente estables antes de iniciar la administración de sildenafil. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (Sección: <i>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</i> ): En sujetos que recibieron la administración concomitante de tadalafil (20 mg) y doxazosina (8 mg diarios), un bloqueador del receptor alfa-1 adrenérgico, se produjo un aumento del efecto hipotensor de doxazosina. Algunos sujetos experimentaron mareos, pero no se comunicó ningún caso de síncope. No se han estudiado dosis menores de doxazosina. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafil y bloqueadores alfa. En un estudio sencillo en 18 voluntarios sanos, el tadalafil (10 y 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo en los cambios de la presión sanguínea inducido por tamsulosina, un agente bloqueador selectivo de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. Se desconoce si esto es extrapolable a otros agentes bloqueadores de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. (Sección: <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> ): En pacientes que están tomando bloqueadores alfa-1, como doxazosina, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafil y bloqueadores alfa
Tadalafil	
Vardenafilo	(Sección: <i>Advertencias y precauciones especiales de uso</i> ): El uso concomitante de vardenafilo con bloqueadores alfa puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes, ya que ambos son vasodilatadores. El tratamiento concomitante con vardenafilo sólo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su tratamiento bloqueador alfa. La dosis máxima de vardenafilo en este tipo de pacientes no debe ser superior a 5 mg. Además, no deberá tomarse vardenafilo dentro de las 6 h de la toma del bloqueador alfa, con excepción de tamsulosina, en cuyo caso no es necesaria esta precaución

Fuente: Vademécum Internacional (Disponible en: <http://www.vademecum.medicom.es>; accedido el 23/12/2006).

mos de acción a escala celular son bien diferentes; es decir, cabría esperar de ellos efectos aditivos, pero no multiplicativos (o sinérgicos). De hecho, aunque se han documentado algunos casos de episodios de hipotensión con el empleo simultáneo de ambas clases de fármacos, éstos no han tenido la magnitud ni la gravedad de los ya referidos con nitratos. No obstante, las agencias reguladoras y los fabricantes han modificado los prospectos de los iFDE5 advirtiendo de cautelas relevantes que hay que tener en cuenta con el uso de estos fármacos (tabla 5).

### Efecto en la función de las vías urinarias del tratamiento con iFDE5

En consonancia con el hallazgo de una importante expresión del sistema de señalización NO-GMPc-FDE5 en el tracto urinario descrito anteriormente, estudios in vitro con tejido prostático y uretral de animales (rata<sup>38</sup> y perro<sup>26</sup>) y humanos<sup>21,26,38</sup> han mostrado que tanto los donantes de NO<sup>21,26</sup> como los iFDE5<sup>38</sup> relajan el músculo liso. Los iFDE5 inhiben también la proliferación celular del estroma prostático<sup>38</sup>. Para ambos efectos, parecen mostrar la misma relación de po-

tencia que la mostrada en varios estudios en cuanto a relajación del músculo liso cavernoso (vardenafilo > sildenafil > tadalafil)<sup>38</sup>.

En el campo clínico, como se ha apuntado anteriormente, la DE se trata con éxito en un alto porcentaje de casos mediante los iFDE5<sup>15,16</sup>. Algunos informes han documentado que el empleo de dichos fármacos “a demanda” en pacientes con DE puede resultar en una mejora de sus STUI<sup>39,40</sup>. Ello ha llevado a que se esté investigando en la actualidad su posible utilización reglada para tratar los STUI. Así, se ha comunicado que el tratamiento con sildenafil a dosis diarias de 50-100 mg (tomado al ir a dormir o antes de la actividad sexual) durante 12 semanas a varones con DE y sintomatología prostática (IPSS > 12) mejoró sustancialmente ambos trastornos respecto al tratamiento con placebo<sup>41</sup>. Otro estudio similar con tadalafil, a dosis de 5-20 mg, encontró igualmente una mejora de los STUI, aunque no se observaron efectos significativos en la flujometría urinaria ( $Q_{\max}$ )<sup>42</sup>.

Se ha explorado también la posibilidad de utilizar de modo pautado los iFDE5 con bloqueadores alfa (a pesar de los *caveat* señalados en el apartado anterior).

Se han comparado los efectos en la DE y los STUI, en pacientes con ambos trastornos, del tratamiento durante 12 semanas con alfuzosina solamente (10 mg/día), sildenafilo solamente (25 mg/día) o la asociación de ambos. Los resultados mostraron una mejoría de los 2 trastornos (incluidos los hallazgos flujométricos) con los 3 tratamientos, aunque ésta fue mayor con la combinación del bloqueador alfa y el iFDE5<sup>43</sup>. Aunque estos estudios son todavía preliminares (de hecho se han publicado por ahora sólo en forma de comunicaciones al Congreso de la American Urological Association, de 2006) sugieren una atractiva posibilidad de nuevos desarrollos terapéuticos.

## Bibliografía

1. Grupo Español de Urología y Urodinámica. Consenso sobre terminología y conceptos de la función del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp.* 2005;29:16-30.
2. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz F, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Erectil Masculina study. *J Urol.* 2001;166:569-75.
3. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, et al. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. *BJU Intern.* 2003;82:719-25.
4. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44:637-9.
5. Sak SC, Hussain Z, Johnston C, Eardley I. What is the relationship between male sexual function and lower urinary tract symptoms (LUTS)? *Eur Urol.* 2004;46:482-7.
6. Shiri R, Häkkinen H, Hakama M, Huhtala H, Auvinen A, Tammela TLJ, et al. Effect of lower urinary tract symptoms on the incidence of erectile dysfunction. *J Urol.* 2005;174:205-9.
7. El-Sakka A. Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction: analysis of risk factors. *J Sex Med.* 2006;3:144-9.
8. Elliott SP, Gulati M, Pasta DJ, Spitalny GM, Kane CJ, Yee R, et al. Obstructive lower urinary tract symptoms correlate with erectile dysfunction. *Urology.* 2004;63:1148-52.
9. Barqawi A, O'Donnell C, Kumar R, Koul H, Crawford ED. Correlation between LUTS (AUA-SS) and erectile dysfunction (SHIM) in an age-matched racially diverse male population: data from the Prostate Cancer Awareness Week (PCAW). *Int J Impotence Res.* 2005;17:370-4.
10. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol.* 2004;46:229-34.
11. Costabile RA, Steers WD. How can we best characterize the relationship between erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia? *J Sex Med.* 2006;3:676-81.
12. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005;47:838-45.
13. Nickel JC, Elhilali M, Vallancen G, ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int.* 2005;95:571-4.
14. Schiff JD, Mulhall JP. The link between LUTS and ED: clinical and basic science evidence. *J Androl.* 2004;25:470-8.
15. Francis SH, Corbin JD. Phosphodiesterase-5 inhibition: the molecular biology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005;32:419-29.
16. Ückert S, Hedlund P, Andersson K-E, Truss MC, Jonas U, Stief CG. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. *Eur Urol.* 2006;50:1194-207.
17. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005;32:379-95.
18. Mas M. Bases fisiológicas de la sexualidad (I) Respuesta sexual. En: Castelo-Branco C, De la Gándara J, Puigvert A, editores. Sexualidad humana: una aproximación integral. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p. 21-31.
19. Mas M. Fisiología de la respuesta sexual femenina: actualización. *Rev Int Androl.* 2007;5:11-21.
20. Kuthe A, Wiedenroth A, Magert HJ, Uckert S, Forssmann WG, Stief CG, et al. Expression of different phosphodiesterase genes in human cavernous smooth muscle. *J Urol.* 2001;165:280-3.
21. Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S. Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. *Neuroreport.* 1994;5:733-6.
22. Smet PJ, Edyvane KA, Jonavicius J, Marshall VR. Colocalization of nitric oxide synthase with vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human ureter. *J Urol.* 1994;152:1292-6.
23. Smet PJ, Jonavicius J, Marshall VR, De Vente J. Distribution of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience.* 1996;71:337-48.
24. Ehren I, Iversen H, Jansson O, Adolfsson J, Wiklund NP. Localization of nitric oxide synthase activity in the human lower urinary tract and its correlation with neuroeffector responses. *Urology.* 1994;44:683-7.
25. Burnett AL, Maguire MP, Chamness SL, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology.* 1995;45:435-39.
26. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology.* 1995;45:440-6.
27. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Adicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate.* 1997;33:1-8.
28. Uckert S, Stanarius A, Stief CG, Wolf G, Jonas U, Machtens S. Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthase in the human seminal vesicle: a light and electron microscopical study. *Urol Res.* 2003;31:282-6.
29. Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, Shafik I. Identification of interstitial cells of Cajal in human urinary bladder: concept of vesical pacemaker. *Urology.* 2004;64:809-13.
30. Wiseman OJ, Fowler CJ, Landon DN. The role of the human bladder lamina propria myofibroblast. *BJU Int.* 2003;91:89-93.
31. Sui GP, Wu C, Fry GH. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol.* 2004;171:938-43.
32. Wheeler MA, Ayyagari RR, Wheeler GL, Weiss RM. Regulation of cyclic nucleotides in the urinary tract. *J Smooth Muscle Res.* 2005;41:1-21.
33. Werkstrom V, Svensson A, Andersson KE, Hedlund P. Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra: morphological and functional aspects. *BJU Int.* 2006;98:414-23.
34. Kassabian VS. Sexual function in patients treated for benign prostatic hyperplasia. *Lancet.* 2003;361:60-2.
35. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98.
36. Nehra A. Selecting therapy for maintaining sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2005;96:237-43.
37. Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Neal DE. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;324:1059-64.
38. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2006;98:1259-63.
39. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90:836-9.
40. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006;3:662-7.

41. McVary KT, Swierzewska MJ, Monnig WB, Rosenberg S, Bowler J, Tseng L-J, et al. Sildenafil improves erectile function and concomitant lower urinary tract symptoms in men [abstract]. *J Urol.* 2006;175 Suppl: 298.
42. Roehrbom CG, McVary KT, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. The efficacy and safety of tadalafil administered once a day for lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) [abstract]. *J Urol.* 2006;175 Suppl: 527.
43. Kaplan SA, González RR, Ogiste J, Te AE. Combination of an alpha blocker, alfuzosin SR and a PDE-5 inhibitor, sildenafil citrate is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction [abstract]. *J Urol.* 2006;175 Suppl: 528.