



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FOSFODIESTERASA 4 COMO DIANA  
TERAPÉUTICA EN EL CUADRO  
SINTOMATOLÓGICO DEL TRACTO URINARIO  
INFERIOR**

Autor: Marta Cristos Eguilior y Claudia González Pérez

Fecha: Junio 2019

Tutor: Dr. Medardo Vicente Hernández Rodríguez

## ÍNDICE

### RESUMEN/ABSTRACT

#### 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior: Causas y signos clínicos

1.2 Fosfodiesterasas (PDEs): Concepto y tipos

1.3 PDE5: Localización y vía de señalización del NO/GMPc/PKG

#### 2. OBJETIVOS

#### 3. METODOLOGÍA

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 PDE4: Localización y vía de señalización del AMPc/PKA

4.2 Neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical: Papel del NO y del H<sub>2</sub>S

4.3 Modulación de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) en la neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical

4.4 Cuadro clínico:

4.4.1 Terapéutica actual

4.4.2 Relajación inducida por los inhibidores de la PDE5 y PDE4

4.4.3 Perspectivas terapéuticas del inhibidor de la PDE4 Roflumilast

#### 5. CONCLUSIÓN

#### 6. BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

El denominado Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior (STUI) se ha venido tratando con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) como el tadalafilo, solos o en combinación con inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (finasteride) y/o antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  (tamsulosina).<sup>1</sup>

Estudios recientes han puesto de manifiesto que inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) como el roflumilast, que han mostrado una excelente eficacia terapéutica en patologías de la ventilación obstructiva y dérmicas, podría representar una herramienta valiosa en el tratamiento de los STUI.<sup>2</sup> Esta eficacia se basa en el hecho de que dichas moléculas, a través de la inhibición de la PDE4 neuronal, modulan la síntesis y liberación de moléculas neurotransmisoras gaseosas, como son el NO y el H<sub>2</sub>S, que participan en la neurotransmisión inhibitoria de la zona de salida de la vejiga urinaria produciendo, en última instancia, la relajación del músculo liso del cuello vesical.<sup>3</sup>

Palabras clave: Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior (STUI), inhibidores de la PDE5, inhibidores de la PDE4, roflumilast.

## ABSTRACT

The use of PDE5 inhibitors like tadalafil, alone or in combination with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors (finasteride) and/or  $\alpha_1$  adrenergic antagonists (tamsulosin), has been the treatment of choice in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS).<sup>1</sup>

Previous studies have suggested that fosfodiesterase 4 (PDE4) inhibitors such as roflumilast, which have proved to be therapeutically effective in obstructive ventilation and dermal pathologies, could represent a valuable tool for the treatment of LUTS.<sup>2</sup> This efficacy is based on the fact that these molecules, through the inhibition of neuronal PDE4, modulate the synthesis and release of gaseous neurotransmitter molecules, such as NO and H<sub>2</sub>S, which participate in the inhibitory neurotransmission of the bladder outflow region, thus producing bladder neck smooth muscle relaxation.<sup>3</sup>

Key words: Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), PDE5 inhibitors, PDE4 inhibitors, roflumilast.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior: Causas y signos clínicos

Los denominados Síntomas del Tracto Urinario Inferior (STUI o LUTS), pueden aparecer como consecuencia de diversas patologías como son la hiperactividad de la pared vesical, la litiasis uretral, las infecciones de las vías urinarias, prostatitis y más frecuentemente la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Cabe destacar que la prevalencia es mayor en varones de 50 o más años de edad, debido a la frecuente aparición de HBP a esta edad y que es la responsable de la prevalencia de un 60% de pacientes con STUI.<sup>4</sup>

Así mismo, se ha evidenciado un aumento de los STUI en pacientes con patologías endocrinas, cardiovasculares o metabólicas, así como en consumidores de elevadas cantidades de alcohol. También existe una correlación de esta sintomatología con la disfunción sexual. Todo ello, nos indica una etiología multicausal de los STUI.<sup>4</sup>

Los STUI, atendiendo a sus signos clínicos, se dividen en 3 grupos:

- Síntomas de llenado. Urgencia miccional, nocturia, incontinencia y dolor suprapúbico.
- Síntomas de vaciado. Dificultad de inicio en la micción, disminución del chorro miccional, micción intermitente y prolongada.
- Síntomas posmiccionales. Sensación de vaciado incompleto y goteo posmiccional.<sup>4</sup>

Esta sintomatología tiene una incidencia directa en la calidad de vida del paciente. En un estudio publicado en el año 2011, D-IMPACT, la nocturia fue la causa de en torno al 70% de las visitas al médico en pacientes varones con STUI. Diversos estudios, así mismo, concluyen que entre el 40 y el 60% de los pacientes con STUI asociado a HBP (STUI/HBP) presentan clínica de vejiga hiperactiva (HV). La vejiga hiperactiva se define como una entidad clínica con elevada prevalencia en la población mayor, generando un gran impacto en la calidad de vida, sobre todo cuando se presenta con incontinencia urinaria de urgencia producida como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor. En cuanto a su etiología, se relaciona con enfermedades cardiovasculares, patología neurodegenerativa y obstrucción de salida en orina vesical. Por lo tanto, presenta una etiología multicausal del Tracto Urinario resumida en la siguiente figura.<sup>4</sup>

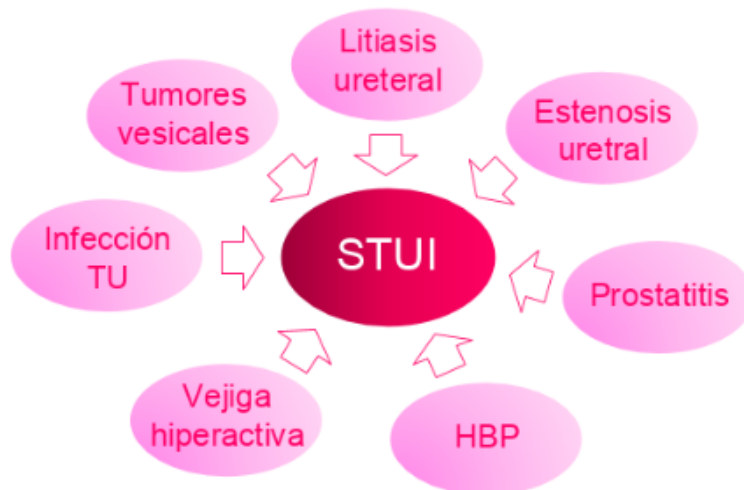


Figura 1: Patologías responsables de la aparición de los STUI.

Estudios recientes han determinado que los STUI también pueden ser la consecuencia de otras patologías como la diabetes tipo 2, la artrosis, y la obesidad. En dichos estudios se observó que pacientes diabéticos presentan hasta el triple de posibilidades de tener STUI que los controles. Así mismo, el aumento de la relación cintura/cadera, relacionado con el sobrepeso o la obesidad, evidenció en un estudio realizado en Noruega un aumento del riesgo de STUI.<sup>4</sup>

Con todo ello, el esquema final denotaría una etiología verdaderamente multicausal de esta sintomatología:

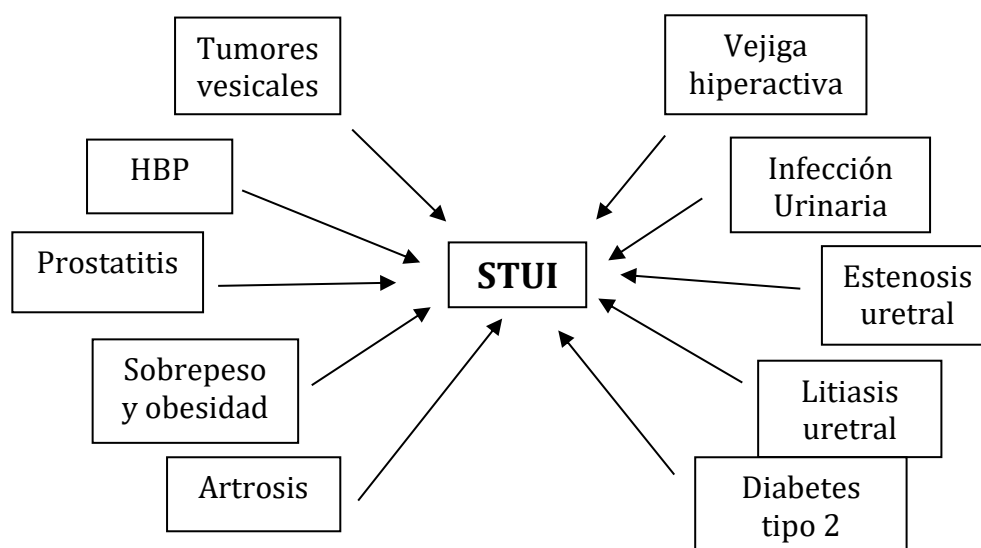


Figura 2: Etiología multicausal de los STUI.

Estudios más recientes, como el EpiLUTS, determinan que los síntomas de vaciado son más comunes en los hombres (en esta población es muy importante distinguir las distintas causas que lo pueden generar) y los de llenado en las mujeres. La prevalencia global de STUI no se diferencia por sexo o raza.<sup>4</sup>

Por lo general, en la aparición de los STUI intervienen 3 factores responsables:

- Estático o mecánico. Referido a la hiperplasia de los nódulos de tejido glandular que conduce a un progresivo estrechamiento de la luz uretral.
- Dinámico. Referido al aumento del tono de la musculatura lisa, tanto a nivel glandular como a nivel del cuello de vejiga.
- Alteraciones del funcionamiento de la vejiga.

Es muy importante revisar la historia clínica del paciente para valorar sus antecedentes de patologías neurológicas, metabólicas, insuficiencia cardiaca, intervenciones de traumas o intervenciones a nivel del Tracto Urinario, ingesta de determinados fármacos, etc. Dicha anamnesis siempre ha de complementarse con la correspondiente exploración física.<sup>4</sup> En cuanto a la HBP, junto a lo anteriormente mencionado, se realizará un tacto rectal para valorar el tamaño, forma y consistencia de la próstata. También es recomendable realizar un estudio del sedimento de la orina para valorar la presencia de infecciones, hematuria o proteinuria. La presencia de esto último indicaría algún tipo de patología renal. Así mismo, se llevará a cabo la determinación de la creatinina sérica para descartar un proceso obstructivo que genere una insuficiencia renal.<sup>4</sup>

### Diagnóstico diferencial

En cuanto al diagnóstico de las causas que originan los STUI, existen ciertas patologías que con más prevalencia aparecen asociados a los mismos. Es de gran utilidad conocer dichas patologías y sus consecuencias para llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento más eficaz. A continuación, se expone una tabla resumiendo las mismas junto a su diagnóstico diferencial.

Causa	Patología	Diagnóstico
Neurológica	Enfermedad de Parkinson	Historia clínica + pruebas de imagen
	Enfermedad cerebrovascular	
	Shy-Drager	
	Demencia	
	Esclerosis múltiple	
Inflamatoria	Infección del tracto urinario	Síndrome miccional + leucocituria
	Litiasis vesical	Hematuria + ecografía
	Cistitis intersticial	Síndrome miccional + sedimento
	Cistitis tuberculosa	Síndrome miccional + leucocituria y nitritos - Lowenstein +
	Prostatitis	STUI y leucocituria
Neoplásica	Neoplasia de próstata	Tacto rectal + PSA ↑
	Neoplasia vesical	Hematuria + citología (+)
Otras	Vejiga hiperactiva	Urgencia miccional con o sin incontinencia de orina
	Disinergia del esfínter	Próstata pequeña y dificultad de vaciado
	Estenosis uretral	Flujo perfil uretral
	Fármacos	

Figura 3: Enfermedades que con más frecuencia originan STUI y correspondiente diagnóstico de las mismas.<sup>4</sup>

### 1.2 Fosfodiesterasas (PDEs): concepto y tipos

Las fosfodiesterasas (PDEs) son enzimas encargadas de la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos AMPc y/o GMPc y con ello de la disminución de las concentraciones intracelulares de los mismos. La función fisiológica de estos nucleótidos es muy diversa, destacando la acción relajante que ejercen sobre la musculatura lisa. Las PDEs pueden clasificarse dependiendo de su secuencia proteica, capacidad reguladora, sensibilidad a los inhibidores y por su afinidad por el AMPc y por el GMPc, habiéndose identificado farmacológicamente un total de 11 familias. Las PDEs 4, 7 y 8 hidrolizan únicamente el AMPc mientras que la 5, 6 y 9 son específicas del GMPc. Las PDEs restantes ejercen una acción dual hidrolizando indistintamente AMPc y GMPc.<sup>5, 6</sup>

Con respecto a la localización, tanto la PDE4 como PDE5 están ampliamente distribuidas en los Tractos Urinario (uréter, vejiga y uretra) y genital.<sup>6</sup> Además es importante destacar el pensamiento que se tenía sobre que las PDEs se localizaban exclusivamente en el citoplasma de la célula muscular. Sin embargo, estudios recientes han determinado la presencia de PDE4 en los nervios del cuello vesical de cerdo y de humano. Inmunohistoquímica de doble marcaje, utilizando un anticuerpo específico de la PDE4 y un anticuerpo de PGP 9.5, marcador específico de nervios, revelan que más del 70% de la PDE4 se localiza en las terminaciones nerviosas que se proyectan sobre la musculatura lisa de la base de la vejiga.<sup>3</sup>

Con todo ello, y una vez conocido su mecanismo de acción, se determinó que si estas enzimas degradaban los nucleótidos cíclicos, su inhibición provocaría un aumento en las concentraciones de AMPc y GMPc intracelular. Esto daría lugar a la disminución de los niveles de  $Ca^{2+}$  y a la activación de sus respectivas kinasas, PKA y PKG y con ello a la relajación muscular.

### 1.3 PDE5: Localización y vía de señalización del NO/GMPc/PKG

La PDE5, enzima que hidroliza selectivamente el GMPc, se localiza fundamentalmente en la vejiga, en la uretra, en la próstata y en el cuerpo cavernoso.<sup>7</sup> De hecho, inhibidores de la PDE5 como el sildenafil, vardenafilo o tadalafilo, son utilizados en la terapia de diversas patologías del Sistema Urogenital como son el STUI, la HBP o la disfunción eréctil.<sup>1,5</sup>

El óxido nítrico (NO) se sintetiza a partir del sustrato de síntesis L-arginina por la acción de las sintasas de NO epitelial (NOSe) y neuronal (NOSn). Estas sintasas se activan como consecuencia del aumento en los niveles de  $Ca^{2+}$  intracelular. El NO es un neurotransmisor gaseoso que activa a la guanilato ciclasa soluble (GCs) que cataliza el paso de GTP a GMPc. Este último activa a la protein kinasa G (PKG) que fosforila diferentes proteínas produciendo, en última instancia, la apertura de canales de  $K^+$  y salida de  $K^+$  intracelular con la consecuente hiperpolarización de la membrana, la disminución de los niveles citosólicos de  $Ca^{2+}$  y la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina, desencadenando la relajación de la célula muscular. Esta ruta se autoregula con la presencia de la PDE5 que es capaz de inhibirla y con ello finalizar su efecto. En concreto, degrada el GMPc e impide la activación de la PKG-1 y con ello la relajación muscular (Figura 4). Los inhibidores de la PDE5, sildenafil, vardenafilo y tadalafilo, bloquean el paso de GMPc a GMP, manteniendo por tanto elevados los niveles de este nucleotido cíclico para que se prolongue la relajación muscular, esencial para el tratamiento de cuadros obstructivos vesicales y flujos miccionales vacilantes, debilitados e interrumpidos.<sup>7</sup>

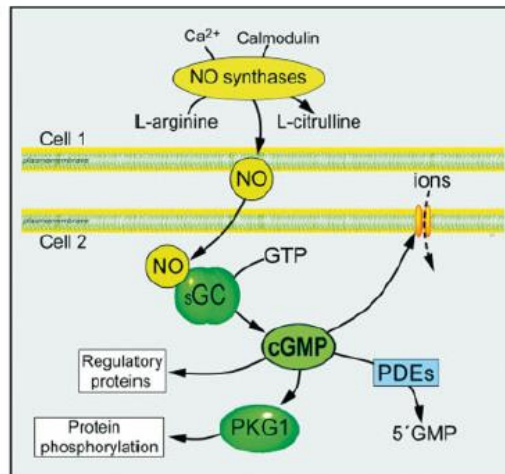


Figura 4: Síntesis, liberación y mecanismo de acción del NO.<sup>6</sup>

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- a) Relajación inducida por inhibidores selectivos de la PDE4, como el roflumilast, en la musculatura lisa del cuello vesical.
- b) El posible uso de los inhibidores de la PDE4 en el tratamiento del STUI.

## 3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos *PubMed* para describir la acción de las PDEs en el llenado y vaciado de la vejiga urinaria, así como la posible utilización de inhibidores selectivos de la PDE4 en la terapia del STUI.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 PDE4: Localización y vía de señalización del AMPc/PKA

La vía del AMPc desempeña un papel fundamental en la regulación de la tensión de la musculatura lisa de la pared vesical. De hecho, concentraciones elevadas de AMPc provocan la relajación de la misma, mientras que su disminución desencadena la contracción muscular. Así durante el llenado vesical, donde se produce la liberación de noradrenalina (NA) por parte del Sistema Nervioso Simpático, la NA, se une a receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y  $\beta_3$  acoplados a la subunidad Gs de las proteínas G que activa a la adenilato ciclasa e incrementa los niveles de AMPc intracelular, produciendo la relajación de la musculatura lisa de la pared vesical. Sin embargo, durante el vaciado, existe una liberación de acetilcolina (ACh) a través del Sistema Nervioso Parasimpático que produce la contracción del músculo detrusor por su conjugación con receptores muscarínicos  $M_3$  y  $M_2$ . Los primeros están acoplados a la fosfolipasa C (PLC), cuya activación provoca la hidrólisis del fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) y la formación de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Esto lleva a una apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  de membrana dependientes de voltaje y la entrada de  $Ca^{2+}$  desde el medio extracelular, así como una liberación de  $Ca^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico. Todo ello provoca, en última instancia, una elevación del  $Ca^{2+}$  citosólico y la contracción del músculo liso de la pared vesical. Así mismo, la conjugación de la ACh a receptores  $M_2$ , acoplados a la subunidad inhibidora (Gi) de las proteínas G, produce una inhibición de la adenilato ciclasa y con ello una disminución de los niveles de AMPc intracelular que tiene como efecto indirecto, la contracción de la musculatura lisa de la vejiga urinaria (Figura 5).<sup>6</sup>



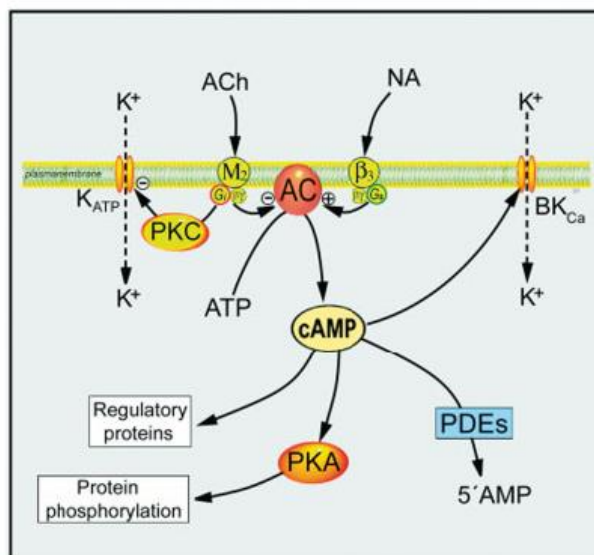


Figura 5: Efecto de la NA y ACh sobre las concentraciones de AMPc en el músculo detrusor.<sup>6</sup>

El AMPc desencadena la relajación del músculo liso al disminuir los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelular, además de por la activación de la PKA que activa diferentes mecanismos. Esta vía del AMPc/PKA se autoregula gracias a la presencia de la PDE4 que es capaz de degradar el AMPc haciendo que pase a AMP. El descenso en los niveles de este nucleótido cíclico impedirá la relajación muscular.<sup>1</sup>

La activación de la PKA tiene como resultado final la relajación vesical. Esto ocurre gracias a la puesta en marcha de 2 procesos diferentes:

1. Activación de los canales de K<sup>+</sup> activados por Ca<sup>2+</sup> de alta (BK) e intermedia (IK) conductancia. Se trata un mecanismo Ca<sup>2+</sup> dependiente por el cual la PKA desencadena la relajación del músculo liso. El primero de estos canales, el BK, se activa por la presencia de altas concentraciones de Ca<sup>2+</sup> y por despolarización de la membrana.<sup>8</sup> El IK, sin embargo, se activa únicamente en presencia de niveles elevados de Ca<sup>2+</sup>. En ambos casos, un aumento en las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup> se pueden producir por:

- La activación de los canales canales de calcio activados por voltaje (VOC) de larga conductancia (tipo L).
- La salida de Ca<sup>2+</sup> desde el retículo sarcoplásmico gracias a los receptores de rianodina (RyR).

Cuando se produce la activación de la adenilato ciclasa y con ello el aumento del AMPc, se activa la PKA que fosforila a la proteína fosfolambán. Esta activa la bomba de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarcoplásmico lo que provoca la entrada de Ca<sup>2+</sup> en este y la disminución de los niveles de Ca<sup>2+</sup> citosólicos. Esto origina la salida de Ca<sup>2+</sup> del reticulo a través de los receptores de rianodina, lo que se conoce como "Ca<sup>2+</sup> Sparks", que provoca la apertura de los canales BK y el cierre de los canales VOC tipo L. Como consecuencia, se produce una hiperpolarización y un descenso en las concentraciones intracelulares de Ca<sup>2+</sup> que tiene como efecto final la relajación del músculo liso (Figura 6).<sup>8</sup>

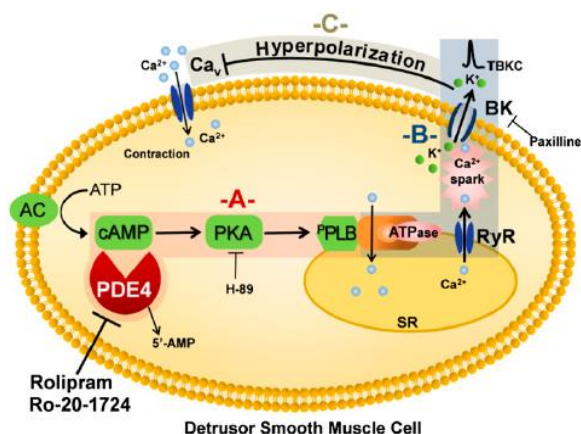


Figura 6: Activación de los canales BK e IK como consecuencia del aumento del AMPc.<sup>8</sup>

El rolipram, un inhibidor selectivo de la PDE4, al aumentar los niveles de AMPc aumenta la frecuencia de los “Ca<sup>2+</sup> sparks” y de la salida de K<sup>+</sup> a través de canales BK. Así, la inhibición de la PDE4 lleva al aumento del AMPc y activación del PKA, que provocará la salida de K<sup>+</sup> de la célula gracias a la activación de los canales BK e IK, provocando una hiperpolarización y con ello la relajación muscular (Figura 7).<sup>8</sup>

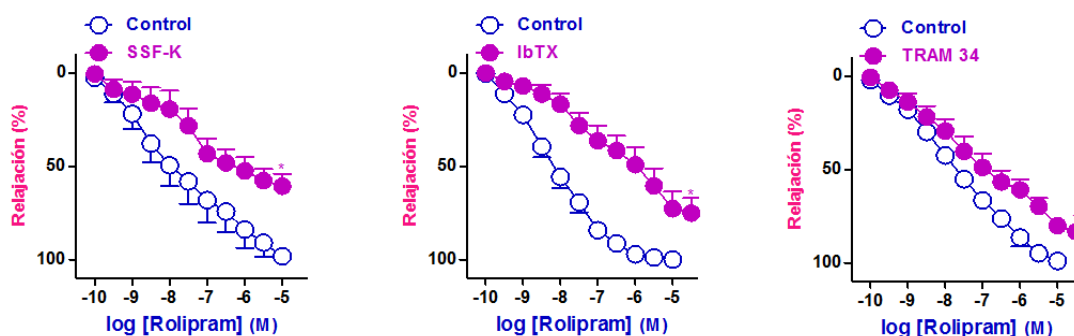


Figura 7: (A) Relajación producida por el rolipram, inhibidor de la PDE4, en el cuello de vejiga precontraído con fenilefrina o con una solución enriquecida en K<sup>+</sup> (SSF-K). El efecto que ejerce el rolipram es menor en preparaciones precontraídas con SSF-K porque al incrementarse el K<sup>+</sup> extracelular, se inactivan los canales de K<sup>+</sup> de membrana. (B-C) Inhibición de la relajación producida por el rolipram en presencia de Iberitoxina (IbTX) y TRAM 34, inhibidores selectivos de BK e IK, respectivamente. Estos resultados en conjunto sugieren la implicación de los canales BK e IK en la relajación producida por el rolipram en el cuello vesical.<sup>1</sup>

2. Desensibilización del Ca<sup>2+</sup> intracelular por parte de los miofilamentos contráctiles que provoca la relajación vesical. En este caso se trata de un proceso independiente de la [Ca<sup>2+</sup>] intracelular que se desencadena por la activación de la PKA. La desensibilización puede ocurrir por dos motivos. El primero es que se produzca la inhibición de la ruta RhoA/Rho quinasa, proteína que provoca la fosforilación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP). La MLCP se encarga de

desfosforilar a la miosina para que esta no pueda unirse a la actina y no se produzca, por tanto la formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina y la contracción muscular. Al inhibirse la RhoA/Rho Kinasa, no se fosforila la MLCP que queda activa provocando la relajación muscular. Otro de los mecanismos por los que se puede producir la desensibilización al calcio es por la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK). La MLCK es la proteína encargada de la fosforilación de la miosina para que esta pueda unirse a la actina y con ello producirse la contracción. La MLCK puede ser fosforilada por la  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina protein kinase II lo que provoca su inactivación impidiendo que se produzca la contracción. Parte de la relajación inducida por el rolipram es producida vía desensibilización de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (Figura 8).<sup>1,9</sup>

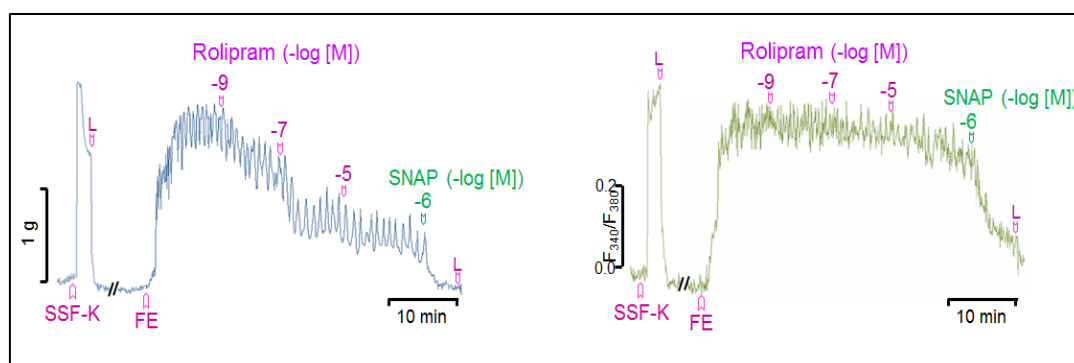


Figura 8: Registro simultáneo de  $\text{Ca}^{2+}$  y tensión inducido por el rolipram en el cuello de la vejiga del cerdo. Gran parte de la relajación inducida por el inhibidor de la PDE4 se produce a través de mecanismos independientes de  $[\text{Ca}^{2+}]$  intracelular.<sup>1</sup>

Los inhibidores de la PDE4 por tanto, impiden la degradación de AMPc, manteniendo elevadas sus concentraciones. Con ello los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular disminuyen y se activa la PKA que mediante los dos mecanismos anteriores produce la relajación muscular.

#### 4.2 Neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical: Papel del NO y del $\text{H}_2\text{S}$

En la relajación de la musculatura lisa de la zona de salida de la vejiga urinaria están implicados una amplia variedad de moléculas neurotransmisoras y neuromoduladoras como son el NO, el  $\text{H}_2\text{S}$ , ATP, el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisario (PACAP) y la serotonina.<sup>3</sup>

El NO y el  $\text{H}_2\text{S}$  son dos moléculas gaseosas neurotransmisoras que desempeñan un papel fundamental en la relajación vesical. El NO es liberado por parte de la terminal nerviosa que inerva la zona de salida vesical ante la llegada a esta de un potencial de acción. Cuando esto ocurre, se genera una despolarización, y con ello una activación de los canales VOC de conductancia intermedia (tipo T). Esto provoca la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  al nervio que interacciona con la calmodulina para activar a la sintasa de NO neuronal (nNOS) que sintetiza NO a partir de la L-arginina y que posteriormente será liberado a la hendidura sináptica. Dicha liberación está modulada por los receptores presinápticos adrenérgicos  $\alpha_2$  y

por los canales de  $K^+$  dependientes de voltaje ( $K_v$ ). Una vez liberado, el NO atraviesa la membrana plasmática y activa a la guanilato ciclasa soluble (GCs) que provoca el aumento en los niveles de GMPc promoviendo la relajación de la musculatura lisa de la zona de salida de la vejiga urinaria (Figura 9).<sup>10</sup>

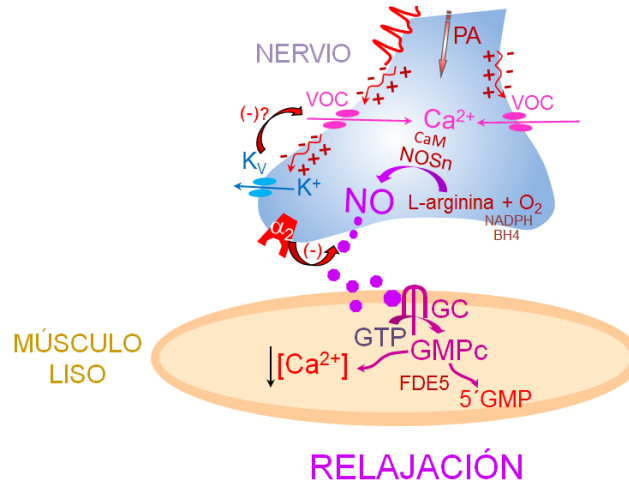


Figura 9: Síntesis, liberación y mecanismo de acción del NO por parte de las terminaciones nerviosas que inervan el músculo liso de la zona de salida vesical .<sup>10</sup>

El  $H_2S$  es una molécula gaseosa que junto con el NO, es liberada por las terminales nerviosas provocando la relajación de la zona de salida. El  $H_2S$  es sintetizado a partir de la L-cisteína por la enzima cistationina gamma liasa (CSE) que se localiza en el interior de las fibras nerviosas. Dicho proceso ocurre con la llegada de un PA que provoca una despolarización de la membrana y que conlleva la activación de los VOC tipo T. Esto provoca la entrada de  $Ca^{2+}$  y con ello la activación de la calcio/calmodulina y de la CSE.<sup>10</sup> Este  $H_2S$  provoca la relajación del músculo liso de la zona de salida vesical mediante 3 mecanismos:

- Mecanismo de hiperpolarización: apertura de los canales de potasio dependientes de ATP ( $K^+_{ATP}$ ). Esto provoca la salida de  $K^+$  y con ello la hiperpolarización de la membrana y la relajación del músculo liso (Figura 10).<sup>11</sup>

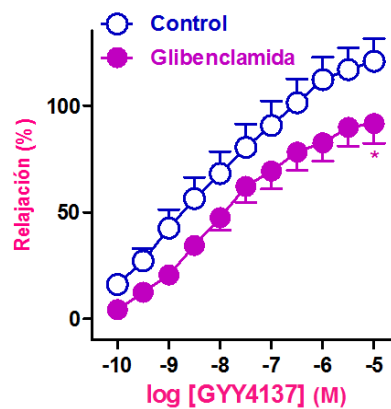


Figura 10: Implicación de canales  $K_{ATP}$  en la relajación inducida por el donante de  $H_2S$  GYY4137. La relajación es menor ante la presencia de glibenclámda, bloqueante selectivo de los canales  $K_{ATP}$ , sugiriendo así la implicación de dichos canales a la relajación inducida por  $H_2S$ .<sup>11</sup>

- Desensibilización del  $Ca^{2+}$  por parte de los filamentos contráctiles por la inhibición de la ruta RhoA/Rho kinasa o por la fosforilación de la MLCK impidiendo, en ambos casos, la contracción muscular.
- El  $H_2S$ , así mismo, provoca la liberación de neuropéptidos inhibidores como son el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisario (PACAP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o prostaglandinas sintetizadas por la ciclooxigenasa 1 (COX-1) en las aferentes primarias sensibles a capsaicina (APSC) vía activación de canales catiónicos de potencial transitorio TRPA<sub>1</sub> y TRPV<sub>1</sub>. Estos neuropéptidos se unen a sus receptores presentes en la membrana del músculo liso provocando la relajación de éste (Figura 11).<sup>11</sup>

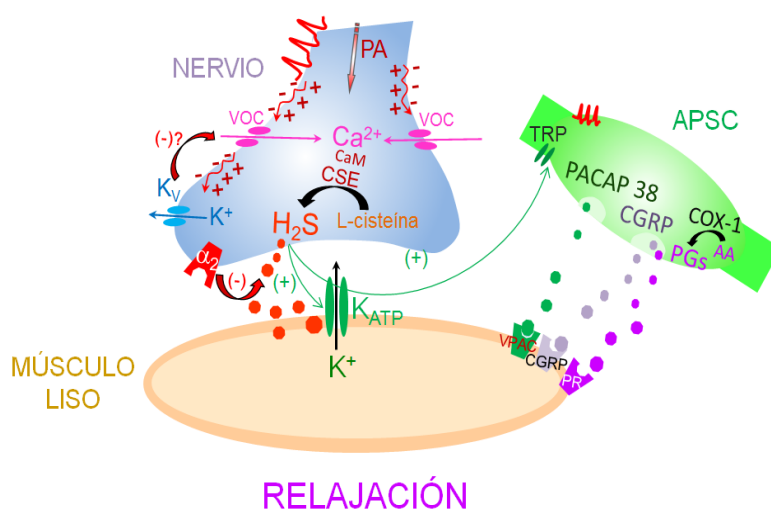


Figura 11: Síntesis, liberación y mecanismo de acción del  $H_2S$  por parte de las terminaciones nerviosas que inervan el músculo liso de la zona de salida vesical.<sup>10</sup>

#### 4.3 Modulación de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) en la neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical

En la zona de salida vesical, existe una marcada expresión de PDE4 mayoritariamente localizada en el interior de las fibras nerviosas del músculo liso. Esto hace pensar que esa PDE4 tenga algún efecto en la neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical.<sup>3</sup>

¿Pero de qué forma participa la PDE4 en esta neurotransmisión inhibitoria? El inhibidor de la PDE4 roflumilast, a través del incremento de la concentración de AMPc en el citoplasma de la neurona, favorece la síntesis y liberación de NO y de  $H_2S$  de las terminaciones de los nervios intramurales (Figura 12).<sup>3</sup>

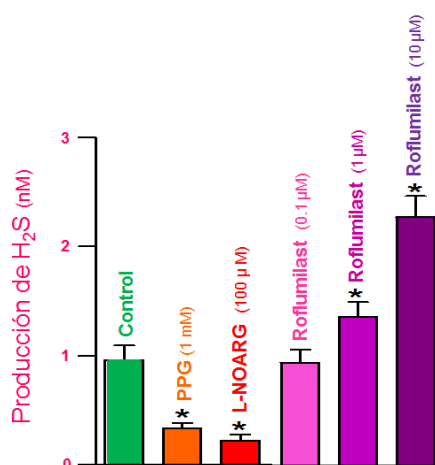


Figura 12: Medida de la producción endógena de H<sub>2</sub>S en el cuello vesical. El roflumilast produce un incremento en los niveles de dicho neurotransmisor gaseoso como consecuencia de la inhibición de la PDE4 neuronal que regula los niveles de AMPc intracelular.<sup>3</sup>

Con todo ello se concluye que la PDE4 tiene un papel modulador al regular la producción y/o la liberación de las moléculas gaseosas NO y H<sub>2</sub>S implicadas en la neurotransmisión inhibitoria de la zona de salida de la vejiga urinaria.<sup>3</sup>

#### 4.4 Cuadro clínico

##### 4.4.1 Terapéutica actual

En las dos últimas décadas, los fármacos que se han venido empleando para el tratamiento de los STUI han sido:

- Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (Finasteride).
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  (Tamsulosina).
- Inhibidores de la PDE5 (Tadalafilo).
- Combinaciones de los anteriores.

Dichos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de los STUI.<sup>1</sup>

##### 4.4.2 Relajación inducida por los inhibidores de la PDE5 y PDE4

Recientes estudios in vitro con vejigas de cerdos y humanos, han aportado nuevas perspectivas en el tratamiento de los STUI. En estos, se puede observar cómo los inhibidores de la PDE4, hasta ahora empleados en el tratamiento de patologías pulmonares y dérmicas, provocan una relajación mucho más potente del cuello de la vejiga urinaria.<sup>3</sup>

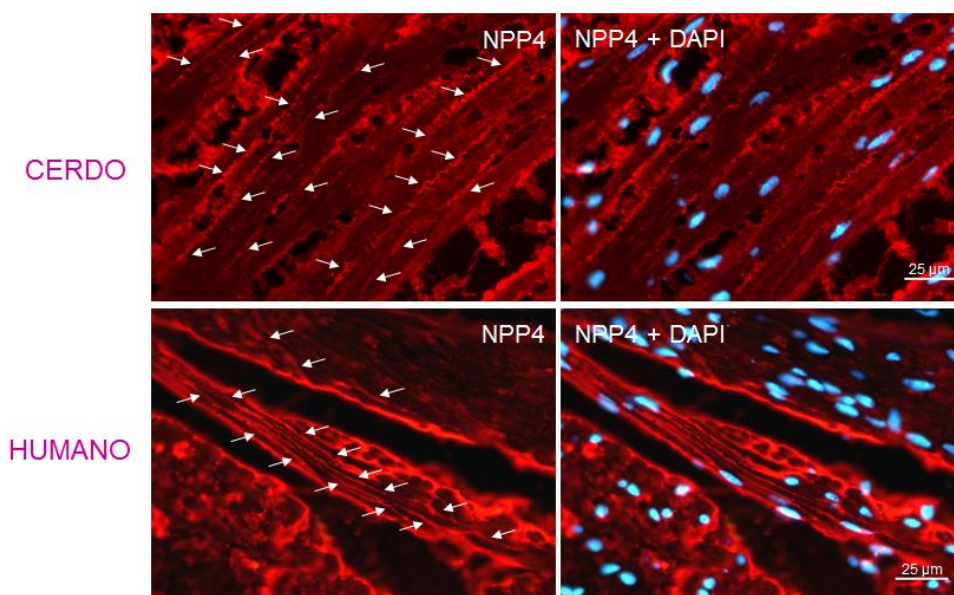


Figura 13: Expresión de la FDE4 (NPP4) en el cuello de la vejiga urinaria.<sup>1</sup>

Este hecho, hasta ahora desconocido, nos revela el potencial de los inhibidores de la FDE4 en el tratamiento de la STUI.

En experimentos in vitro con vejigas de cerdo y humano precontraídas con fenilefrina, agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , se determinó la relajación inducida por Rolipram (IFDE4), Sildenafil (IFDE5) y Vardenafilo (IFDE5). Los resultados obtenidos muestran que rolipram produjo una relajación más potente que la inducida por los inhibidores de la PDE5 sildenafil y vardenafilo.<sup>1</sup>

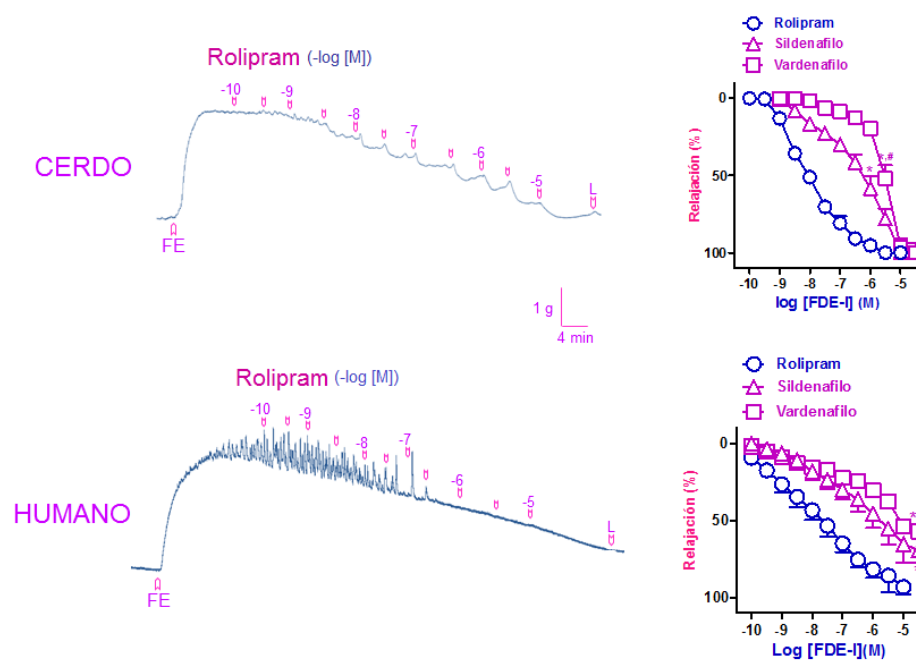


Figura 14: Relajación inducida por Rolipram en el cuello de la vejiga urinaria.<sup>1</sup>

Aunque rolipram producía una relajación potente de la base de la vejiga no podía ser utilizado en la clínica del STUI debido a su acción hipotensora, por lo que se descartó para este uso.

#### 4.4.3. Perspectivas terapéuticas: Roflumilast

Actualmente, el roflumilast se emplea en el tratamiento de la patología de la ventilación obstructiva por su acción anti-inflamatoria y broncodilatadora.<sup>2</sup>

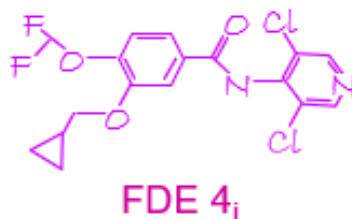


Figura 15: Estructura del roflumilast.<sup>1</sup>

Del mismo modo, se demostró la acción protectora de los inhibidores de la FDE4 en modelos de pielonefritis, presentando una potente acción anti-inflamatoria limitando la lesión renal en la pielonefritis producida por *Escherichia coli*. Este efecto se debía a la disminución de los niveles de malondialdehído y de NO por inhibición de la sintasa de NO inducible, así como al aumento de la actividad de la SOD y la catalasa. También se observó este efecto en modelos experimentales de cistitis. Existía una reducción en el daño histológico y una mejora de los parámetros urodinámicos en la cistitis química y en la hiperactividad de la pared vesical asociada a la obesidad. En este caso, el efecto se debía, entre otros, a la disminución de la producción de citoquinas.<sup>3</sup>

El roflumilast, a través de la inhibición de la PDE4 neuronal, favorece la síntesis y liberación de moléculas neurotransmisoras gaseosas, como el NO y el H<sub>2</sub>S, que participan en la neurotransmisión inhibitoria de la zona de salida de la vejiga urinaria produciendo, en última instancia, la relajación del músculo liso del cuello vesical y favoreciendo el vaciado completo de la vejiga urinaria. Estos resultados sugieren la posible utilidad de inhibidores de la PDE4, como roflumilast, en el tratamiento de los STUI.<sup>3</sup>

## 5. CONCLUSIÓN

La PDE4, principalmente su isoforma PDE4A, se expresa esencialmente en el interior de las fibras nerviosas que inervan el cuello de la vejiga urinaria produciendo una relajación de la musculatura lisa del cuello vesical de cerdo y hombre mucho más potente que la inducida por inhibidores de la PDE5 como el tadalafilo, actualmente utilizado en la terapia del STUI. Esto se debe a que los inhibidores de la PDE4 no solo actúan a nivel del músculo liso sino que también en la terminación nerviosa. De hecho, el roflumilast, al aumentar los niveles de AMPc intraneuronal, favorece una mayor síntesis y liberación de NO y H<sub>2</sub>S, neurotransmisores gaseosos que producen, en última instancia, la relajación de la



musculatura lisa de la zona de salida de la vejiga urinaria. Cabe destacar que es la primera vez que se observa el papel modulador de la PDE4 neuronal en la transmisión inhibitoria gaseosa.<sup>3</sup>

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ribeiro A, Fernandes V, Martínez-Sáenz A, Martínez P, Barahona M, Orensanz L *et al.* Powerful relaxation of phosphodiesterase type 4 inhibitor rolipram in the pig and human bladder neck. *The Journal of Sexual Medicine.* 2014; 11:930-941.
2. Li, H., Zuo, J., & Tang, W. 2018. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 2018; 9:1048.
3. Agís-Torres A, Recio P, López-Oliva E, Martínez MP, Barahona MV, Benedito S *et al.* Phosphodiesterase type 4 inhibition enhances nitric oxide- and hydrogen sulfide-mediated bladder neck inhibitory neurotransmission. *Scientific Reports.* 2018; 8:4711.
4. López-Fando Lavalle, L., Allona Almagro, A., Bueno Bravo, C., & Córdoba Martínez, L. 2010. Sintomatología tracto urinario inferior y disfunción eréctil. *Archivos Españoles de Urología.* 63(8).
5. Rahnama'i MS, Ückert S, Hohnen R, van Koeveringe GA. The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology. *Nature Reviews Urology.* 2013; 10:414-24.
6. Andersson KE, Ückert S, Stief C, Hedlund P. Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurology and urodynamics.* 2007; 26:928-933
7. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, Wyndaele JJ, Melby T, Viktrup L. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourology and Urodynamics.* 2011; 30:292-301.
8. Xin W, Li N, Cheng Q, Petkov G. BK Channel-Mediated Relaxation of Urinary Bladder Smooth Muscle: A Novel Paradigm for Phosphodiesterase Type 4 Regulation of Bladder Function. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2014; 349:56-65.
9. Zhang X, DiSanto M. Rho-Kinase, a Common Final Path of Various Contractile Bladder and Ureter Stimuli. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2011; 202:543-68.
10. Fernandes VS, Hernández M. The role of nitric oxide and hydrogen sulfide in urinary tract function. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2016; 119:34-41.
11. Fernandes VS, Ribeiro A, Barahona M, Orensanz L, Martínez-Sáenz A, Recio P *et al.* Hydrogen Sulfide Mediated Inhibitory Neurotransmission to the Pig Bladder Neck: Role of K ATP Channels, Sensory Nerves and Calcium Signaling. *Journal of Urology.* 2013; 190:746-756.