



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

Autoras: Marta Cristos Eguilior y Claudia González Pérez
Junio 2019

INTRODUCCIÓN

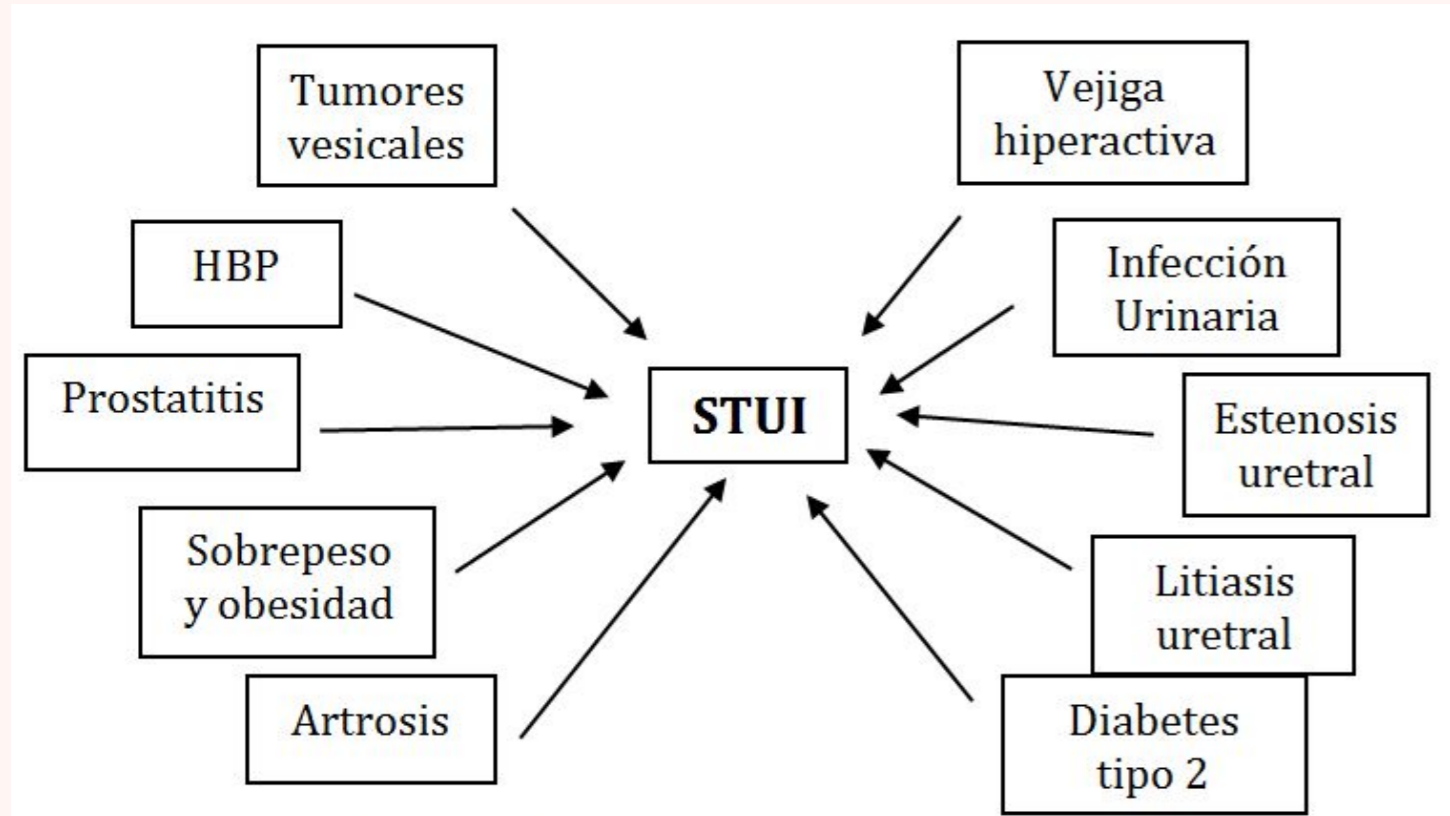


Figura 1: Etiología multicausal de los STUI.

El Cuadro Sintomatológico del Tracto Urinario Inferior (STUI), atendiendo a sus signos clínicos, se divide 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.

La prevalencia es mayor en varones de 50 o más años de edad. Este hecho es debido a la frecuente aparición de Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) a dicha edad, responsable de la aparición de un 60% de los STUI en estos pacientes.

Las fosfodiesterasas (PDEs) son enzimas que hidrolizan nucleótidos cíclicos (AMPC y GMPc) los cuales ejercen un efecto relajante en la musculatura lisa. Se han identificado 11 familias de PDEs diferenciándose según su especificidad y localización. La PDE5 inhibe la vía de señalización del NO/GMPc/PKG al hidrolizar el GMPc a GMP. Inhibidores de esta como el tadalafilo, mantendrán elevadas las [GMPc] produciendo la relajación de la musculatura lisa. Es por ello que son utilizados actualmente para el tratamiento del STUI.

KEY WORDS

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

OBJETIVOS:

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

MÉTODOS:

Base de datos de las bibliotecas de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (*PubMed*).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Fosfodiesterasa 4 (PDE4)

Enzima implicada en la vía de señalización del AMPc/PKA ya que es la responsable del paso de AMPc a AMP. Inhibidores de la PDE4 favorecen la elevación sostenida de las concentraciones intracelulares de AMPc ([AMPc]) promoviendo así la relajación de la pared de la vejiga urinaria vía disminución de la $[Ca^{2+}]_i$ y la activación de la PKA y consecuente hiperpolarización de la membrana plasmática de la célula muscular.

Es importante destacar que la PDE4 no solo se localiza en el citoplasma de las células musculares sino que en el cuello vesical, el 70% de ella se encuentra en las terminaciones nerviosas que se proyectan sobre el músculo liso.

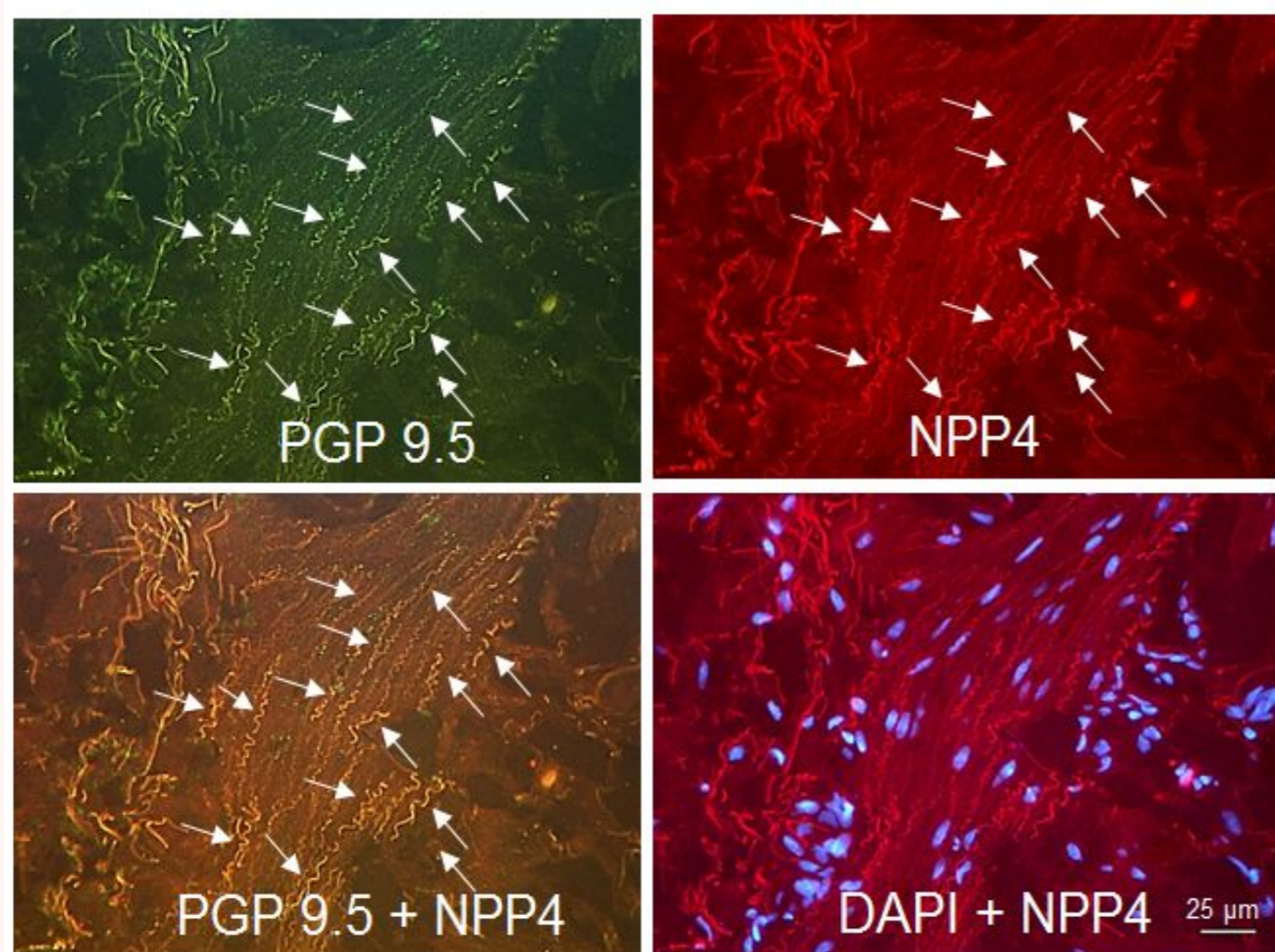


Figura 2: Expresión de la PDE4 (NPP4) neuronal en el cuello de la vejiga urinaria. Agis-Torres y col/ Sci Rep 8: 4711,2018

2. Neurotransmisión inhibitoria gaseosa del cuello vesical

En la relajación de la musculatura lisa de la zona de salida vesical están implicadas gran variedad de moléculas neurotransmisoras como son el NO, H₂S, ATP, PACAP y la serotonina. Las dos primeras originan una relajación de la musculatura lisa de la base de la vejiga a través de mecanismos de acción diferenciados (Figura 3).

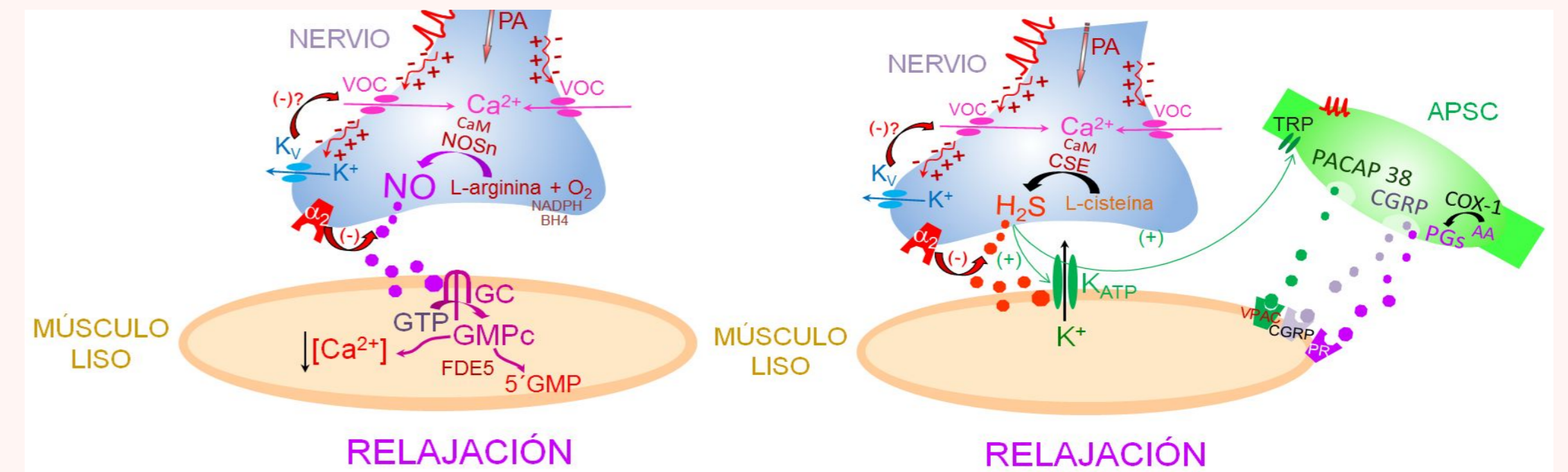


Figura 3: Síntesis, liberación y mecanismo de acción del NO y H₂S por parte de las terminaciones nerviosas que inervan el músculo liso de la zona de salida vesical. Fernandes y Hernández/BCPT 119:34, 2016.

3. Modulación de la PDE4 en la neurotransmisión inhibitoria del cuello vesical

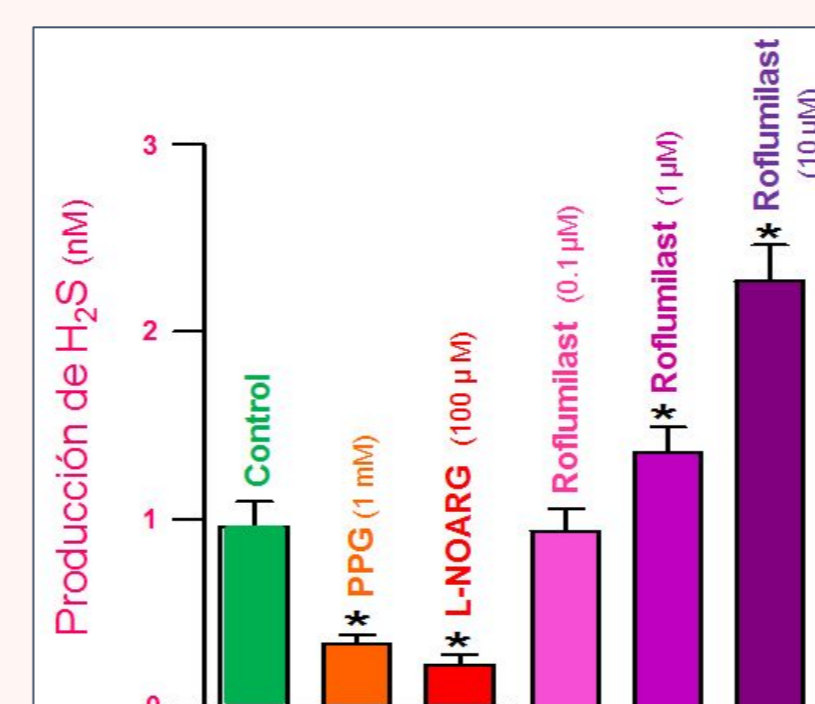


Figura 4: Medida de la producción endógena de H₂S en el cuello vesical. Agis-Torres y col/ Sci Rep 8: 4711,2018

En el cuello vesical, existe una marcada expresión de PDE4, mayoritariamente localizada en el interior de las fibras nerviosas del músculo liso. Pero, ¿Cómo participa esta PDE en la neurotransmisión inhibitoria? La PDE4 actúa modulando la síntesis y/o liberación de las moléculas gaseosas NO y H₂S.

4. Cuadro clínico

La terapéutica actual en el tratamiento de los STUI es:

- Inhibidores de la 5 α -reductasa (Finasteride).
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 (Tamsulosina).
- Inhibidores de la PDE5 (Tadalafilo).

En experimentos in vitro con vejigas de cerdo y hombre precontraídas con fenilefrina, se determinó la relajación inducida por Rolipram, Sildenafil y Vardenafilo.

Los resultados mostraron que Rolipram producía una relajación más potente, aunque no podía emplearse en terapéutica por su acción hipotensora.

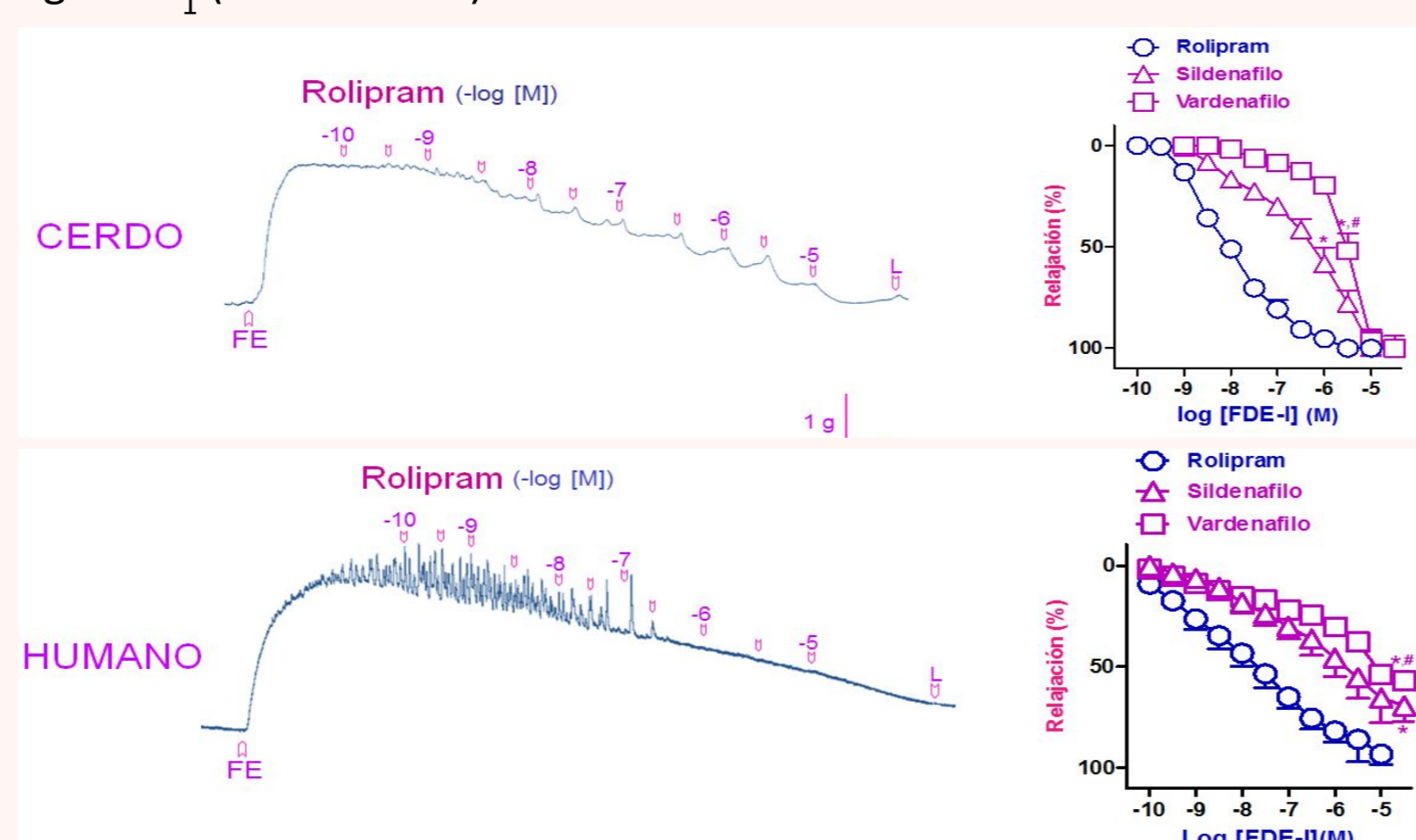


Figura 5: Relajación inducida por Rolipram en el cuello de la vejiga urinaria. Ribeiro y col/ J Sex Med 11: 930, 2014

Nuevas perspectivas terapéuticas del inhibidor de la PDE4 Roflumilast

Actualmente, el roflumilast se emplea en el tratamiento de la patología de la ventilación obstructiva por su acción anti-inflamatoria y broncodilatadora. Así mismo, se ha visto elevada eficacia en modelos in vitro de pielonefritis y cistitis química.

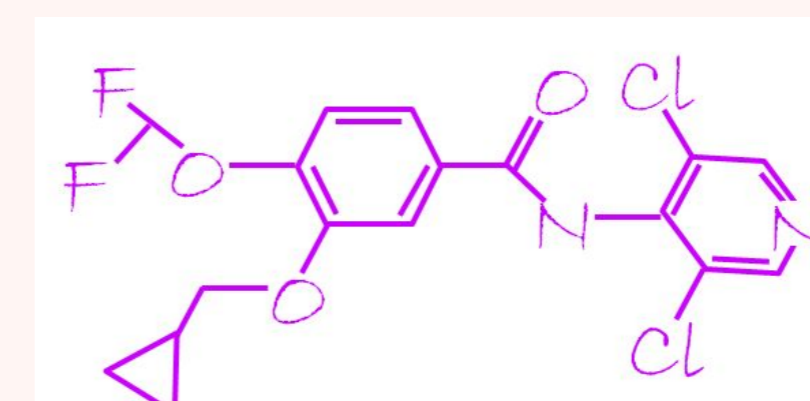


Figura 6: Estructura del Roflumilast.

El roflumilast, a través de la inhibición de la PDE4 neuronal, favorece la síntesis y liberación de NO y H₂S, neurotransmisores gaseosos que producen, en última instancia, la relajación de la musculatura lisa de la zona de salida de la vejiga urinaria. Estos resultados sugieren su posible utilidad en el tratamiento de los STUI.

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. Este hecho se explicaría por la acción dual de inhibidores de la PDE4 sobre la célula muscular y la terminación nerviosa del cuello de la vejiga urinaria. De hecho, el roflumilast, al aumentar los niveles de AMPc intraneuronal, favorece una mayor síntesis y liberación de NO y H₂S, 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.

BIBLIOGRAFÍA

