

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA
EN LA REGULACIÓN
DEL SISTEMA UROGENITAL**

Discurso del

Excmo. Sr. D. ALBINO GARCÍA SACRISTÁN

leído en la sesión del día 24 de Octubre de 2002
para su ingreso como Académico de Número

Y contestación del

Excmo. Sr. D. BERNABÉ SANZ PÉREZ



2002

Depósito Legal: M-43309-2002
Diseño y Maquetación:
Gráficas Chile, S.A.L.
Chile, 27
Tel./Fax 91 359 57 55
28016 MADRID

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

El siglo XX ha generado alternativas terapéuticas eficaces que permiten regular las estructuras y sistemas orgánicos, lo que ha facilitado el bienestar y la supervivencia de los seres vivos. Estas opciones farmacológicas han sido posibles, en gran medida, gracias al conocimiento de los mediadores químicos que participan en los procesos funcionales del organismo. De esta forma, una vez establecidas las sustancias que mediaban los procesos orgánicos se han podido obtener fármacos que reprodujeran o bloquearan sus acciones. Gran parte de estas posibilidades terapéuticas se han debido fundamentalmente al conocimiento de la “neurotransmisión química”.

Pocos sistemas se han visto, en estos últimos años, tan favorecidos por el conocimiento de la neurotransmisión química como el tracto urogenital. Tal ha sido su importancia que la Urología, ciencia dedicada al estudio de las afecciones del aparato urogenital, ha pasado de ser una especialidad fundamentalmente quirúrgica a tener en la actualidad una eficaz alternativa no quirúrgica en sus tratamientos. Así, por ejemplo, la incontinencia urinaria, la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción eréctil tienen en estos momentos una alternativa farmacológica para su tratamiento que hace unos años era impensable.

Como consecuencia de varios años dedicados al estudio de los neurotransmisores que participan en la regulación del sistema urogenital, hemos considerado oportuno que este discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia se refiera a **“La neurotransmisión química en la regulación del sistema urogenital”**.

1. Neurotransmisión química

La expresión *sistema nervioso autónomo* fue acuñada por LANGLEY a finales del siglo XIX, con el objeto de distinguir la porción del sistema nervioso, considerado en su conjunto, que no está bajo control voluntario. El sistema nervioso autónomo juega un importante papel en la salud y en la enfermedad. En la salud, el control autónomo regula importantes funciones, como la circulación, respiración, digestión, metabolismo, temperatura del organismo y reproducción, así como las glándulas de secreción interna y externa.

La funcionalidad global del sistema nervioso autónomo permite mantener el medio interno del organismo dentro de límites cuidadosamente definidos. Esta función de control interno se denomina homeostasis o más descriptivamente homeocinesis. Este último término incluye muchos procesos dinámicos, cuyo equilibrio está tan perfectamente regulado que bajo circunstancias normales parecen ser estáticos. Visceras y aferencias somáticas generan una información esencial en los núcleos autónomos del sistema nervioso central. Estos centros nerviosos superiores integran esta información y activan las neuronas motoras viscerales apropiadas. De esta forma, el sistema nervioso autónomo genera una gran variedad de reflejos y procesos de control que permiten regular y mantener la homeostasis.

La transmisión de impulsos entre dos neuronas, como también entre neuronas y efectores, se resuelve en su mayor parte químicamente. La teoría de la *neurotransmisión química* recibió validación experimental directa hace cerca de un siglo y la investigación extensa efectuada durante los años siguientes culminó en su aceptación general. Los nervios transmiten información en la mayoría de las sinapsis y las uniones neuroefectoras por medio de agentes químicos específicos, denominados *neurotransmisores*. Las acciones de muchos fármacos que afectan al músculo liso, al músculo

cardíaco y a las células glandulares se pueden comprender y clasificar en cuanto a la repetición o modificación que producen de las acciones de los neurotransmisores liberados por las fibras autónomas a nivel de las células ganglionares o eferentas.

1.1. Concepto “vegetativo” y neurotransmisión química

El concepto de sistema nervioso autónomo o vegetativo, como entidad reguladora de las funciones viscerales orgánicas, se debe a uno de los sabios más entusiastas y singulares de la historia de la ciencia, Mario Francisco Javier BICHAT (1771-1802), que en el breve lapso de diez años dejó, sin embargo, una ingente obra en todas las ramas de la medicina.

Las teorías de BICHAT tuvieron una enorme repercusión no sólo sobre el funcionamiento del concepto del sistema nervioso, sino también sobre los problemas de la enfermedad, su origen y la forma de conseguir la curación. Estimulado por sus propias ideas realizó, en el espacio de pocos meses, 600 autopsias en busca de lesiones anatómicas que habían de ser la causa de la pérdida de las fuerzas vitales.

Es evidente que el extremismo de BICHAT, considerando totalmente independientes la vida animal y la vida orgánica, no tenía un fundamento real. Está claro también que nadie sostiene hoy que el cerebro sea el único centro de la vida animal, sin relación con la vida vegetativa. Pero tampoco se duda que el concepto de la autonomía vegetativa defendido por BICHAT tenía un fundamento fisiológico y que sus teorías, matizadas por el transcurso de los años y los nuevos conocimientos, perviven aún en los conceptos modernos, no sólo de las funciones nerviosas periféricas, sino también de las centrales. Sin BICHAT quizás no sería comprensible la dualidad actual entre los sistemas trofotropo y ergotropo de HESS, el síndrome de adaptación o estrés de SELYE o las teorías homeostáticas de CANNON.

En 1852 vienen al mundo dos personalidades que influirán en el desarrollo del concepto vegetativo, John Newport LANGLEY y Santiago RAMÓN y CAJAL. Hasta LANGLEY se habían ido confirmando los viejos conocimientos con las más perfiladas técnicas de la estimulación eléctrica y el registro gráfico. Pero quedaban por analizar las vías exactas y sobre todo las conexiones. Por otra parte, RAMÓN y CAJAL establece que la comunicación entre las células nerviosas no es por medio de una malla o

retículo, según defendía la teoría de Camilo GOLGI, sino por contacto, a través del cual las terminaciones libres de los axones de las fibras nerviosas se ponen en relación con la membrana plasmática de la célula siguiente.

La discusión existente a finales del siglo XIX y principios del siglo XX entre la *teoría reticular* de GOLGI y la *teoría neuronal* de CAJAL tuvo una continuidad posterior cuando se comenzaron a estudiar los mecanismos mediante los cuales se producía la transmisión de la información de unas neuronas a otras, es decir, los procesos de comunicación interneuronal. El concepto de sinapsis fue acuñado por Charles SHERRINGTON para definir las zonas especializadas de contacto entre las neuronas donde tiene lugar la transmisión de información en el sistema nervioso. Por tanto, durante las primeras décadas del siglo XX hubo una polémica entre los partidarios de las sinapsis eléctricas, que serían aquellas en las que la transmisión de información se debía a procesos exclusivamente eléctricos, y los partidarios de las sinapsis químicas en las que los fenómenos de naturaleza eléctrica en las neuronas postsinápticas eran desencadenados por la liberación de una sustancia química.

El embriólogo norteamericano Ross HARRISON proporcionó apoyo experimental adicional a la teoría neuronal a principios del decenio de los años veinte, demostrando que las dos principales proyecciones de las neuronas, las dendritas y el axón, crecen a partir del cuerpo neuronal y que lo hacen incluso en un cultivo de tejidos en que cada neurona está aislada de las otras. HARRISON confirmó la sugerencia de RAMÓN y CAJAL de que la punta del axón da origen a una expansión denominada *cono de crecimiento*, que dirige hacia su objetivo al axón en desarrollo, sean otras neuronas o músculos.

CAJAL establece el esquema de conexiones del cerebro en los mamíferos, siendo uno de los investigadores que más ha contribuido al conocimiento de la estructura del sistema nervioso en general. Sus observaciones y teorías no solamente siguen vivas, sino que son una constante referencia en todos los laboratorios de neurociencia. Pero en el sistema nervioso vegetativo o autónomo dichas conexiones no podían establecerse. El método de tinción de GOLGI, tan útil en el sistema nervioso central, no era tomado por las células de los ganglios vegetativos. Parecía imposible, pues, resolver el problema. Sin embargo, LANGLEY, profesor de Fisiología en la Universidad de Cambridge, encontró en la nicotina la herramienta útil para el análisis planteado. Esta aplicación de los fármacos para resolver proble-

mas fisiológicos y bioquímicos, usada entonces por primera vez, es usual hoy en toda investigación fisiológica. La nicotina, alcaloide contenido en las hojas del tabaco, tiene la curiosa propiedad, descubierta por LANGLEY, de estimular primero y paralizar después las vías vegetativas únicamente en aquellos puntos en los que se pone en contacto la terminación de la neurona con el soma o dendrita de la siguiente, es decir, en la sinapsis. Pincelando cuidadosamente los diferentes ganglios vegetativos con soluciones apropiadas del alcaloide era posible determinar con exactitud en qué lugar una vía de inervación vegetativa sufría una interrupción o, lo que es lo mismo, en qué lugar existía sinapsis. Así se conoció que, en toda vía vegetativa, había siempre una sinapsis intercalada a través de la cual pasaba el impulso de la fibra nerviosa procedente del sistema nervioso central, a la célula ganglionar cuyo axón transmitía los impulsos hasta el efector.

El concepto de fibra preganglionar y fibra postganglionar, quedaba así definido, aún cuando no se le diera entonces el relieve funcional que en sí tiene.

Con el descubrimiento de LANGLEY, se había hecho patente que la sinapsis y sólo ella era, en la vía de inervación, el punto débil para la acción química, es decir, que las sustancias farmacológicas tenían en la sinapsis uno de sus puntos de acción, lo que hizo pronto sospechar que el propio funcionamiento de la sinapsis pudiera depender de la presencia de alguna sustancia química.

Años después, en 1905, Tomas R. ELLIOT, mientras estudiaba fisiología con LANGLEY en Cambridge, amplió estas observaciones y postuló que *"la adrenalina puede ser el estimulante químico que se libera cuando el impulso nervioso llega a la periferia"*. Esta hipótesis, atrevida y profética al mismo tiempo, tuvo mala suerte en su formulación. Por una parte se anticipó en bastantes años a los acontecimientos que permitirían aceptar además de la transmisión electrogénica, la transmisión química, y por otra parte, al escoger a la adrenalina precisamente, cometió un error cuyas consecuencias habían de servir de argumento para desechar la hipótesis. Así, por ejemplo, Henry Hallet DALE, que tanto contribuyó después al desarrollo del concepto de la neurotransmisión química, fue quien primero discutió la teoría de ELLIOT en base a las diferencias reales que existían entre los efectos de la adrenalina y los de la estimulación del simpático.

En 1907, DIXON, observó la similitud entre los efectos del alcaloide

muscarina, aislado del hongo venenoso Amanita muscaria, y las respuestas a la estimulación vagal. Ante estos datos experimentales, DIXON postuló que *"la excitación de un nervio induce liberación local de una hormona que produce actividad específica por combinación con algún componente del órgano terminal, músculo o glándula"*. Pero esta hipótesis tropezó con el escepticismo universal que lo desalentó de proseguir esta prometedora investigación.

En 1914, DALE, efectúa un minucioso estudio de las cualidades farmacológicas de la acetilcolina, comprobando que esta sustancia reproduce las respuestas a la estimulación del nervio vago, llegando a la suposición de que la pretendida sustancia liberada por el vago fuese la acetilcolina.

Años más tarde, en 1921, Otto LOEWI, en Viena, demostró por medio de un sencillo experimento la existencia de un mediador químico al estimular los nervios autónomos, estableciendo la prueba definitiva de la neurotransmisión química. LOEWI perfundió un corazón de rana con solución salina y estimuló eléctricamente el nervio vago, ocasionando, con ello, una disminución de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca. La solución salina con la que había perfundido el corazón estimulado, la transfirió a otro corazón, observando también en este segundo corazón una disminución de su frecuencia y fuerza de contracción. Por tanto, se puso de manifiesto que el primer corazón liberaba una sustancia que disminuía la frecuencia del segundo. LOEWI llamó *"vagusstoff"* a esta sustancia química. En 1926, LOEWI y NAVRATIL ofrecieron pruebas que identificaban a esta sustancia como acetilcolina. LOEWI descubrió también que, la estimulación de los nervios simpáticos liberaban una sustancia semejante a la adrenalina, que aumentaba la frecuencia y fuerza de contracción del corazón, a la cual llamó *"acceleransstoff"*. Esta sustancia fue posteriormente aislada de los nervios adrenérgicos e identificada por Ulf von EULER, en 1946, como noradrenalina. Los trabajos de LOEWI demostraban la participación de un mediador químico durante el proceso del impulso nervioso. Posteriores estudios no han hecho más que fortalecer esta teoría, hoy universalmente aceptada como neurotransmisión química.

Durante muchos años los únicos neurotransmisores reconocidos en el sistema nervioso autónomo fueron la acetilcolina y la noradrenalina. Sin embargo, a partir de los años sesenta diversos estudios empiezan a observar efectos neurovegetativos excitadores e inhibidores que no eran media-

dos por ninguno de los neurotransmisores clásicos. Así, se comprueba que ni los bloqueantes alfa y beta-adrenérgicos ni los bloqueantes colinérgicos modifican los efectos biológicos de diferentes estructuras vegetativas cuando eran estimuladas eléctricamente, lo cual indicaba la presencia de *fibras no-adrenérgicas no-colinérgicas (NANC)*.

En 1970, BURNSTOCK propone al trifosfato de adenosina (ATP) o alguna purina relacionada, como la adenosina, como neurotransmisor liberado por nervios NANC. A partir de este hallazgo se han acumulado pruebas de que la mayor parte de las neuronas, tanto del sistema nervioso central como periférico, contienen más de una substancia potencial o demostrada en diferentes efectores. Aunque las acciones de la acetilcolina y la noradrenalina, como principales neurotransmisores del sistema nervioso parasimpático y simpático, aún brindan la estructura esencial para el estudio de la función autónoma, muchos otros mensajeros químicos, como purinas, múltiples neuropéptidos (VIP, encefalinas, somatostatina, NPY, taquicinas, CGRP, etc.), eicosanoides, dopamina, serotonina, etc., modulan o median las respuestas que ocurren tras la estimulación de neuronas del sistema nervioso autónomo.

La coexistencia de dos o más substancias neuroactivas en una misma neurona es otro hecho que refleja el grado de complejidad de los mecanismos que controlan a los efectores autónomos. En el sistema nervioso autónomo es frecuente observar la existencia, en una misma neurona, de un neurotransmisor clásico (noradrenalina o acetilcolina) juntamente con uno o varios neuropéptidos, o purinas como el ATP. Los compuestos neuroactivos que se coliberan con alguno de los dos mediadores clásicos participan potencialmente como cotransmisores o moduladores del proceso de neurotransmisión vegetativa. Por tanto, el concepto de la neurotransmisión química se ha ampliado y en estos últimos años se ha pasado a considerar, además de a la acetilcolina y la noradrenalina, a otras muchas substancias como neuromoduladores o incluso como neurotransmisores, lo que ha determinado que las neuronas del sistema nervioso autónomo se clasifiquen en neuronas colinérgicas, adrenérgicas y NANC.

En 1980, cuando se pensaba que la neurotransmisión química estaba caracterizada y que todo consistía en establecer la presencia y función de los diferentes neurotransmisores en las sinapsis y efectores, se produce un acontecimiento que va a cambiar, en gran medida, el concepto de la neurotransmisión química. FURCHGOTT y ZAWADZKI observaron en aorta de

conejo que la vasodilatación *in vitro* producida por la acetilcolina desaparece cuando los vasos sanguíneos no tienen endotelio, hecho que supuso una revolución en la fisiología cardiovascular. La acetilcolina produce relajación vascular mediante la activación de receptores muscarínicos localizados en las células endoteliales y la liberación de sustancias endoteliales que actúan sobre el músculo liso subyacente, aceptándose que en el endotelio vascular existe un factor relajante derivado del endotelio (EDRF) con acción vasodilatadora. Diferentes estudios realizados por FURCHGOTT (1989), IGNARRO y col. (1987) y MONCADA (PALMER y col., 1987) aportan pruebas químicas y farmacológicas que permiten identificar el EDRF como óxido nítrico (NO), hasta entonces conocido como uno de los gases que contribuyen a la contaminación de las ciudades.

El NO es generado enzimáticamente en los vertebrados a partir de L-arginina y O₂ por la familia de las enzimas conocidas como NO sintasas calmodulina-dependientes (NOS), homólogas de la citocromo P-450 reductasa (BREDT y col., 1991). Esta familia de NOS está compuesta por la NOS de células endoteliales (eNOS) y la NOS de neuronas (nNOS) (dos enzimas cuya actividad es estimulada por incrementos en el calcio intracelular) y por una tercera independiente de calcio (iNOS). Las tres NOS utilizan NADPH como donador de electrones y además necesitan cinco cofactores para catalizar la oxidación de la L-arginina con cinco electrones hasta formar NO y la producción estequiométrica de citrulina (BREDT, 1999).

Diversos estudios han confirmado la acción del NO en el sistema nervioso central y periférico, así como la presencia de la NOS en numerosas neuronas. La presencia de NO en el sistema nervioso plantea la necesidad de revisar el concepto tradicional de neurotransmisión química. El NO se sintetiza en algunas neuronas, produce efectos funcionales sobre otras, ejerciendo una función de mensajero intracelular y, sin embargo, no cumple muchos de los requisitos exigidos a una sustancia para considerarla un neurotransmisor. Así, el NO no se almacena en vesículas ni se libera por exocitosis, sino que, una vez sintetizado, se difunde en la zona próxima. Esto implica que, al contrario que otros neurotransmisores, carezca de direccionalidad, y pueda actuar tanto sobre las neuronas postsinápticas como sobre las presinápticas, es decir pueda ser un mensajero anterógrado o retrógrado. El NO sólo podrá actuar sobre aquellas aferentes que contengan guanilato ciclasa. Asimismo, no actúa a través de receptores de membrana, sino que penetra en las células próximas, afectando directamente a las proteínas diana. Otra diferencia es que no existe ningún mecanismo

específico de recaptación o de degradación enzimática del transmisor, cuya acción termina debido a su rápida oxidación espontánea (DAWSON y col., 1998).

El conocimiento, en estos últimos años, de las funciones que el NO tiene en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, urogenital o nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales, que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la importancia que el NO tiene en el mantenimiento de la homeostasis, algunos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el NO y el O₂, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc.

1.2. Concepto de receptor

La transmisión intercelular de señales constituye un proceso fundamental en el funcionamiento de los seres vivos. Desde que LANGLEY, en 1905, sugirió que las células efectoras tienen "*substancias receptoras*" excitadoras e inhibidoras, y que la reacción a la adrenalina dependía del tipo de sustancia que estuviera presente; la clarificación del concepto de receptor, su caracterización y el conocimiento de sus propiedades han progresado extraordinariamente. Este progreso ha venido determinado, por una parte, por el continuo desarrollo e identificación de nuevos fármacos activos y, por otra, por la aplicación progresiva a su estudio de técnicas funcionales, bioquímicas y, más recientemente de biología molecular.

Desde un punto de vista fisiológico, un receptor es una macromolécula celular implicada en los procesos de transmisión de señal, con la que interactúan neurotransmisores, fármacos o mediadores químicos para inducir una modificación funcional. Se denominan "*sitios de reconocimiento*" las regiones de la molécula receptora a las que se unen los ligandos endógenos (JENKINSON y col., 1995).

Un mismo mediador endógeno puede realizar sus funciones interactuando con varios receptores. La multiplicidad de tipos y subtipos de receptores, cuyo concepto fue introducido inicialmente por AHLQUIST, en 1948, en relación con la diversidad de acciones de la noradrenalina, se ha

documentado y demostrado ampliamente desde entonces para otros muchos sistemas de transmisión de señal mediante multitud de estudios funcionales con radioligandos y de biología molecular.

Resulta innecesario subrayar la importancia que la identificación y caracterización de subtipos de receptores ha supuesto para el avance terapéutico: basta citar los casos del desarrollo de agonistas y antagonistas β -adrenérgicos, antihistamínicos H_2 o antagonistas muscarínicos y nicotínicos.

Sin embargo, la proliferación de propuestas de nuevos tipos y subtipos de receptores para un determinado neurotransmisor se ha acompañado siempre de un cierto escepticismo sobre la entidad real de dicha diferenciación. En este sentido, la aplicación de las técnicas de biología molecular a la identificación de la secuencia y estructura receptorial ha permitido, en los últimos años, la confirmación molecular de la existencia de los tipos y subtipos anteriormente propuestos siguiendo criterios clásicos, y la identificación de otros posibles receptores moleculares para los cuales no siempre existe, al menos inicialmente, su correspondiente subtipo funcional.

Se acepta actualmente que existen tres criterios fundamentales para la caracterización de un receptor (WATSON y GIRDLESTON, 1995): *operacionales o farmacológicos*, relativos a la interacción entre ligando (ya sea endógeno o exógeno) y receptor, y a sus consecuencias funcionales; *transduccionales*, en relación con los procesos de señalización intracelular y los efectores que se ponen en marcha a partir de la ocupación del receptor, y *estructurales*, los que hacen referencia a la secuencia de aminoácidos y estructura de la proteína receptora, y a la secuencia de nucleótidos del gen codificador (PAZOS, 1996).

El elevado número de receptores clonados para los que no existen todavía ligandos específicos ni respuestas funcionales ha puesto de manifiesto la necesidad de un consenso sobre cuales deben ser los criterios para clasificar y denominar los diversos tipos y subtipos existentes. En este sentido, el Comité de Nomenclatura y Clasificación de la Unión Internacional de Farmacología (NC-IUPHAR) se ha dedicado, desde 1990, a la elaboración de normas y criterios generales sobre la clasificación y denominación de los receptores y sus subtipos (VANHOUTE, 1992), así como al establecimiento de clasificaciones para los receptores de los diversos sistemas de transmisión (JENKINSON y col., 1995). Dichos criterios y clasificacio-

nes aparecen publicados periódicamente en la revista *Pharmacological Reviews*. Por otra parte, la revista *Trends in Pharmacological Sciences* publica con periodicidad anual desde 1990 un suplemento dedicado a la clasificación y denominación de los diversos tipos y subtipos de receptores. Aunque en principio independientes, los criterios utilizados en ambas clasificaciones tienden a converger en los últimos años (WATSON y GIRDLESTONE, 1995).

1.3. Interacción neurotransmisor-receptor

El resultado final de la neurotransmisión química, motivado por la unión del neurotransmisor a sus receptores específicos, consiste en un cambio en la conductancia de la membrana postsináptica por apertura o cierre de canales específicos para ciertos iones, o bien a la activación de diferentes sistemas de segundos mensajeros. Los efectos postsinápticos de un neurotransmisor no son características propias del transmisor, sino resultado de su interacción con receptores específicos. Así, un mismo neurotransmisor puede ser excitador en algunas sinapsis e inhibidor en otras. Es el receptor el que determina si la sinapsis es facilitadora o inhibidora.

Los receptores sinápticos identificados hasta el momento se pueden clasificar en dos tipos principales, según la forma de acoplamiento de las funciones del receptor y del efector.

Uno de los tipos, el *receptor ionotrópico*, abre y cierra los canales iónicos de forma directa, como el receptor nicotínico de acetilcolina. Son proteínas integrales de la membrana. Varias subunidades forman una sola macromolécula, que contiene un dominio extracelular que forma el receptor del transmisor y otro que abarca toda la membrana y forma un canal iónico o ionóforo. Tras unir el neurotransmisor, el receptor sufre un cambio de conformación que da lugar a la apertura del canal.

En el otro tipo de receptor, el *receptor metabotrópico*, las funciones receptora y efectora son desempeñadas por moléculas distintas. Este tipo de receptor está constituido por dos familias: los *receptores acoplados a la proteína G* y los *receptores de cinasas de tirosina*. Los primeros están unidos a un componente efector por una proteína fijadora de nucleótidos de guanina, o proteína G. Esta familia contiene, entre otros, los receptores α y β adrenérgicos, los receptores muscarínicos para acetilcolina, ciertos receptores de serotonina, los receptores para neuropéptidos, los receptores de histamina H_1 y H_2 , etc.

La segunda familia de receptores metabotrópicos corresponde a los receptores de cinasas de tirosina. La región citoplasmática de estos receptores es una enzima que se fosforila a sí misma y a otras proteínas en residuos de tirosina. La fosforilación de la región citoplasmática del receptor permite que éste se una a otras proteínas provocando su activación; las proteínas a las que se unen pueden ser otras cinasas que son capaces de actuar sobre canales iónicos u otras proteínas diana de la célula efectora. Este tipo de receptores son activados por hormonas, factores de crecimiento y neuropéptidos (SIEGELBAUM y col., 2001).

Los receptores ionotrópicos y metabotrópicos tienen funciones diferentes. Los primeros producen acciones sinápticas relativamente rápidas, que no duran más que milisegundos. Se encuentran por lo general en circuitos neuronales que median comportamientos rápidos y también en el músculo liso mediando respuestas contráctiles rápidas, como el receptor P2X₁ para el ATP. Los receptores metabotrópicos producen acciones sinápticas más lentas, que duran segundos o minutos. Estas acciones más lentas pueden regular el comportamiento modificando la excitabilidad de las neuronas y células musculares, y la intensidad de las conexiones sinápticas de las funciones mediadas por el circuito neuronal. En consecuencia, ambos tipos de transmisión sináptica pueden determinar en la membrana: *despolarización* o disminución del grado de negatividad intracelular, que aumenta la excitabilidad postsináptica, o *hiperpolarización* o incremento del grado de negatividad intracelular, que disminuye la excitabilidad postsináptica.

Por todo lo anteriormente comentado, es evidente, que el siglo XX ha permitido comprender y definir el concepto de sinapsis y de los neurotransmisores químicos, lo que ha determinado poder explicar los mecanismos de regulación en los diferentes procesos funcionales, así como la posibilidad de generar alternativas terapéuticas eficaces que permitan corregir las disfunciones orgánicas.

2. Neurotransmisión química en la micción y en la continencia urinaria

La incontinencia urinaria representa un grave problema social, médico y económico, que sufre un aumento progresivo, debido al incremento en la expectativa de vida que los avances sociales, médicos y culturales han conseguido.

Socialmente, la incontinencia urinaria, es una causa de malestar, dependencia y sentimiento de aislamiento social. Incluso, en ocasiones, contribuye a la hospitalización de estas personas y su alejamiento del medio ambiente familiar.

Se calcula que en el mundo presentan aproximadamente incontinencia urinaria unos doscientos millones de personas. En EE.UU. se gastan anualmente más de 16.000 millones de dólares en los costes directos e indirectos causados por estos pacientes. Se ha estimado incluso que la incontinencia urinaria tiene una prevalencia tan importante como la de algunas enfermedades crónicas entre las que se encuentran el asma, la isquemia coronaria y la úlcera gástrica (PAYNE, 1998). En España 4 millones de personas padecen síntomas de urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional e incontinencia urinaria, esto conlleva una gran repercusión económica de gran trascendencia que puede desbordar las previsiones de cobertura de los diferentes sistemas de servicios de asistencia sanitaria. Por ejemplo, en estos momentos el mayor gasto de material sanitario en nuestro país lo representan los absorbentes de incontinencia de orina con un coste anual de 23.000 millones de pesetas (BURGUES y col., 2000).

En los últimos años se han producido cambios considerables en la farmacoterapia de las disfunciones miccionales, que han permitido que muchas de estas patologías, sobre todo aquellas que aparecen en neuropatías encubiertas, no evidentes, con un trasfondo funcional, no orgánico, puedan ser corregidas con métodos farmacológicos frente a la alternativa tradicional de la cirugía. De este modo, las derivaciones urinarias supravescicales, las cistostomías permanentes, la cirugía correctora de supuestas alteraciones cérvico uretrales orgánicas y numerosas esfinterotomías han sido sustituidas por otras estrategias terapéuticas en las que se incluye la farmacológica. Junto a ello, han aparecido nuevos fármacos que han conseguido resultados terapéuticos brillantes (WEIN, 1995).

2.1. Fisiología de la micción y la continencia

El almacenamiento y eliminación periódica de orina se encuentra regulado por un complejo sistema neuronal, que coordina la actividad vegetativa y somática de los diferentes componentes del tracto urinario inferior. Este funcionalismo de la vejiga urinaria genera un comportamiento com-

plejo y diverso en las diferentes estructuras implicadas. Así, la unión uréterovesical (UUV), el músculo detrusor, la base de la vejiga y la uretra modulan su actividad facilitando el llenado y vaciado de la vejiga, y evitan el reflujó de orina desde la vejiga a los uréteres.

La micción implica el vaciado total de la vejiga urinaria, lo que supone la permanencia de la contracción del detrusor y la apertura de la uretra durante el tiempo necesario hasta que sea evacuada toda la orina, invirtiéndose la funcionalidad de estas estructuras durante la continencia. Todo este funcionamiento del tracto urinario inferior se basa en la relación equilibrada entre el sistema nervioso simpático, cuya función principal se ejerce durante la fase de llenado, y el sistema nervioso parasimpático, que motiva el vaciado de la vejiga urinaria.

La regulación y coordinación de la compleja estructura muscular lisa de la vejiga y la uretra, la *muscularis vesicouretral*, se obtiene gracias a un mecanismo nervioso que comprende una rama aferente y otra eferente, conducidas por vías periféricas (subespinales) y neuroaxiales (cefálicas y espinales) (ELBADAWI, 1991). Los núcleos de la médula espinal emiten la inervación eferente (motora, efectora) a través de vías periféricas que contienen estaciones ganglionares de relevo. Hay varios centros encefálicos que regulan y coordinan los impulsos de los núcleos espinales a través de los fascículos cefaloespinales descendentes. La inervación aferente (sensorial) transmite los impulsos desde la vejiga, principalmente, hasta la médula espinal por las mismas vías periféricas y a los centros sensoriales del cerebro por los haces espiñocefálicos ascendentes (ELBADAWI, 1996).

Las vías aferentes que parten de la vejiga y la uretra viajan por las ramificaciones del plexo pélvico, y llegan a la médula espinal a través de los nervios pélvico e hipogástrico sin sufrir relevo hasta los correspondientes ganglios de las raíces dorsales de la médula. Las fibras aferentes procedentes de los órganos constituyen los axones periféricos, y los que se proyectan en la médula central son los axones de las neuronas bipolares de los ganglios. Se ha sugerido que las fibras aferentes sufren relevos sinápticos en el ganglio hipogástrico en su camino hacia la médula espinal (MORRISON, 1987).

La vejiga urinaria y la uretra están inervadas por axones eferentes que descienden por los nervios espinales toracolumbares y sacros.

Las neuronas preganglionares de la porción parasimpática del sistema nervioso autónomo están situadas en el encéfalo y en la médula espinal sacra. Los impulsos parasimpáticos que llegan a la vejiga y que constituyen la principal eferencia excitadora se originan en el núcleo parasimpático sacro. Este núcleo abarca la columna de células intermediolaterales de la lámina VII de los segmentos medulares S₂ a S₄ (SHEEHAN, 1941). Las prolongaciones de las neuronas preganglionares colinérgicas salen de la médula espinal por los nervios espinales ventrales que forman el nervio pélvico. Estas fibras preganglionares sinaptan con las neuronas postganglionares colinérgicas del plexo pélvico, que se encuentra muy cerca de la vejiga. Las fibras preganglionares también pueden establecer sinapsis en los ganglios intramurales de la pared de la vejiga (CHAI y STEERS, 1996). El plexo pélvico es una red de fibras nerviosas que se encuentra en la fascia pélvica, situada a los lados del recto, con una mezcla de fibras parasimpáticas y simpáticas (MITCHELL, 1953).

Las neuronas preganglionares simpáticas que inervan la vejiga y la uretra se originan en los segmentos medulares D₁₁ a L₂, en la columna de las células intermediolaterales y el núcleo intercalado. Estas fibras preganglionares colinérgicas salen de la médula espinal por las raíces ventrales y pueden bien seguir su curso o bien establecer sinapsis con las neuronas postganglionares de la cadena simpática (ganglios paravertebrales). Las fibras más rostrales del sistema nervioso simpático suelen seguir su curso hasta la cadena simpática sin sinaptar. Seguidamente, estas fibras preganglionares pueden establecer sinapsis con las neuronas noradrenérgicas del plexo pélvico o pueden hacerlo en la pared de la vejiga o la uretra (CHAI y STEERS, 1996).

En el gato, las fibras simpáticas eferentes modulan el funcionamiento del tracto urinario inferior a través de mecanismos de inhibición de los impulsos parasimpáticos eferentes (DE GROAT y KAWATANI, 1989). El detrusor humano contiene muy pocos nervios simpáticos. Sin embargo, la base y el cuello de la vejiga, y la uretra proximal reciben una inervación noradrenérgica considerable, especialmente en el varón (TORRENS y MORRISSON, 1987).

Las neuronas que inervan el esfínter externo o rabdoesfínter y la musculatura del suelo de la pelvis están localizadas en el asta anterior de los segmentos S₂ a S₄ de la médula espinal. Estas motoneuronas se originan en el núcleo de Onufrowicz (núcleo de Onuf) situado en el asta ventral de uno

o más segmentos de la médula espinal. Los axones de estas neuronas salen de la médula formando parte del nervio pudendo y se dirigen a inervar los músculos del diafragma de la pelvis y el esfínter uretral externo. Existen pruebas de que el esfínter uretral externo está inervado también por el nervio pélvico (GOSLING, 1979). ELBADAWI y ATTA (1985) proponen que la inervación eferente del esfínter uretral depende de los nervios parasimpáticos, simpáticos y somáticos. Los datos electrofisiológicos muestran también que las fibras de los nervios hipogástricos inervan al músculo estriado del esfínter uretral externo (KAKIZAKI y col., 1994). Las ramificaciones de las neuronas preganglionares del parasimpático sacro están íntimamente unidas fisiológica y anatómicamente a estas motoneuronas que proporcionan un posible mecanismo de retroalimentación al núcleo de Onuf durante la micción (MORGAN y col., 1991).

En último término, la inervación aferente y eferente de la vejiga y la uretra está sometida a los centros superiores del SNC. La corteza frontal y las áreas septales del encéfalo ejercen un control inhibitorio voluntario sobre el detrusor en el ser humano (MAURICE-WILLIAMS, 1974). Estudios electrofisiológicos apoyan la idea de la existencia de un centro protuberancial de la micción. Estimulando las vías aferentes de la vejiga se producen potenciales de acción en el centro protuberancial de la micción (NOTO y col., 1991). Aplicando estímulos eléctricos y químicos a zonas separadas de la protuberancia se provocan contracciones de la vejiga y relajación del esfínter uretral (GRIFFITHS y col., 1990; YOSHIMURA y col., 1990). Estos hallazgos confirman la noción de la existencia de un reflejo supraespinal (espino-bulboespinal) que se transmite a través de la protuberancia para gobernar la micción.

2.1.1. Fase de llenado o de contención vesical

La orina producida en el riñón se vacía por los uréteres en la vejiga urinaria, mediante movimientos peristálticos que ayudan en su progresión. A medida que la vejiga se llena de orina, sus paredes comienzan a distenderse adquiriendo una forma prácticamente esférica.

La estimulación del sistema nervioso simpático motiva el llenado de la vejiga urinaria, mediante la relajación del músculo detrusor a través de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 o β_3 , según la especie) y la contracción del cuello vesical y de la porción proximal de la uretra, por estimulación de

receptores α -adrenérgicos. Además, en el cuerpo de la vejiga existen receptores α -adrenérgicos en pequeña proporción, que contribuyen a mantener el tono del mismo durante el llenado vesical. Este proceso se ve facilitado por el comportamiento de la UUV que favorece el paso de orina por mediación α y β adrenérgica, e impide el reflujo vesicoureteral por activación de receptores α adrenérgicos.

El almacenamiento eficiente y normal de la orina es posible por la distensibilidad y estabilidad vesical, la competencia de las uniones ureterovesicales, la continencia del cuello de la vejiga y por una sensibilidad vesical adecuada.

La *distensibilidad* permite el llenado progresivo de la vejiga según su capacidad con mínimos aumentos de la presión intravesical (ELBADAWI, 1993). El mantenimiento de una presión baja es consecuencia de las propiedades físicas, biomecánicas y contráctiles del detrusor. Las propiedades físicas están determinadas por la disposición geométrica y las interrelaciones de sus elementos musculares, mantenidas en gran parte por su intersticio, especialmente por la red entrecruzada de sus microseptas y macroseptas. El factor biomecánico de la viscoelasticidad comprende dos propiedades: elasticidad y viscosidad (SUSSET y REGNIER, 1988). El colágeno del detrusor es responsable de la elasticidad, la propiedad que permite que un material biológico, al ser deformado por un estrés desaparece. La viscosidad es la propiedad que permite a un material biológico demorar la deformación causada por el estrés, y en gran parte está determinada por las propiedades independientes de la energía del músculo liso del detrusor, incluidos sus elementos contráctiles. La relación entre las células musculares y el intersticio cambia cuando la pared vesical se distiende durante el llenado y, aunque la presión luminal es constante, continuamente aumenta y disminuye la actividad contráctil del detrusor (COOLSAET, 1985). Esta actividad espontánea puede modificarse por las influencias del sistema nervioso central y posiblemente por los mecanismos de modulación intrínseca del detrusor. En la modificación de los impulsos nerviosos pueden intervenir mecanismos de interacción centrales, periféricos, o intrínsecos (simpático-parasimpáticos), incluidos los impulsos neuromoduladores de los péptidos y otros presuntos neurotransmisores, o ambos (ELBADAWI, 1996).

La *estabilidad* salvaguarda de la posible aparición de contracciones involuntarias del detrusor que podrían forzar en último término el escape de la orina durante la fase de llenado y provocar incontinencia. La estabilidad

está mantenida principalmente por la inhibición de los impulsos nerviosos excitadores que llegan a las células musculares del cuerpo del detrusor y por las propiedades intrínsecas que determinan la excitabilidad de estas células. La inhibición de los impulsos neuroexcitadores se obtiene gracias a los mecanismos moduladores de la interacción simpática-parasimpática (ELBADAWI, 1993).

La *competencia de las uniones uréterovesicales* se mantiene por la oclusión de los uréteres al contraerse las vainas periureterales, asociadas a la persistencia de una base del detrusor plana, no infundibuliforme, y de una muscularis uretral contraída que obtura el meato uretral interno y cierra herméticamente el conducto uretral para mantener la continencia de orina. La contracción tónica sostenida del lisoesfínter por la acción excitadora de los receptores α -adrenérgicos parece ser el factor esencial de la función de reservorio de la vejiga (ELBADAWI, 1982). La contracción sostenida de la musculatura lisa de la cápsula prostática, junto con la de la muscularis uretral, lo más probable es que contribuya al mecanismo de la continencia en el varón y ha sido considerada como la razón principal de la retención urinaria aguda así como su mejoría sintomática o su alivio conseguido mediante el bloqueo α -adrenérgico en los pacientes con hiperplasia benigna de próstata (ELBADAWI, 1994).

El soporte y las fijaciones anatómicas extrínsecas, así como los factores intrínsecos estructurales y biomecánicos de la oclusión de la uretra, del cierre hermético, y de la deformabilidad también juegan un papel en el mecanismo de la continencia, especialmente en la mujer (KLUTKE y SIEGEL, 1995).

La *sensibilidad* es un elemento importante en la función de la vejiga como reservorio. En la fase de llenado no se percibe ninguna sensación hasta que el volumen de orina almacenado se acerca a la capacidad de la vejiga, siendo entonces cuando se advierte el deseo de evacuar. Si no existen condiciones favorables en ese momento, la evacuación puede posponerse mediante la retención deliberada de la orina. Esto se consigue inhibiendo los impulsos parasimpáticos excitadores y aumentando los impulsos nerviosos simpáticos que permiten mayor distensión de la vejiga. La actividad funcional del rabdoesfínter generada por la contracción de las miofibrillas de acción rápida juega un papel coadyuvante en el mecanismo de continencia de la orina (ELBADAWI, 1996).

2.1.2. Fase de vaciado o micción

La capacidad de adaptación de la vejiga tiene un límite, a partir del cual la sensación de repleción vesical, que era imperceptible, ahora es molesta y posteriormente dolorosa. Este hecho señalará la inhibición de los mecanismos de adaptación y la vejiga estará preparada para la micción.

La micción normal produce una evacuación completa de la vejiga, para lo que es necesario que el tono del detrusor supere la resistencia uretral a la salida de la orina. Esta circunstancia se genera por estimulación del sistema nervioso parasimpático, que induce la contracción del músculo detrusor a través de receptores muscarínicos predominantemente del subtipo M_3 y favorece la relajación del cuello de la vejiga y de la uretra, a través de un mecanismo NANC que estaría mediado fundamentalmente por el NO.

Durante esta fase, el sistema nervioso parasimpático favorecería el flujo de orina, inhibiendo el tono muscular de la uretra determinado por la noradrenalina, mediante un bloqueo, por conexiones intramurales de tipo axoaxónicas, de la actividad simpática uretral durante la micción y acortando la longitud de la uretra que facilitaría el paso de la orina. Además, el tono de la UUV aumenta de forma significativa, lo que va impedir el reflujo de orina al ureter. Este hecho facilita la máxima salida de orina hacia la uretra, y se debe a la activación de receptores muscarínicos de los subtipos M_1 , M_2 y M_3 .

Conforme la vejiga se llena de orina, los impulsos aferentes vesicales que se transmiten a lo largo de las neuronas mecanorreceptoras desencadenan el reflejo de la micción. Este reflejo produce una contracción de la vejiga junto con una disminución recíproca de la resistencia uretral. Las fibras aferentes vesicales del nervio pélvico establecen sinapsis con las neuronas de la médula sacra. Las neuronas de segundo orden emiten sus prolongaciones rostralmente a la protuberancia. Cuando se estimula la zona dorso-medial de la protuberancia se desencadena una contracción de la vejiga y, simultáneamente, se inhibe el esfínter uretral externo (GRIFFITHS y col., 1990; KRUSE y col., 1990). Una vez que comienza la contracción del detrusor, la descarga aferente generada por la tensión refuerza el reflejo de la micción. Este proceso podría explicar en parte por qué los pacientes con neuropatías sensoriales, como la diabetes, no evacúan completamente la vejiga en algunas ocasiones (CHAI y STEERS, 1996).

Los impulsos aferentes que provienen de la uretra también pueden influir en el reflejo de la micción. La orina que fluye a través del cuello de la vejiga favorece el vaciamiento vesical por un reflejo mediado por las aferencias uretrales. En la incontinencia urinaria de esfuerzo, la orina que entra en la uretra puede activar el reflujo vésicoureteral y desencadenar una contracción involuntaria del detrusor. Este mecanismo podría explicar la asociación relativamente frecuente de la incontinencia urinaria de esfuerzo y la micción imperiosa, debida a contracciones involuntarias del detrusor (GARDY y col., 1991).

La micción se basa en una relación recíproca entre el tono muscular de la vejiga y de su tracto de salida. Aparte de un reflejo de la micción que controla la contracción de la vejiga, hay otros reflejos que promueven el vaciamiento disminuyendo la resistencia del tracto de salida. Las fibras eferentes pudendas del núcleo de Onuf permanecen en estado latente durante la micción (KRUSE y col., 1990). Esto corresponde al silencio electromiográfico de la musculatura de la pelvis y del esfínter uretral externo que se produce durante la micción (GRIFFITHS y col., 1990).

Además de la inhibición neuronal del esfínter uretral externo, la musculatura lisa de la uretra se relaja antes de la evacuación. Los estudios urodinámicos demuestran un descenso de la presión uretral segundos antes de aumentar la presión intravesical (VAN WAALWIJK y col., 1991). Las fibras parasimpáticas del nervio pélvico parecen intervenir en la relajación del tracto de salida de la vejiga, porque los estímulos eléctricos de las raíces del nervio sacro disminuyen la presión uretral incluso cuando hay parálisis de la musculatura estriada uretral externa. Es probable que los impulsos aferentes de la vejiga desencadenen un reflejo uretral mediado por el nervio pélvico. La relajación de la uretra puede producirse gracias a la liberación de NO por los nervios uretrales (PERSSON y col., 1992).

Cuando el vaciamiento de la vejiga se acerca a su término, la contracción expulsiva comienza a desaparecer y se vuelve inminente el cese de la evacuación. Este es un fenómeno generado y controlado en gran parte por el neurojeje. Se obtiene mediante la rápida relajación voluntaria del raddoesfínter asociada a la desaparición de los impulsos parasimpáticos excitadores sobre la muscularis vesicouretral y su sustitución por un cierre de contención del cuello vesical mediado por los impulsos α -adrenérgicos (ELBADAWI, 1988).

2.2. Neurotransmisores en el tracto urinario inferior

2.2.1. Unión uréterovesical

Los uréteres son conductos de funcionalidad autónoma con una musculatura e inervación independientes encargados de transportar el bolo de orina desde los riñones hasta la vejiga urinaria. Este transporte se inicia como consecuencia de señales eléctricas generadas en un marcapasos localizado en la pelvis renal (HANNAPPEL y GOLENHOFEN, 1974) y mantenidas por la liberación local de prostaglandinas, desde la musculatura lisa del uréter proximal y medio (THULESIUS y col., 1986). A nivel del segmento distal ureteral existe una rica inervación adrenérgica, colinérgica y NANC, constituyendo densos plexos neuromusculares, perivasculares y subepiteliales (SCHULMAN, 1985; PRIETO y col., 1994,1997; SMET y col., 1994; HERNÁNDEZ y col., 1995a; ISELIN y col., 1998).

Estudios urodinámicos realizados en la unión uréterovesical, unidad funcional constituida por un componente ureteral (uréter intravesical) y otro vesical (detrusor circundante), muestran dos tipos de ondas de presión denominadas rápidas y lentas. Las ondas rápidas representan la actividad peristáltica ureteral, la cual, favorece el transporte del bolo de orina a través del uréter y su vaciado en la vejiga urinaria, mientras que las ondas lentas, debidas a la influencia del detrusor, impiden el reflujo véscoureteral una vez evacuado el bolo de orina a la vejiga (DIXON y col., 1998). Estudios *in vitro* han mostrado un control adrenérgico (RIVERA y col., 1992a) y colinérgico (RIVERA y col., 1992b) en la actividad de esta unidad funcional.

La estimulación de los receptores α -adrenérgicos origina un incremento en la frecuencia peristáltica, una elevación de la presión basal intraureteral y de la fuerza contráctil y una reducción del volumen del bolo de orina. La activación de receptores β -adrenérgicos provoca una disminución de la frecuencia peristáltica, con disminución de la presión basal intraureteral y fuerza contráctil aboliendo la peristalsis y la formación del bolo de orina (MORITA y col., 1987).

Estudios histoquímicos e inmunocitoquímicos revelan la existencia de una rica red de fibras nerviosas adrenérgicas en el uréter distal con un discurrir típicamente sinuoso formando densos plexos neuromusculares, perivasculares y subepiteliales (ELBADAWI y SCHENK, 1969; PRIETO

y col., 1990, 1993). Se ha descrito, también, una rica densidad de fibras reactivas a la dopamina- β -hidroxilasa y a la tirosina-hidroxilasa en la capa muscular del uréter intravesical humano (DIXON y col., 1998). La inervación adrenérgica es más rica en los trayectos finales del uréter (uréter intravesical) en comparación con las porciones superiores, las cuales, están inervadas por escasos y pequeños troncos nerviosos procedentes del plexo pélvico. Esta inervación adrenérgica desempeña un papel fisiológico en la coordinación del uréter intravesical durante las fases de llenado y vaciado de la vejiga urinaria.

Estudios funcionales *in vitro* en el uréter muestran que la noradrenalina estimula ambos componentes contráctiles (actividad fásica y tono) de la musculatura lisa ureteral. Dicha respuesta es mediada a través de receptores α_1 -adrenérgicos, aunque también receptores α_2 están implicados en el mantenimiento del tono de la pared ureteral. La relajación de la pared ureteral se produce a través de la estimulación de receptores β_1 y β_2 adrenérgicos (HERNÁNDEZ y col., 1992).

Estudios histoquímicos revelan la presencia de una rica inervación de fibras acetilcolinesterasa positivas formando densos plexos neuromusculares, subepiteliales y perivasculares en el uréter intravesical (SCHULMAN, 1985; PRIETO y col., 1994). Estudios *in vivo* han puesto de manifiesto que la acetilcolina origina un incremento de la frecuencia peristáltica y una elevación de la presión basal intraureteral, con una ligera disminución del volumen del bolo y del grado de transporte de la orina (MORITA y col., 1987). Estudios *in vitro* revelan la existencia de una población heterogénea de receptores muscarínicos en el uréter intravesical. Así un 83% de dicha población pertenece al subtipo M_2 , mientras que el 17% restante está formado por una mezcla de receptores M_1 , M_3 y M_4 (HERNÁNDEZ y col., 1995a). No obstante, la acetilcolina provoca la contracción de la musculatura lisa ureteral esencialmente a través de los receptores muscarínicos M_3 , desempeñando los otros tres subtipos muscarínicos presentes un papel funcional menos relevante (HERNÁNDEZ y col., 1993).

La existencia de esta rica inervación en el uréter intravesical permite a esta estructura actuar como esfínter regulando el paso del bolo de orina a través del uréter y el cierre del mismo una vez producida la descarga de orina a la vejiga. Estudios funcionales tanto *in vivo* (MORITA y col., 1987) como *in vitro* (HERNÁNDEZ y col., 1992; RIVERA y col., 1992a) indican que la noradrenalina estimula la peristalsis ureteral intravesical favorecien-

do el transporte de orina en el uréter, al incrementar la actividad fásica y el tono de la musculatura lisa ureteral, mientras que la acetilcolina participa de forma más activa en el cierre ureteral, una vez evacuado el bolo de orina a la vejiga, evitando el reflujo vésicoureteral (RIVERA y col., 1992b; HERNÁNDEZ y col., 1993).

Diversos estudios han demostrado que el NO, la adenosina, el neuropéptido Y (NPY), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y las taquicinas están involucrados en la neurotransmisión NANC del uréter intravesical y de la unión uréterovesical (ANDERSSON, 1993; HERNÁNDEZ y col., 1995b). El NO (HERNÁNDEZ y col., 1997; ISELIN y col., 1997) y el CGRP (MAGGI y GIULIANI, 1991) participan en la neurotransmisión inhibitoria ureteral relajando el músculo liso a través de un mecanismo dependiente del GMPc y del AMPc, respectivamente, mediante la activación de canales de K⁺ sensibles a la glibenclamida. La adenosina, formada a partir de la hidrólisis del ATP, modula la neurotransmisión NANC excitadora ureteral y relaja la musculatura lisa a través de receptores purinérgicos P₁ postsinápticos del subtipo A_{2B} por un mecanismo independiente del NO o de prostaglandinas (HERNÁNDEZ y col., 1999). El NPY potencia la actividad fásica y el tono ureteral inducidos por la noradrenalina, activando receptores Y₂ (PRIETO y col., 1997). También, se ha puesto de manifiesto que las taquicinas, y más concretamente la neurocinina A (NKA), péptidos que coexisten en terminaciones primarias sensibles a la capsaicina, están implicadas en la neurotransmisión excitadora NANC, provocando la contracción del uréter intravesical a través de receptores NK₂ (BUSTAMANTE y col., 2000, 2001).

2.2.2. Vejiga urinaria

El plexo vesical, extensión del plexo pelviano en la superficie lateral de la vejiga urinaria inerva esta estructura. Los nervios de este plexo se ramifican en la adventicia y penetran en ángulo oblicuo en la capa muscular a medida que viajan apicalmente sobre las superficies dorsal y ventral de la vejiga. Se pueden encontrar ganglios macroscópicos y microscópicos a lo largo de los troncos del plexo vesical y sus ramificaciones más profundas. Los haces nerviosos son abundantes en la adventicia y a este nivel se caracterizan por su mayor diámetro. Por ramificación repetida originan nervios progresivamente más pequeños, que se distribuyen a través de la

capa muscular y submucosa de la vejiga. Las ramificaciones nerviosas terminales participan en la formación de un retículo terminal e inervan las células musculares lisas. La mayoría de los autores que han estudiado la inervación de la vejiga coinciden en el curso tortuoso de los nervios de la pared vesical, que parece constituir un mecanismo para asegurar la continuidad de la inervación en un órgano, con gran capacidad de distensión, sometido a grandes variaciones de volumen (MAGGI, 1993).

Mediante estudios histológicos, con técnicas histoquímicas e inmunocitoquímicas, se ha podido observar una inervación colinérgica muy rica y uniforme en toda la vejiga urinaria, mientras que las fibras nerviosas adrenérgicas se concentran, principalmente, en las regiones del cuello y trígono vesicales, si bien no puede descartarse su presencia en el cuerpo de la vejiga. Numerosas fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas pueden encontrarse en los ganglios del sistema urogenital. Muchas de estas son fibras preganglionares colinérgicas de naturaleza simpática o parasimpática y terminan en sinapsis preganglionares. Otras se originan en los ganglios y son simpáticas o parasimpáticas postganglionares. Aún otras fibras intraganglionares establecen sinapsis postganglionares tanto simpáticas como parasimpáticas (PRIETO y col., 1990; RIVERA y col., 1991b).

Son múltiples los estudios funcionales realizados con el fin de aclarar la actividad de los receptores autónomos en la vejiga urinaria. De esta forma, se ha descrito una distribución regional de receptores adrenérgicos (LABADIA y col., 1980). Así, los receptores β -adrenérgicos predominan en el cuerpo de la vejiga provocando su relajación, siendo del subtipo β_2 en la mayoría de los mamíferos, excepto en el gato que son β_1 y en el hombre del tipo β_3 , mientras que en la base de la vejiga predominan los receptores α_1 -adrenérgicos con actividad contráctil. Se ha demostrado la presencia de receptores α_1 -adrenérgicos en el cuerpo, que contribuirían al mantenimiento del tono durante el llenado vesical, y de receptores β_1 -adrenérgicos en el cuello de la vejiga, que tendrían un papel regulador en el paso a la fase de vaciado vesical (RIVERA y col., 1991a; ISHIZUKA y col., 1996). En relación con los receptores colinérgicos muscarínicos, se ha comprobado que presentan una distribución generalizada por toda la vejiga urinaria. Los receptores del cuerpo y cuello vesicales pertenecen fundamentalmente a los subtipos M_2 y M_3 , e intervienen en la contracción vesical (RIVERA y col., 1991b; HARRIS y col., 1995).

Con relación a los nervios no-adrenérgicos no-colinérgicos (NANC),

se ha comprobado que la inervación autónoma de la musculatura lisa vesical es mucho más compleja de lo que podía pensarse. Existen datos suficientes que permiten asegurar la presencia y liberación de otras sustancias activas por los axones, como: serotonina, aminoácidos, GABA, purinas como ATP y neuropéptidos (PRIETO y col., 1989). Estas sustancias pueden ser liberadas como cotransmisores con catecolaminas o acetilcolina. Tienen efectos presinápticos y postsinápticos, actuando bien como neurotransmisores o como neuromoduladores de la transmisión adrenérgica y colinérgica. Las fibras nerviosas NANC explican la presencia de vesículas sinápticas que no presentan las características propias de las terminaciones adrenérgicas o colinérgicas. De hecho, en diferentes especies animales se ha observado que el ATP produce un incremento en la tensión basal del úter, unión ureterovesical y músculo detrusor, y que este aumento es rápidamente suprimido debido a la presencia y actividad de la enzima ATPasa (CHANCELLOR y col., 1992).

En el cuello vesical se ha encontrado una actividad NOS muy superior a la observada en el músculo detrusor. Estos resultados indican que el NO es un mediador de origen nervioso que produce relajación del cuello vesical durante el reflejo miccional (LEONE y col., 1994). Igualmente se ha demostrado que los estrógenos aumentan la actividad NOS en la vejiga urinaria (EHREN y col., 1995). Dado que la inhibición de la actividad NOS produce una hiperactividad vesical y una menor capacidad vesical, es posible que las alteraciones en la formación de NO a partir de la L-arginina estén involucradas en los mecanismos fisiopatológicos que conducen a diferentes alteraciones miccionales (PERSSON y col., 1992). En las mujeres menopáusicas, existe un marcado aumento de las alteraciones miccionales, tales como incontinencia urinaria y síntomas irritativos, de manera que el tratamiento estrogénico reduce de manera significativa la prevalencia de alteraciones miccionales en las mujeres mayores.

La cistitis intersticial es una enfermedad crónica, dolorosa y severamente debilitante de la vejiga urinaria que afecta fundamentalmente a mujeres (METTIS, 2001). En la terapia farmacológica de esta enfermedad se incluyen antihistamínicos ya que se ha demostrado que los pacientes que sufren este síndrome presentan un mayor número de mastocitos vesicales (EL-MANSOURY y col., 1994). La liberación de histamina se traduce en un efecto contráctil del músculo detrusor y la fase de la vejiga urinaria mediado por receptores H_1 (BENEDITO y col., 1987). La respuesta de la unión uréterovesical, aun siendo de la misma naturaleza contráctil y estan-

do implicados idéntico tipo de receptores, presenta parcial e indirectamente una acción a través de la estimulación de nervios colinérgicos intramurales (BENEDITO y col., 1991).

2.2.3. Uretra

Mientras que los mecanismos reguladores que determinan la funcionalidad de la vejiga urinaria están desde hace tiempo suficientemente aclarados, los mecanismos reguladores de la uretra han estado bastante confusos, habiendo sido muy discutida la regulación de algunos de los componentes funcionales de esta estructura. Por el contrario, la alteración de estos componentes motiva un alto número de trastornos miccionales, circunstancia que se ve incrementada en la especie humana por su posición bípeda.

Tradicionalmente se ha aceptado que el esfínter estriado de la uretra recibe su inervación somática a través del nervio pudendo interno, un nervio periférico de situación extrapélvica en todo su recorrido. Sin embargo, en 1953 GIL VERNET afirmó que el esfínter estriado estaba inervado por el plexo pélvico (sistema autónomo) y no por el nervio pudendo interno (sistema somático). Aunque la inervación exacta del esfínter estriado de la uretra es un tema controvertido, diversos estudios anatómicos, inmunohistoquímicos y electrofisiológicos han demostrado que éste recibe una doble inervación: autónoma y somática (ELBADAWI y ATA, 1985; KAKIZAKI y col., 1994). La inervación autónoma procede del plexo pélvico y contiene elementos simpáticos y parasimpáticos (GOSLING, 1979). La inervación somática, con su componente sensitivo y motor, procede de los segmentos medulares S₂ a S₄, pero no existe unanimidad de opinión respecto a la vía nerviosa que sigue para llegar hasta el esfínter estriado de la uretra (VODUSEK y LIGHT, 1983).

A pesar de estas discrepancias sobre la verdadera inervación del esfínter estriado de la uretra que se han suscitado durante más de medio siglo, cada vez se dispone de un mayor número de evidencias clínicas y experimentales que apoyan la existencia de una porción intrapélvica del pudendo, que se une al plexo pélvico y a través de éste, el esfínter estriado en el varón recibe su inervación autónoma y somática (HOLLABAUGH y col., 1997; ARANGO-TORO y DOMENECH-MATEU, 2000). En la mujer, la inervación de la uretra, del esfínter y del músculo elevador del ano

también procede del plexo pélvico y es independiente del nervio pudiendo interno (BORIRAKCHANYAVAT y col., 1997).

Desde un punto de vista funcional, la región proximal de la uretra, integrada exclusivamente por fibras musculares lisas, debe garantizar la continencia urinaria y permitir el paso de orina, con la menor resistencia posible, durante la micción. Ambas funciones se encuentran reguladas por el sistema nervioso autónomo a través de impulsos tanto excitadores como inhibidores.

A pesar de que existe bastante acuerdo en cuanto a la inervación simpática de la uretra en los animales (ELBADAWI y SCHENK, 1966; OWMAN y col., 1971; GARCÍA SACRISTÁN y col., 1981, 1985; GROAT y YOSHIMURA, 2001), los estudios en la uretra humana ofrecen resultados que difieren bastante del resto de especies estudiadas. Las investigaciones histoquímicas demuestran un aporte escaso de fibras adrenérgicas en la musculatura de la uretra humana (EK y col., 1977). Solamente la parte preprostática de la uretra en el varón posee una rica inervación adrenérgica (GOSLING, 1979).

La densidad de las terminales adrenérgicas presenta variaciones regionales, siendo mayor en la parte proximal del órgano. En el cobaya hembra se ha observado la presencia de un denso plexo nervioso localizado a 4-6 mm del meato interno (ULMSTEN y col., 1977), lo cual sugiere que esta región puede actuar como "esfínter interno". En el gato se ha observado la distribución de un mayor número de terminales adrenérgicas en la capa muscular circular que en la longitudinal (SUNDIN y DAHLSTRÖM, 1973) favoreciendo aún más el concepto de la función esfintérica de la uretra, al menos en estas especies. En el caballo, se han observado fibras inmunorreactivas para la tiroxina hidroxilasa (TH), enzima que cataliza el primer paso en la biosíntesis de las catecolaminas. Identificándose también un componente nervioso muy importante asociado al estrato vascular de la submucosa ureteral de los équidos. Así como, fibras inmunorreactivas de pequeño calibre que se distribuyen ampliamente por la adventicia vascular (PRIETO, 1988), resultados que coinciden con los obtenidos tanto en la uretra humana como en la de otros animales domésticos (EK, 1978).

La contracción del músculo liso uretral es debida fundamentalmente a la liberación de noradrenalina de las terminaciones adrenérgicas y su

actuación, principalmente, a través de receptores α_1 -adrenérgicos postsinápticos (GARCÍA SACRISTÁN y col., 1986; GARCÍA PASCUAL y col., 1991e), sin descartar la posible participación de un componente NANC. Con un requerimiento de calcio, que penetra en el axoplasma a través de canales de Ca^{2+} diferentes a los localizados en las membranas postsinápticas. Se ha observado en la uretra de la mujer que la inervación simpática mantiene un tono uretral que estaría mediado por receptores α_1 (TAKI y col., 1999), contracción causada por activación de receptores adrenérgicos α_{1A} (ALBERTS y col., 1999).

Los receptores α_1 -adrenérgicos se localizan predominantemente en el músculo liso de la uretra, con una importante acción contráctil que facilita la continencia. Por el contrario, los receptores α_2 -adrenérgicos se encuentran en la submucosa uretral y participan en la regulación del flujo sanguíneo (MONNERON y col., 2000).

Cuando la tensión muscular de la uretra se incrementa, lo cual puede simular una situación fisiológica de continencia, la estimulación eléctrica transmural provoca una relajación del músculo uretral que estaría mediada por el NO (GARCÍA PASCUAL y col., 1991a). La relajación NANC de la uretra actúa probablemente a través de una hiperpolarización de la membrana y un bloqueo del influjo de Ca^{2+} en la célula, originando una reducción en la concentración de Ca^{2+} citoplasmático, sin descartar la participación de otros mecanismos de eliminación o de acumulación de calcio en los depósitos intracelulares (GARCÍA PASCUAL y col., 1991b,c). Esta regulación uretral generada por nervios nitrérgicos es reducida e incrementada por estimulación presináptica de receptores adrenérgicos α_1 y α_2 respectivamente (SESHITA y col., 2000).

Además, el sistema nervioso parasimpático favorece el flujo de orina, inhibiendo el tono muscular de la uretra, determinado por la noradrenalina, mediante un bloqueo de la actividad simpática uretral durante la micción, y acortando la longitud de la uretra que facilita el paso de la orina (MATTIASSON y col., 1984).

2.2.4. *Próstata*

Los problemas de conteección y evacuación pueden coexistir en el mismo individuo y causar síntomas parecidos de las vías urinarias inferior-

res. La causa más frecuente de estos síntomas en los varones de mediana o avanzada edad es la hiperplasia benigna de próstata (HBP) que, al englobar y comprimir la luz uretral, produce dificultades u obstrucción del flujo urinario.

Histológicamente, del 50 al 80 % del volumen de la próstata está formado por estroma fibromuscular, y el resto es tejido glandular. La zona de transición, responsable de la HBP, al final de la pubertad constituye de un 10% a un 15% de la próstata, pero su volumen aumenta a partir de los 40 años. A pesar de esto, la hipertrofia de la próstata no siempre se acompaña de síntomas, porque a veces crece hacia afuera y esto altera poco el flujo de orina. Otras veces, los varones con signos histológicos precoces de hiperplasia prostática sufren trastornos importantes de la micción. En estas circunstancias, las causas de la obstrucción pueden ser el aumento del tono de la musculatura lisa de la próstata y la mayor tensión que soporta la glándula por estar encerrada en una cápsula inextensible.

Como consecuencia de la obstrucción, las células musculares lisas del detrusor se hipertrofian y generan más presión para lograr la evacuación de la vejiga; ese aumento de la masa muscular hace que la vejiga pierda elasticidad/distensibilidad y sufra una reducción de su capacidad. Al empeorar la obstrucción aparece una infiltración de la matriz extracelular en los haces de músculo liso de la pared vesical, lo que genera una vejiga hipotónica o acontractil (ZIMMERN y McCONNELL, 2002).

Las neuronas postganglionares que inervan la próstata proceden de fibras originadas en los nervios hipogástricos que median, bajo control simpático, en la contracción del músculo prostático y en su secreción. La acción excitadora de la próstata es mayoritariamente noradrenérgica, aunque posiblemente tanto el NPY como la encefalina puedan estar presentes en las neuronas postganglionares simpáticas. También existe la posibilidad de que neuronas excitadoras colinérgicas, que secretarían acetilcolina (ACh) e incluso el péptido intestinal vasoactivo (VIP) pudieran mediar en la actividad contráctil de la musculatura prostática, aunque en una pequeña proporción. Se ha postulado también que existen en la próstata neuronas postganglionares simpáticas colinérgicas con función secretora, en donde se liberaría ACh e incluso VIP. Los vasos sanguíneos de la próstata estarían inervados por neuronas adrenérgicas (DAIL, 1993).

Al ser la próstata una glándula de secreción externa no sólo con un

importante papel en la fertilización, si no porque es asiento de diversas patologías como la HBP, cáncer, prostatitis, prostatosis, etc., en los últimos años la innervación de la próstata por el SNA ha sido evaluada mediante técnicas histológicas, fisiológicas, farmacológicas y de marcaje de los receptores con radioligandos. También se han utilizado técnicas autorradiográficas de estos receptores marcados con objeto de delimitar su localización. Gracias a esto se ha demostrado una innervación autónoma que ha evidenciado la presencia de fibras y receptores adrenérgicos, colinérgicos y no-adrenérgicos no-colinérgicos (NANC).

Mediante modelos experimentales *in vivo* se han registrado en el perro, ya que la próstata de esta especie es semejante a la del hombre tanto en su forma como en su función, las contracciones autónomas prostáticas (WATANABE y col.,1988), observándose dos tipos de contracciones: contracciones fuertes y espaciadas entre 10 y 15 minutos que se acompañaban de liberación de fluido prostático, y contracciones débiles con una frecuencia de 1 a 3 minutos sin secreción fluida. Las contracciones fuertes se producían cuando se estimulaba el nervio hipogástrico, mientras que las contracciones débiles se generaban por estimulación del nervio pélvico, pero los dos tipos de contracciones permanecían después de lesionar los nervios correspondientes.

Por lo tanto, existe alguna evidencia de que las contracciones periódicas del músculo liso de la próstata se pueden producir independientemente de los nervios extrínsecos. AVNER y SJOSTRAND (1982) han sugerido que el músculo prostático es del tipo unitario, sin embargo algunas características del músculo liso de tipo unitario no han sido encontradas en el músculo prostático, por ejemplo, hay ausencia de nexos de unión y existe poca evidencia de actividad electrotónica (SEKI y SUZUKI, 1989). Sin embargo es posible que las contracciones espontáneas sean importantes en los vaciamientos periódicos de los acini y de los ductos en la secreción prostática (WATANABE y col. 1988).

RAZ y col. (1973) observaron que la próstata de la rata se contraía en presencia de noradrenalina. Posteriormente CAINE y col. (1975) demostraron que también la próstata y la cápsula prostática humana se contraían en presencia de noradrenalina. HEDLUND y col. (1985) comprobaron que la contracción de la próstata humana se inhibía por la adición del antagonista α_1 específico, prazosin, no sucediendo así cuando se añadía el antagonista α_2 , rauwolscina, observando también estos resultados en próstatas

de pacientes con HBP. Esto sugiere que las propiedades contráctiles de la próstata humana están mediadas principalmente por los receptores α_1 -adrenérgicos (LEPOR y col., 1993).

Los receptores α_1 -adrenérgicos se localizan mayoritariamente en el estroma prostático, y por otra parte los receptores α_2 -adrenérgicos se encuentran en el músculo liso de los elementos vasculares de la próstata (JARDIN y col., 1991) y en los acinis glandulares (CHAPPLE y col., 1994).

La proporción de receptores β -adrenérgicos en la próstata es menor que la de los receptores α -adrenérgicos. Los receptores β controlan la cúpula y el cuerpo de la próstata en individuos sanos estando implicados en la relajación del área innervada y esta acción estaría mediada por receptores β_2 (GARCÍA SACRISTÁN y col., 1984).

El músculo liso de la próstata, vesículas seminales y conducto deferente presenta un patrón de innervación similar y la estimulación de los nervios simpáticos provoca la contracción del músculo liso de la pared del tracto genital dando lugar a la emisión de semen. Paralelamente, esta estimulación simpática causa el cierre esfintérico de la región del cuello vesical y uretra preprostática. Por todo ello, esta rica innervación α -adrenérgica en estas estructuras permitiría el cierre esfintérico de esta región durante la eyaculación, evitando el flujo retrógrado del semen a la vejiga (GOSLING y col., 1977).

Ya que en el músculo detrusor de la vejiga urinaria se localiza una baja densidad de receptores α_1 -adrenérgicos mientras que en el cuello vesical y la próstata existe una alta densidad de los mismos, el bloqueo selectivo de los receptores α_1 -adrenérgicos condicionará una relajación del músculo liso prostático, disminuyendo el componente dinámico de la obstrucción y favoreciendo la evacuación vesical por los siguientes mecanismos: disminución de la resistencia al vaciado de la vejiga sin perjudicar su contracción, y disminución del tono muscular de la próstata.

Asimismo el bloqueo α_1 selectivo suele tener un efecto beneficioso sobre la vejiga debido a la inhibición de la hiperactividad del detrusor en la vejiga neurogénica y al aumento de la estabilidad de este órgano (JARDIN y col., 1991).

Estudios realizados mediante técnicas de farmacología molecular han identificado recientemente tres subtipos de receptores adrenérgicos α_i (α_{iA} , α_{iB} , α_{iD}), habiéndose comprobado que la tensión del músculo liso de la próstata humana está mediada por el subtipo α_{iA} . Estudios autorradiográficos han observado que el receptor adrenérgico α_{iA} está localizado en el estroma prostático y en términos numéricos los adrenoceptores α_{iA} clonados representan aproximadamente el 70 % de los sitios de los receptores adrenérgicos prostáticos humanos (PRICE y col., 1993; SCHWINN, 2000).

Por lo tanto, sobre la base de la evidencia disponible actualmente se cree que los receptores adrenérgicos α_{iA} son los principales mediadores de la contracción del músculo liso prostático y le confirma como el receptor para un eficaz bloqueo selectivo adrenérgico. Así, existe la posibilidad de que usando un antagonista selectivo α_i adrenérgico para reducir los efectos secundarios vasculares y del sistema nervioso central se pueda producir la máxima relajación muscular prostática.

Varios estudios realizados mediante el marcaje de receptores con radioligandos han revelado en la próstata la presencia de receptores colinérgicos muscarínicos (JAMES y col., 1989), habiendo localizado estos receptores en los componentes del epitelio glandular prostático, pero sin ninguna participación en la actividad contráctil de la próstata (RUGGIERI y col., 1995). Sin embargo, la estimulación de los nervios pélvicos parasimpáticos provoca contracción prostática (WATANABE y col., 1988) y la administración de carbacol genera un efecto contráctil en tiras de próstata precontraídas con noradrenalina (HEDLUND y col., 1983). Igualmente la acetilcolina incrementa el tono en la próstata de rata (RAZ y col., 1973), en la cápsula prostática humana (CAINE y col., 1975) y en las células musculares lisas de próstatas humanas se han cuantificado receptores colinérgicos muscarínicos (YAZAWA y col., 1994).

También se ha observado que la contracción de segmentos de músculo liso de próstata del perro y del adenoma prostático humano está generada por la estimulación de fibras parasimpáticas, y que este efecto colinérgico está mediado por receptores de tipo muscarínico, no interviniendo la innervación adrenérgica, ni los receptores nicotínicos. En el perro también se ha observado que tanto la cápsula como la zona central de la próstata presentan actividad espontánea, cursando el 83 % de las preparaciones de la cápsula con actividad espontánea, mientras que las preparaciones de la zona central sólo la desarrollaron el 38 % (FERNÁNDEZ y col., 1998). Además, sólo las porciones de la cápsula prostática respondieron a la esti-

mulación con acetilcolina o carbacol. Estos resultados sugieren la existencia de una distribución regional de receptores colinérgicos muscarínicos en la próstata del perro, exclusivamente en la cápsula, cuya contracción es regulada por la inervación colinérgica mediante un receptor muscarínico del tipo M_2 , lo que confirma los estudios realizados por YAZAWA y col. (1994) en cultivos de células de músculo liso de próstata humana.

BURNETT y col. (1995) mediante técnicas bioquímicas e inmunohistoquímicas han caracterizado la NOS, enzima que cataliza la formación de NO, en dos regiones de la próstata humana. La evidencia de la NOS implicaría al NO en la inervación anatómica y en la fisiología de la próstata humana, siendo posible que el NO participara en la modulación del tono muscular liso y en las funciones secretoras en la próstata. TAKEDA y col. (1995) han observado en próstatas humanas y de perro que el NO causa relajación del músculo liso prostático.

El papel que desempeña la inervación peptidérgica en la próstata está aún menos explorado. LANGENSTROER y col. (1993) han observado que la endotelina, péptido que produce respuestas contráctiles en diversos tipos de músculos lisos vasculares y no vasculares, genera en la musculatura lisa de la próstata humana una potente acción constrictora, no estando mediada esta acción por vía de los receptores α_1 adrenérgicos, ni por los canales de calcio sensibles a dihidropiridinas dependientes, ni a través de la síntesis de las prostaglandinas. Igualmente, segmentos de adenoma prostático humano se contrajeron con la vasopresina humana (arginina vasopresina, AVP), indicando que en la contracción del músculo liso del adenoma prostático humano participan las fibras peptidérgicas (AVP) junto con las adrenérgicas y las colinérgicas (GARCÍA SACRISTÁN y col., 1996).

2.3. Incontinencia urinaria: fisiopatología y control farmacológico

La incontinencia urinaria, según la Sociedad Internacional de Continencia, se define como *"la pérdida involuntaria de orina que condiciona un problema higiénico y/o social y que se puede demostrar objetivamente"*.

La pérdida de la continencia, es decir, la incontinencia urinaria, se interpreta como un síntoma de una disfunción, bien del tracto urinario inferior o de algún otro sistema externo al tracto urinario. Los mecanismos y

los procesos patológicos implicados en la pérdida de la continencia son diversos en función del tipo clínico de incontinencia.

Los distintos tipos de incontinencia urinaria se pueden agrupar en diferentes entidades, según sus características clínicas y el grupo de población al que pertenecen (VELA, 1995; ZIMMERN y McCONNELL, 2002):

- *Incontinencia urinaria de esfuerzo*. Se caracteriza por la pérdida de orina con aumentos de presión intraabdominal (por ejemplo con la tos, los estornudos, los deportes, la actividad sexual y la risa). Supone probablemente la forma más común de incontinencia en las mujeres mayores, estimándose que la padecen más de un millón de mujeres en España. Desde un punto de vista etiológico, casi siempre es debida a una alteración de las estructuras que rodean la base vesical y la uretra, así como una hipermovilidad del cuello vesical y uretra proximal, que descienden por debajo del pubis. La uretra de la mujer es corta y está situada entre la vejiga y los genitales externos. Con el embarazo y los años las estructuras del suelo pélvico pierden su tensión propia y se produce una caída de los órganos que soporta como son la vejiga y la uretra, al disminuir el tono de la musculatura perineal, altera sus estructuras y mecanismos que siguen siendo efectivos para mantener la continencia en reposo, pero no lo son cuando hay que realizar un esfuerzo. Al descender la uretra, con el incremento de la presión abdominal producida por los esfuerzos, las mujeres pueden presentar prolapsos de uretra, vejiga, útero y recto.

En el anciano varón este tipo de incontinencia es rara, y suele estar asociada a diferentes tipos de cirugía pélvica como es la cirugía prostática.

- *Incontinencia urinaria de urgencia*. Es la forma más común de incontinencia en pacientes mayores de 75 años, sobre todo en el sexo masculino y se define como “la pérdida involuntaria de orina asociada a una necesidad imperiosa de orinar”, es decir, el paciente generalmente tiene consciencia previa y sabe que va a tener una pérdida de orina. En la mayoría de los casos este tipo de incontinencia se asocia a la presencia de contracciones involuntarias del detrusor. Las etiologías más frecuentes en la incontinencia de urgencia en el anciano son:

- a) Defectos en el control por el sistema nervioso central: enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad de Parkinson, tumores, hidrocefalia, etc.

- b) Obstrucción del tracto urinario inferior: tanto en el sexo masculino (hiperplasia prostática, estenosis uretral), como en el femenino (prolapso genital, estenosis uretral).
- c) Patología orgánica vesical: infección, inflamación, litiasis, tumor.
- d) Forma idiopática: incluye todas aquellas incontinencias de urgencia en las que no se puede demostrar mecanismo etiológico.

- *Incontinencia urinaria por rebosamiento*. Se define como la pérdida involuntaria de orina asociada a una vejiga que se encuentra distendida por obstrucción o imposibilidad de vaciado. La pérdida de orina se produce gota a gota o a chorro fino, sin fuerza y de forma breve, por repleción de la vejiga al vencer la presión intravesical a la uretral, debido al volumen creciente de llenado, que finalmente sobrepasa la presión de la uretra, pasando a ser negativa la presión uretral de cierre.

Causas orgánicas de este tipo de incontinencia son los tumores prostáticos o la HBP, que cierran la uretra por compresión impidiendo el paso de orina y distendiéndose la vejiga para acomodarse a esa situación. Por otro lado, las causas neurológicas más frecuentes de este tipo de incontinencia son: lesiones medulares bajas, esclerosis múltiples, y lesiones secundarias a intervenciones quirúrgicas en las que se afecte el nervio pélvico.

- *Incontinencia urinaria de causa psicógena*. La existencia de inestabilidad vesical (contracción involuntaria del detrusor) de causa psicógena es relativamente frecuente. Se presenta tanto en hombres como en mujeres, siendo en estas últimas más frecuente en la edad madura, e igualándose la incidencia en ambos sexos por encima de los 75 años.

Se pueden distinguir tres mecanismos psicógenos: *sensorial*, cuando la contracción involuntaria del detrusor está desencadenada por estímulos externos que activan los sentidos (tacto: frío, agua..., vista: agua..., oído: ruido del grifo...), es decir, en este caso el córtex percibe el reflejo miccional y ante el estímulo provocado da la orden de la micción; *emocional*, en la que el individuo ante emociones fuertes y súbitas como la angustia, el miedo, o el placer activa el reflejo miccional desde el sistema límbico; y *genuino*, mecanismo relacionado con fobias y manías personales y muy generalizadas, desencadenadas por situaciones embarazosas inconsciente-

mente asociadas con el deseo miccional, como por ejemplo, poner la llave en la cerradura de la puerta para entrar en casa.

- *Incontinencia urinaria de causa neurológica.* En todo paciente con una lesión neurológica, bien sea por causa congénita, traumática o enfermedad adquirida, se va a producir una alteración de la dinámica miccional que, clínicamente, se traducirá en incontinencia y/o retención urinaria.

Durante muchos años se ha asociado el concepto de vejiga neurógena al de lesión medular, hecho que ha constituido un importante equívoco en cuanto a la incidencia de vejiga neurogénica en la población afectada de daño neurológico. En la actualidad, recibe el nombre de vejiga neurógena toda alteración de la dinámica miccional cuyo origen está en el sistema nervioso, a cualquier nivel, excluyendo las causas psicógenas.

Las alteraciones neurológicas que más frecuentemente aparecen y pueden cursar con anomalías véscico-esfínterianas son: accidentes vasculocerebrales, enfermedad de Parkinson, lesiones medulares, esclerosis múltiple y mielomeningocele.

- *Enuresis.* Una de las causas más frecuentes de pérdida involuntaria de orina es la enuresis, cuyo uso se ha generalizado para definir la incontinencia nocturna durante el sueño. La enuresis es muy frecuente en los niños y menos en los adultos, dándose más en las niñas que en los niños, en proporción de 3 a 2 hasta los siete años, para igualarse posteriormente. Los factores causantes de enuresis van a ser múltiples, y entre ellos cabe señalar: el factor hereditario, la inmadurez cerebral, la ansiedad, la profundidad del sueño, alteraciones psicológicas, alteraciones funcionales, o patología orgánica.

Finalmente, en lo que a tipos de incontinencia urinaria se refiere, hay que señalar que la población anciana, por sus características fisiológicas, constituyen un grupo "especial", de forma que en el anciano, desde el punto de vista etiológico, se pueden diferenciar varios mecanismos como causantes de la incontinencia:

1. *Obstrucción en el tracto urinario de salida:* es más frecuente en el sexo masculino y suele asociarse a HBP, carcinoma de próstata o estenosis uretral. En la mujer la obstrucción puede localizarse tanto a nivel de cuello vesical como de uretra distal, en relación, muy frecuente, con el hipostrogenismo.

2. *Detrusor acontractil (arreflexia vesical)*: hay una ausencia de contracción del detrusor. Factores conocidos que pueden alterar la contractilidad son la inmovilidad, el estreñimiento, la impactación fecal y ciertos fármacos (anticolinérgicos, calcioantagonistas, psicofármacos, analgésicos, narcóticos, diuréticos).
3. *Hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada*: con frecuencia en el anciano incapacitado se asocian contracciones involuntarias del detrusor con alteración contráctil, lo que condiciona un abundante residuo postmiccional.

El fin primordial de todo tratamiento de incontinencia es restablecer la micción completa, espontánea y voluntaria con intervalos secos entre micciones socialmente aceptables. En el tratamiento de la incontinencia urinaria se pueden utilizar tratamiento farmacológico, estimulación eléctrica, cirugía o neuromodulación dependiendo de cada caso. Los objetivos farmacológicos, según los principios fisiopatológicos existentes, deben orientarse a:

- a) *Facilitar el mecanismo de contención en aquellos casos en los que la incontinencia esté generada por deficiencias esfinterianas.*

Los agonistas α -adrenérgicos, especialmente la **efedrina** (30-60 mg/24 h) y la **norefedrina** (15-30 mg/8 h), así como **fenilpropanolamina** (50 mg/12 h) y **midoprina** (2.5-5 mg/8 h) permiten potenciar los efectos de los elementos de contención. También se utilizan **imipramina** (25 mg/8 h), un antidepresor con acción inhibitoria de la recaptación de noradrenalina, y **estradiol** (2 mg/24 h). Las hormonas esteroides modifican las respuestas adrenérgicas a través de una variación en el número de receptores (GARCÍA PASCUAL y col., 1991d), el tratamiento con estrógenos incrementa el efecto contráctil a la estimulación α -adrenérgica (LARSSON y col., 1984), lo que facilita la continencia urinaria, especialmente en la mujer postmenopausica.

El tratamiento con **desmopresina**, un análogo de la hormona anti-diurética, parece ser beneficioso en los casos de enuresis al disminuir la producción de orina (SULLIVAN y ABRAMS, 1999).

- b) *Incrementar el mecanismo de relajación vesical, especialmente en los casos de hiperactividad vesical.*

El tratamiento farmacológico se puede establecer por diferentes alternativas, siendo la oferta terapéutica muy variada. Así, el uso de antimuscarínicos, antagonistas del calcio, agonistas de los canales de potasio, adrenolíticos, agonistas β -adrenérgicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, etc., han sido utilizados con una gran variedad de resultados.

En la actualidad, la **oxibutinina** (5-15 mg/24 h), un antagonista de los receptores muscarínicos con cierto efecto relajante directo inespecífico sobre el músculo liso, debido fundamentalmente a su actividad antiespasmódica, es, seguramente, el fármaco de mayor consumo mundial en el tratamiento de la hiperactividad vesical (ROVNER y WEIN, 2000).

También son utilizados, la **tolterodina** (2 mg/12 h), un antagonista de los receptores muscarínicos con efectos selectivos sobre el músculo vesical. Ensayos clínicos han confirmado una eficacia de este fármaco similar a la oxibutinina en pacientes con hiperactividad vesical (VAN KERREBROEK y col., 1997; ROVNER y WEIN, 2000). La **duloxetina** es un fármaco con acciones centrales más que periféricas, que representa una nueva estrategia en el tratamiento de la incontinencia urinaria neurológica. Su asociación con capsaicina o resiniferatoxina permite establecer una medicación intravesical de importante utilidad, ya que sus efectos pueden prolongarse durante meses (ZINNER y col., 1998). El antagonismo de los receptores NK para impedir el efecto de las taquicininas liberadas por las terminaciones nerviosas sensoriales puede ser considerado como un modo interesante y novedoso de tratar este tipo de disfunciones (ANDERSSON, 1997).

La **propiverina**, ha sido estudiada en 4390 pacientes con vejiga hiperactiva en un ensayo de diez años de duración (MADERSBACHER y MURTZ, 2001). Este compuesto, con efectos neurotrópicos y musculotrópicos, es mejor tolerado que la oxibutinina y es uno de los pocos fármacos recomendados para el tratamiento del detrusor hiperactivo por el Comité de Farmacoterapia del primer Congreso Internacional de Incontinencia.

TRUSS y col. (2001) han demostrado la presencia de cinco isoenzimas en la vejiga urinaria y sugieren que la vía del AMPc y la fosfodiesterasa estimulada por calcio/calmodulina (PDE1) son importantes desde un punto de vista funcional. La **vinpocetina**, un inhibidor de la PDE1, puede ser una buena alternativa en el tratamiento de la incontinencia de urgencia

y posiblemente en la cistitis intersticial en pacientes que no respondían a una terapia clásica anticolinérgica.

- c) *Potenciar el vaciamiento vesical en los casos de incontinencia por rebosamiento, facilitando la contracción del músculo detrusor y la relajación de la base de la vejiga, uretra y próstata.*

La acción terapéutica puede orientarse en un doble sentido. Por un lado, estimulando la contracción vesical y por otro facilitando la relajación del tono uretral y prostático. En el primer caso todos los fármacos que faciliten la actividad parasimpática, bien por acción directa (parasimpaticomiméticos) o por inhibición de la acetilcolinesterasa, van ha contribuir en la contracción vesical. Si la contracción de la uretra proximal y de la próstata, como se ha expuesto anteriormente, es mediada por control simpático a través de receptores α -adrenérgicos, los bloqueantes α -adrenérgicos permiten disminuir el tono uretral y prostático, y facilitar, así, el vaciamiento vesical.

Agonistas muscarínicos como **carbacol** (2-4 mg/8 h) y **betanecol** (10-20 mg/6 h) aunque fueron los primeros parasimpaticomiméticos que se utilizaron para facilitar el vaciamiento vesical han perdido protagonismo ya que no han satisfecho las esperanzas puestas en ellos, especialmente en el caso concreto de las vejigas arrefléxicas (ANDERSSON, 1988). En las atonías vesicales postoperatorias o en circunstancias agudas pueden ser extremadamente útiles (VELA NAVARRETE, 1995).

En cuanto a la relajación de la uretra y de la próstata se han utilizado tanto bloqueantes α -adrenérgicos como inhibidores polisinápticos. La **fenoxibenzamina** (5-10 mg/8 h) bloquea los receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos con caracter irreversible en el músculo liso de la próstata, base de la vejiga y uretra, disminuyendo tanto los síntomas obstructivos como la necesidad de orinar por la noche (CAINE y col., 1981). Otros antagonistas más selectivos como los bloqueantes α_1 -adrenérgicos **alfuzosina** (2.5 mg/8 h), **indoramina** (20 mg/12 h), **prazosina** (0.5-2 mg/12 h), **terazosina** (1-10 mg/24 h), **nicergolina** (30 mg/24 h), **doxazosina** (4 mg/24 h) y **tamsulosina** (0.4 mg/24 h) están siendo más frecuentemente utilizados (ANDERSSON, 1988; MICHEL y col., 2000). La tamsulosina es un bloqueante α -adrenérgico selectivo del subtipo α_{1A} , por su selectividad para este tipo de receptor α es una opción terapéutica importante para mejorar los síntomas funcionales de la HBP y ejercer efectos mínimos sobre la presión arterial (CHAPPLE y col., 1996; HARADA y FUJIMURA, 2000).

3. Neurotransmisión química en la función y disfunción eréctil

El campo de la sexualidad ocupa un lugar aparte en el estudio de las conductas y de sus mecanismos. La importancia de este tema tabú, al que durante mucho tiempo se le había hecho caso omiso tanto en la enseñanza como en la investigación, excede de una manera evidente la mera finalidad biológica. El vínculo sexual, considerado en su conjunto, interesa tanto a los sociólogos, a los legisladores, a los moralistas y a los filósofos, como a los cultivadores de las ciencias biomédicas. En este campo en el que, aún más que en otros, todo contribuye a dificultar el estudio, han sido muy limitados los conocimientos científicos que se poseen en lo que hace referencia a la especie humana.

La disfunción eréctil (D.E.) es una condición definida por "*la incapacidad de obtener y mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria*" (Institutos Nacionales de Salud, NIH-USA, 1993). Se estima, que la D.E. la padecen cerca de 152 millones de varones en todo el mundo, mientras que las perspectivas para el año 2025 sugieren una prevalencia de aproximadamente 322 millones. La D.E. está asociada con efectos adversos en la calidad de vida y, en particular, con el bienestar personal y las interrelaciones familiares y sociales, y además, estudios recientes indican que durante mucho tiempo se ha subestimado la contribución de la D.E. a otras afecciones crónicas de la salud como la depresión (MORELAND y col., 2001).

Hasta hace algunos años, D.E. se consideraba de génesis psicológica en más del 80 % de los casos. Nuevos test diagnósticos indicaron la existencia de causas orgánicas responsables de la D.E.. Estos nuevos métodos diagnósticos han puesto de manifiesto que la mayoría de los pacientes con D.E. presentan un origen inicialmente orgánico y que posteriormente se ha sumado un componente psico-afectivo y un sentimiento de miedo al fracaso que potencian y agravan la disfunción.

La D.E. es una enfermedad edad-dependiente. FELDMAN y col. (1994) han realizado un estudio epidemiológico (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) en 1290 varones entre 40 y 70 años, demostrando que la prevalencia de impotencia de cualquier grado era del 50%. El Grupo de Andrología de la Asociación Española de Urología ha comprobado, en un estudio realizado con 2500 sujetos, que el 19% de los varones entre 25 y 70 años presentan algún grado de D.E., es decir casi dos millones de españoles están afectados por esta patología.

La mayoría de los casos de D.E. están asociados con factores de riesgo vascular tales como: diabetes, hipertensión, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc.. Estos factores provocan un daño sobre el endotelio vascular, dificultando la relajación de los vasos sanguíneos, afectando la funcionalidad de las trabéculas sinuosoidales y produciendo un fracaso del mecanismo córporo-veno-oclusivo peneano (AZADZOI y GOLDS-TEIN, 1987). Igualmente, alteraciones de la hemodinámica arterial de la erección han sido demostradas en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, bypass aortocavernoso, accidentes cerebro-vasculares, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial (FELDMAN y col., 1994). También, ciertos tóxicos como el tabaco (JUNEMAN y col., 1987), el alcohol y las drogas (WEIN y VAN ARSDALEN, 1988) ejercen un efecto nocivo para la erección, dificultando la relajación del músculo liso trabecular de los espacios lacunares, provocando un fracaso córporo-veno-oclusivo, favoreciendo la aparición de lesiones arterioscleróticas en los vasos peneanos, deprimiendo la libido, aumentando los niveles de estrógeno, disminuyendo la testosterona, etc.

Ciertos fármacos, como los que aumentan los niveles de prolactina (fenotiazinas, endorfinas, cimetidina, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, metildopa, reserpina, anfetaminas, opiáceos, etc.), los que disminuyen la tasa de testosterona (antiandrógenos, estrógenos, anabolizantes esteroideos, ketaconazol, etc.), hipolipemiantes (clofibrato y derivados), psicotropos (antipsicóticos, neurolépticos y antidepresivos), y fármacos antihipertensivos (simpaticolíticos, bloqueantes beta-adrenérgicos y alfa-adrenérgicos) producen D.E.. En una revisión realizada por SLANG (1983), la D.E. provocada por los medicamentos era la causante del 25% de los casos de impotencia y según MORLEY (1986) 16 de los 200 medicamentos más utilizados en EEUU pueden producir D.E.

La introducción del sildenafil (principio activo de Viagra de los Laboratorios Pfizer) en 1998 ha marcado un hito revolucionario a lo largo de la historia del tratamiento de la disfunción eréctil. La atención sin precedentes que los medios de comunicación social han dedicado a la Viagra ha logrado no sólo que la población se familiarice con este nombre, sino también que el público sea consciente del problema de la D.E. (LUE, 2001). Así, hace cinco años en las consultas de urología se veía un 5 % de los pacientes con D.E., en estos momentos se está viendo el 50 % de los pacientes con D.E.

Es evidente que el cambio social lo ha realizado la salida al mercado de una nueva alternativa terapéutica y especialmente su estrategia comercial. El reciente “fenómeno Viagra”, no es sólo una realidad aislada, sino la consecuencia de una serie de hechos que se han producido en el concepto de la erección y de la D.E.. Así, el reconocimiento del óxido nítrico como neurotransmisor y su mediación en numerosos procesos orgánicos, ha permitido aclarar los mecanismos funcionales de la erección.

En las dos últimas décadas, la investigación sobre la D.E. ha estado enfocada al estudio de los mecanismos de relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene, investigación que en la última década se ha extendido al músculo liso arterial y, en particular, a las arterias de resistencia peneanas o arterias helicinas que juegan un papel funcional relevante ya que actúan como esfínteres que controlan el flujo de sangre entre la circulación sistémica y los sinusoides cavernosos (SIMONSEN y col., 2002). Estos estudios han proporcionado las bases del conocimiento actual sobre la fisiología de la erección, poniendo de manifiesto el papel relevante del NO, tanto de origen nervioso como endotelial, en los procesos de relajación del músculo liso del tejido eréctil que conducen a la erección y desvelando, además, las alteraciones que el envejecimiento puede producir en la vía de señalización intracelular del NO/GMPc y que constituyen uno de los sustratos orgánicos de la D.E.

Todos estos acontecimientos son los que han facilitado conocer mejor las causas que generan la D.E. y desarrollar alternativas terapéuticas que permitan tratarla.

3.1. Fisiología de la erección

En el pene existen dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso. El cuerpo esponjoso rodea la uretra y en su terminación forma el glande del pene. Cada cuerpo cavernoso está rodeado de una gruesa capa fibrosa, la túnica albugínea, que encapsula el tejido eréctil. Este tejido, que tiene aspecto de esponja, se compone de múltiples espacios lacunares, que están interconectados y cubiertos de endotelio vascular. Las trabéculas forman las paredes de estos espacios lacunares y están compuestas de músculo liso, y de tejido fibroelástico (colágeno y elastina) (KRANE y col., 1989).

La vascularización del pene se origina a partir de ramas terminales de

la arteria pudenda interna, que nacen en la pelvis a partir de la arteria iliaca interna. Después de dar la arteria perineal en el canal de Alcock, se convierte en arteria peneana común, que se divide antes de llegar a los cuerpos cavernosos en cuatro ramas terminales: dorsal, cavernosa, bulbar y uretral o esponjosa. La arteria cavernosa o profunda penetra la túnica albugínea a nivel proximal en los cuerpos cavernosos. Una vez dentro, se divide en múltiples ramas tortuosas terminales denominadas arterias helicinas, que se abren directamente a los espacios lacunares. Las arterias helicinas ejercen como arterias de resistencia, tortuosas en estado de flacidez y rectas durante la erección. Los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos revestidos de endotelio son drenados por vénulas que forman el plexo subalbugíneo. Las venas subalbugíneas convergen para formar las venas emisarias que penetran la túnica albugínea y se abren directamente dentro de la vena dorsal profunda o a través del sistema circunflejo (ANDERSSON y WAGNER, 1995).

La erección es la consecuencia de modificaciones de la irrigación de los cuerpos cavernosos del pene bajo el control de los nervios vasomotores, aumentando el flujo arterial y reduciendo la evacuación venosa, lo cual tiene como resultado la distensión de los cuerpos cavernosos. En este proceso intervienen mecanismos complejos que requieren la integridad anatómica, tanto vascular como nerviosa, así como también la acción coordinada de diversos neurotransmisores y neuromoduladores (LUE y TANAGHO, 1987; ANDERSSON, 2001).

Este fenómeno puede ser provocado por una estimulación sensorial local, erección refleja, y por estímulos psicógenos centrales, bien percibidos o generados por el cerebro, erección psicógena o central (De GROAT y STEERS, 1988). El rinencéfalo, los núcleos talámicos y estructuras límbicas han sido implicados en la generación y procesamiento de estímulos psicógenos en la erección central. Mensajes de estas regiones son integrados, probablemente, en la región hipotalámica preóptica antero-medial. El control de la erección local o refleja tiene lugar en el centro parasimpático sacro (S₂-S₄) de la médula espinal. El hipotálamo tiene conexiones nerviosas a través de la médula espinal con el centro toraco-lumbar (D₁₁-L₂), así como con el centro parasimpático sacro. Estas conexiones pueden modular el flujo de impulsos nerviosos del pene. De este modo pueden enviarse mensajes desde el cerebro que faciliten o inhiban la erección refleja (De GROAT y BOOTH, 1993).

Los mecanismos centrales de la erección que procesan e integran los estímulos táctiles, olfatorios, auditivos y mentales dependen de vías espinales y supraespinales. Hay varias zonas de integración en el hipotálamo, como el área preóptica interna y el núcleo paraventricular, que comunican con otras regiones del cerebro, y se sabe que emiten vías que descienden por la médula espinal (ANDERSSON y WAGNER, 1995). Los núcleos de los sistemas somático y vegetativo de la médula lumbosacra están inervados por neuronas dopaminérgicas cuyos axones proceden del hipotálamo caudal, y la dopamina puede participar en la regulación medular de los reflejos peneanos. Las neuronas supraespinales dopaminérgicas componen el sistema incertohipotalámico, que envía sus axones al área preóptica interna y al núcleo paraventricular (ANDERSSON, 2001).

La erección ocurre cuando las terminaciones nerviosas y el endotelio liberan sustancias que relajan el músculo liso del pene. Este fenómeno produce la dilatación de las arterias, aumentando el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a los espacios lacunares. La relajación del músculo liso trabecular dilata los espacios lacunares, que se rellenan de sangre, lo cual motiva el aumento del tamaño del pene. La presión arterial que se transmite a través de las arterias peneanas dilatadas hace que las paredes trabeculares se expandan contra la túnica albugínea (LUE y TANAGHO, 1988). El estiramiento de las vénulas que drenan los cuerpos cavernosos, debido al aumento de volumen del pene, aumenta su longitud a la vez que disminuye su diámetro, generando un gran aumento en la resistencia al paso del flujo. Por lo tanto, se reduce el retorno venoso y se aumenta la presión en el espacio lacunar, causando la rigidez del pene. El aumento en la resistencia al flujo de salida como resultado de la expansión de las paredes trabeculares y la túnica albugínea se conoce como el mecanismo veno-oclusivo del cuerpo cavernoso (SÁENZ DE TEJADA y col., 1991a). Tanto en modelos de experimentación con animales como en el hombre, la relajación del músculo trabecular (activación del mecanismo veno-oclusivo), hace que la resistencia al flujo de salida aumente del orden de 100 veces cuando se compara con la resistencia al flujo de salida en el estado de contracción del músculo trabecular. En el hombre, una vez que la erección se ha establecido, solamente se necesitan entre 1 y 3 ml/minuto para mantener la erección.

3.2. Neurotransmisores en la regulación peneana

Los vasos y el tejido eréctil del pene se encuentran inervados por el

sistema nervioso autónomo. La estimulación de los nervios sacros parasimpáticos induce la erección a través del incremento de flujo sanguíneo arterial, relajación sinusoidal y aumento de la resistencia venosa. Mientras que la estimulación de los nervios simpáticos lumbares origina la vasoconstricción peneana (LUE y TANAGHO, 1987).

Estudios histoquímicos han demostrado la presencia de nervios adrenérgicos y colinérgicos a nivel de las células musculares lisas y del estroma del cuerpo cavernoso (BENSON y col., 1980; SHIRAI y col., 1972) y la existencia de otros neurotransmisores no-adrenérgicos no-colinérgicos (NANC) en el cuerpo cavernoso (ADRIÁN y col., 1984; KIM y col., 1991; BURNETT y col., 1992; VIZZARD y col., 1994). Estudios histoquímicos han revelado tanto en la unión adventicia media como en las células endoteliales actividad NADPH-d-positivas, que indican la presencia de NO en las arterias de resistencia peneanas (SIMONSEN y col., 1995).

La detumescencia peneana ocurre con la contracción del músculo liso peneano. La contracción de las arterias peneanas hace que el flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos disminuya. La contracción del músculo trabecular motiva que los espacios lacunares se colapsen y causen descompresión de las venas de drenaje de los cuerpos cavernosos. Esto facilita que el pene en erección vuelva al estado de flacidez (LUE y TANAGHO, 1988; SÁENZ DE TEJADA y col., 1991a).

A nivel local, la detumescencia del pene está mediada por terminaciones nerviosas adrenérgicas, cuyo neurotransmisor, noradrenalina, actúa sobre receptores adrenérgicos del subtipo α_1 (SÁENZ DE TEJADA y col., 1989; RECIO y col., 1997). Este estímulo adrenérgico causa vasoconstricción de las arterias peneanas y contracción del músculo trabecular lo que origina, respectivamente, la reducción del flujo arterial y el colapso de los espacios lacunares (LUE y TANAGHO, 1988). La contracción del músculo trabecular causa la descompresión de las vénulas de drenaje de los cuerpos cavernosos, permitiendo el drenaje venoso de los espacios lacunares. Las arterias de resistencia peneanas presentan una inervación adrenérgica funcional, mediada por receptores adrenérgicos α_1 y α_2 con acción contráctil (SIMONSEN y col., 1997a) que confirmarían la actividad vasoconstrictora del sistema nervioso simpático.

A nivel del cuerpo cavernoso, se expresan en el músculo liso los subtipos de receptores adrenérgicos α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} y α_{2C} , mientras que en el endotelio y en los nervios son de tipo α_{1B} y α_{2B} (TRAISH y col., 1999).

El péptido endotelina y algunos eicosanoides (PGF_{2α}, tromboxano A₂) son candidatos a participar en el mantenimiento de la flaccidez peneana (SÁENZ DE TEJADA y col., 1991b). La endotelina-1, descubierta en 1988, es un potente constrictor sintetizado por el endotelio lacunar. Su presencia y actividad constrictora en el cuerpo cavernoso humano sugiere la participación de este péptido en el sostenimiento del tono del músculo trabecular. Varias prostaglandinas constrictoras, PGH₂ y PGF_{2α}, y el tromboxano A₂ son sintetizados por el cuerpo cavernoso humano. Igualmente esta estructura también produce las prostaglandinas E₁ y E₂, que tienen, por el contrario, una acción relajante sobre el músculo trabecular (HEDLUND y ANDERSSON, 1985). Estudios *in vitro* han demostrado que las prostaglandinas son responsables del tono y la actividad espontáneas de la musculatura lisa trabecular aislada. También se ha observado *in vitro* que prostaglandinas constrictoras, liberadas simultáneamente con el óxido nítrico, atenúan el efecto dilatador de esta sustancia (AZADZOI y col., 1992).

Diversos estudios asignan a la histamina un papel regulador en la fisiología peneana, en base a la presencia de mastocitos en el tejido eréctil y en la capacidad de esta amina para provocar la erección (ANDERSSON y WAGNER, 1995). La histamina en arterias dorsales peneanas humanas produce vasodilatación, mediada por receptores H₂ de localización muscular, lo cual podría explicar el efecto negativo que sobre la erección producen los tratamientos prolongados con antagonistas de los receptores H₂ que siguen los pacientes diagnosticados de úlcera péptica (MARTÍNEZ y col., 2000b). Sin embargo, en este mismo lecho vascular, pero del caballo, la histamina genera una respuesta de relajación seguida de contracción, siendo esta respuesta bifásica mediada por receptores H₁ (MARTÍNEZ y col., 2000c). En el conejo, donde también se observa una respuesta bifásica de la histamina, los receptores H₁ median el componente contráctil mientras que los receptores H₂ son responsables del relajante, aunque necesitan ser desenmascarados por un bloqueo previo de los H₁ (MARTÍNEZ y col., 2000a).

La erección peneana es iniciada por estimulación parasimpática que motiva dilatación arterial. A pesar de que la acetilcolina produce relajación del tejido eréctil peneano, estudios fisiológicos llevados a cabo en diferentes especies animales y en el hombre demostraron que la erección provocada por estimulación de los nervios pélvicos o cavernosos era resistente a la atropina, lo que llevó a sugerir que otros neurotransmisores distintos de la acetilcolina son liberados de los nervios parasimpáticos y provocan la

relajación del tejido eréctil que conduce a la erección (ANDERSSON y WAGNER, 1995). En la actualidad está ampliamente demostrado que los nervios nitrérgicos periféricos juegan un papel esencial en la relajación del músculo liso peneano (SIMONSEN y col., 1995, 1997b; RECIO y col., 1998).

Mediante técnicas fisiofarmacológicas *in vitro* se ha comprobado en las arterias helicinas que el inhibidor de la síntesis de NO, N-nitro-L-arginina (L-NOARG), inhibe las relajaciones provocadas eléctricamente, efecto que es antagonizado en presencia de L-arginina (SIMONSEN y col., 1997b). Por lo tanto, el NO es el mediador de las relajaciones neurogénicas de las arterias de resistencia peneanas, a través de la activación de la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de los canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de alta conductancia, provocando una hiperpolarización y relajación de estas arterias (SIMONSEN y col., 1995, 1997b). Esta acción relajante del NO está inhibida por la estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 de localización presináptica (SIMONSEN y col., 1997c). Además de ser sintetizado por los nervios de naturaleza nitrérgica, el NO puede ser sintetizado por las células endoteliales de las arterias helicinas de donde es liberado por acción de sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio como la acetilcolina y la bradiginina. Dichas sustancias también estimulan la síntesis y liberación de un factor hiperpolarizante (EDHF), no NO, no prostanoide, que relaja las células musculares por activación de canales de K⁺ y de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa (PRIETO y col., 1998).

Se ha demostrado que la síntesis de NO está directamente regulada por la concentración de oxígeno a la que está expuesto el cuerpo cavernoso. El oxígeno junto con la L-arginina son necesarios para la síntesis de NO mediada por la NOS. La presión parcial de oxígeno (PO₂) en la sangre del cuerpo cavernoso durante el estado de flacidez es similar a la PO₂ en sangre venosa (20-40 mm Hg). Sin embargo, durante la erección debido al aumento de flujo que sigue a la vasodilatación de las arterias peneanas, la sangre del cuerpo cavernoso alcanza una PO₂ de aproximadamente 90-100 mm Hg. Con las concentraciones bajas de oxígeno que se dan en el cuerpo cavernoso en el pene flácido, la síntesis de NO estaría inhibida, evitando por tanto, la relajación del músculo trabecular dependiente de endotelio y por los nervios nitrérgicos (KIM y col., 1993). Por el contrario, tras la vasodilatación arterial, la concentración de oxígeno en los cuerpos cavernosos se incrementa, con lo que hay suficiente oxígeno para que se sinteti-

ce NO. Estos hechos, explicarían el porqué diversas alteraciones vasculares, bien por causa de ellas o como resultado de su tratamiento, causen disfunción eréctil, ya que al disminuir en estos procesos el flujo sanguíneo local no entra suficiente sangre en el pene y por lo tanto oxígeno con ella, lo que determinaría la incapacidad de generar vasodilatación peneana y distensión de los cuerpos cavernosos por falta de NO.

A pesar de la evidencia experimental a favor del papel esencial del NO en la erección, éste se ha cuestionado al mantenerse la capacidad reproductiva en ratones transgénicos deficientes en el gen de la NOS (HUANG y col., 1993; SIMONSEN y col., 2002). Al ser la reproducción una función biológica esencial, existe la posibilidad de que se activen mecanismos que compensen deficiencias específicas y en este sentido se ha demostrado que ratones deficientes en la isoforma nNOS sobreexpresen la isoforma eNOS en el cuerpo cavernoso (BURNETT y col., 1996). Aunque todavía se desconoce la importancia relativa de las vías del GMPc y el AMPc en la función eréctil, estudios recientes han demostrado que en ratones deficientes en la proteína quinasa dependiente de GMPcI (PKG-I) está impedida la capacidad reproductiva (HEDLUND y col., 2000). En tiras aisladas del cuerpo cavernoso de estos ratones, la activación de la vía NO/GMPc no produce relajación. Sin embargo, la forskolina que activa directamente la adenilato ciclasa y la vía del AMPc, relaja las preparaciones precontraídas con fenilefrina, aunque con una magnitud significativamente menor que en ratones normales. Como el sistema AMPc permanece intacto, estos datos demuestran que la vía del AMPc sola no puede compensar las deficiencias de la vía GMPc. Alternativamente, la PKG, mediante la interacción cruzada AMPc/GMPc, puede ser esencial en alguna etapa de la vía de señalización intracelular de la adenilato ciclasa en estas células (MORELAND y col., 2001).

Además del NO, otros neurotransmisores como el VIP y el CGRP han sido propuestos como mediadores de la segunda parte o fase sostenida de las relajaciones NANC que intervienen en el proceso de la erección, aunque la evidencia funcional todavía no es definitiva por falta de antagonistas selectivos para estos agentes. Ambos péptidos producen una relajación del tejido eréctil activando la vía de señalización intracelular de la adenilato ciclasa/AMPc (ANDERSSON y WAGNER, 1995; SIMONSEN y col., 2002).

Hay dos clase de receptores de la dopamina (D₁ y D₂) que influyen en

la regulación central de la función eréctil, siendo los efectos del segundo los que más predominan. La erección que sigue a la estimulación de los receptores paraventriculares D_2 depende de una neurotransmisión oxitocinérgica porque su efecto puede ser inhibido por un antagonista de la oxitocina. Además, el NO parece estar relacionado con el núcleo paraventricular hipotalámico porque la apomorfina aumenta la producción de la NOS y de NO. Igualmente, al inhibir la NOS disminuyen el aumento del NO y la erección en respuesta a la apomorfina (ANDERSSON, 2001).

Los resultados obtenidos en diversos estudios sugieren que se debe tener en cuenta un mecanismo activo de veno-oclusión además del conocido mecanismo pasivo de comprensión venosa resultante de la distensión de los sinusoides cavernosos. Por lo tanto, la determinación de receptores funcionales en segmentos venosos, parece justificada. Así, se ha demostrado la presencia de receptores α -adrenérgicos (KIRKEBY y col., 1989) y de receptores de histamina del subtipo H_1 (MARTÍNEZ y col., 2002) que median las respuestas contráctiles inducidas por noradrenalina e histamina, respectivamente, en venas peneanas.

3.3. Disfunción eréctil: fisiopatología y control farmacológico

La D.E. puede clasificarse en orgánica y en psicógena. La D.E. orgánica es debida a anomalías o lesiones vasculogénicas, neurogénicas, hormonales o del músculo liso arterial y trabecular del pene, mientras que la D.E. psicógena es generada por la inhibición nerviosa central de los mecanismos eréctiles sin que exista injuria física (MELMAN y GINGELL, 1999).

En la actualidad, existen dos hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología de la D.E.: una propone que la D.E. es la consecuencia de alteraciones en el balance músculo liso trabecular funcional/tejido conectivo, mientras que la segunda establece que la D.E. es el resultado de alteraciones en el balance metabólico entre factores contráctiles/relajantes a nivel del cuerpo cavernoso (MORELAND, 2000).

La primera hipótesis sostiene que los cambios estructurales en el aparato eréctil afectan la función. El pene está constituido por tejidos blandos y actúa como un “capacitador lleno de sangre” que alcanza la rigidez suficiente durante la erección para conseguir la penetración vaginal. Los cuer-

pos cavernosos del pene están compuestos por un lecho vascular especializado que tiene un alto contenido de tejido conectivo (48-55%). Las células musculares lisas también sintetizan tejido conectivo que contribuye a la integridad funcional del cuerpo cavernoso y al balance músculo liso corporal funcional/tejido conectivo (MORELAND, 2000). Esto significa que, independientemente del grado de relajación del músculo liso arterial y trabecular, en pacientes con un contenido alto de tejido conectivo el mecanismo veno-oclusivo que en última instancia conduce a la erección no puede producirse debido a una incapacidad para ocluir las venas de drenaje (NEHRA y col., 1996). Una de las áreas más activas de investigación en el campo de la D.E. lo constituye la identificación de los factores (autacoides, hormonas y neurotransmisores) implicados en el mantenimiento del balance músculo liso funcional/tejido conectivo a nivel del pene. Entre los candidatos potenciales se encuentran el factor de crecimiento transformante β_1 (TGF- β_1) y la prostaglandina E (PGE), ambos son sintetizados por las células musculares lisas del cuerpo cavernoso y cuya síntesis está regulada por la tensión de O_2 . Así, el TGF- β_1 es inducido por tensiones bajas de O_2 presentes durante el estado de flacidez, mientras que la PGE se genera con presiones altas de O_2 que se dan durante la erección. En un modelo *in vitro* de células musculares lisas de cuerpo cavernoso humano se ha demostrado que el TGF- β_1 incrementa de forma marcada la síntesis de colágeno, mientras que la PGE la suprime (MORELAND y col., 2001). Estas observaciones *in vitro* tienen importantes consecuencias funcionales *in vivo* ya que la tumescencia peneana nocturna podría así proporcionar una oxigenación diaria del cuerpo cavernoso independientemente de la actividad sexual que contribuiría además a mantener el balance músculo liso corporal funcional/tejido conectivo necesario para la erección normal (MORELAND, 2000). Por otra parte, la significación fisiopatológica de la PGE y el TGF- β_1 como factores reguladores de la síntesis de colágeno ha sido puesta de manifiesto en diversos modelos de animales *in vivo*. Así, en el conejo se ha demostrado que el TGF- β_1 es capaz de inducir fibrosis difusa del cuerpo cavernoso (NEHRA y col., 1999), igualmente, en un modelo de priapismo veno-oclusivo en el perro, una de las primeras citoquinas inducidas después de la injuria es el TGF- β_1 asociado con cambios histomorfológicos del tejido eréctil, por lo que se ha propuesto que la expresión del gen de este factor puede intervenir en el proceso de fibrosis (UL-HASSAN y col., 1998).

Como se ha mencionado anteriormente, la D.E. está asociada con factores de riesgo vascular como la diabetes, la hipercolesterolemia y el envejecimiento. En modelos animales experimentales de hipercolesterolemia y

diabetes se han observado descensos en el balance músculo liso corporal funcional/tejido conectivo correlacionados con el incremento de la severidad de la enfermedad. En el caso de la hipercolesterolemia se produce además un aumento de la inmunorreactividad para el TGF- β_1 (MORELAND, 2000). El envejecimiento está asociado con un incremento significativo del gen del TGF- β_1 y un descenso en la expresión de los genes del TGF- β_1 y del factor de crecimiento nervioso (NGF) en los tejidos peneanos de ratas viejas en comparación con animales más jóvenes (DAHIYA y col., 1999).

La segunda hipótesis de la fisiopatología de la D.E. está basada en alteraciones metabólicas que operan a nivel del tejido eréctil del pene (“antagonismo disfuncional”). Bajo condiciones fisiológicas (“antagonismo funcional”), los factores contráctiles (noradrenalina, endotelina, prostanoideos contráctiles) se encuentran en equilibrio con los factores relajantes (NO, VIP, prostanoideos relajantes) de forma que cuando se libera la inhibición contráctil y los factores relajantes están presentes tiene lugar la erección. En el caso del “antagonismo disfuncional”, los factores contráctiles predominan y/o los factores relajantes están inhibidos, de forma que el músculo liso trabecular permanece contraído y el pene flácido (MELMAN y GINGELL, 1999).

Las causas que subyacen a esta falta de balance entre los factores que controlan el tono muscular del tejido eréctil pueden ser múltiples e incluyen lesiones nerviosas y endoteliales, alteraciones en la expresión-función de los receptores y en las vías de señalización intracelular implicadas en los procesos de relajación y contracción de la célula muscular lisa (ANDERSON, 2001). Tanto la edad del paciente con D.E. como diversos factores de riesgo vascular motivan que se encuentre alterada la vía de la L-arginina/NO/GMPc. Así, se ha observado en preparaciones de cuerpo cavernoso procedentes de pacientes diabéticos con D.E. que tanto las relajaciones neurogénicas NANC como las dependientes del endotelio están alteradas (SÁENZ DE TEJADA y col., 1989). Igualmente, la actividad de la NOS está disminuida en ratas con diabetes tipo I y II (VERNET y col., 1995), y en el hombre se ha sugerido que la D.E. diabética está relacionada con el efecto de los productos finales de la glicosilación avanzada sobre la formación de NO (SEFTEL y col., 1997).

La hipercolesterolemia altera las relajaciones endoteliales, pero no las neurogénicas en el cuerpo cavernoso, mientras que la arteriosclerosis produce isquemia cavernosa crónica, afecta las relajaciones endoteliales y las

neurogénicas, disminuye la actividad de la NOS y la producción de NO, incrementando además la producción de prostanoides contráctiles (AZAD-ZOI y col., 1997). La hipertensión como factor de riesgo de la D.E., disminuye los reflejos eréctiles y las relajaciones endoteliales y neurogénicas mediadas por NO (SIMONSEN y col., 2002).

Hay pocas áreas de la urología que hayan experimentado en su tratamiento un cambio y una evolución como la D.E. en los últimos 5 a 10 años. Se ha producido un largo recorrido desde los años 60, cuando sólo se disponía de la terapia sexual, hasta el momento actual en el que se dispone de una variada terapéutica farmacológica, que contempla alternativas hormonales, bloqueantes alfa-adrenérgicos, inhibidores de las fosfodiesterasas, agonistas dopaminérgicos, etc., que pueden ser administrados al paciente en forma oral, intracavernosa, transdérmica, etc.. La inyección intracavernosa de vasodilatadores ha supuesto el mayor avance diagnóstico y terapéutico en la D.E.. Estos fármacos vasodilatadores han demostrado en sus 15 años de experiencia una eficacia superior al 85%. Esto indica que la mayoría de los casos de D.E. se deben a una incapacidad de relajación del músculo liso del tejido eréctil peneano (BIVALACQUA y col., 2000).

El tratamiento de la D.E. debe ser sintomático y escalonado, es decir de menos a más agresivo. Esto implica que tras un estudio diagnóstico básico, imprescindible por parte del urólogo, se plantearía como primera opción la administración de un fármaco por vía oral. Si el paciente no responde o presenta efectos secundarios, se administrarían fármacos vasodilatadores por vía intrauretral (menos agresiva y menos eficaz) o por inyección intracavernosa (más agresiva y más eficaz). Si el paciente no responde a estos tratamientos, pueden administrarse asociaciones de diferentes fármacos vasodilatadores.

Activadores de la síntesis de AMPc:

El efecto terapéutico de estos agentes está basado en su capacidad de relajar el tejido eréctil a través de las vías de señalización intracelular del adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Esta acción produce a su vez una disminución del calcio libre intracelular que va seguida de relajación de la musculatura lisa de las arteriolas y los sinusoides de los cuerpos cavernosos y produce finalmente erección (PORST, 1996).

Desde que ISHII y col. en 1986, presentaran los resultados obtenidos

con la **prostaglandina E₁ (PGE₁)** en el tratamiento de la impotencia, su utilización se ha extendido a nivel mundial. La administración intracavernosa de PGE₁ sintética, alprostadil, presenta una eficacia aceptable entre un 70 y 73 %, a dosis de 20 mg/ml.

La acción relajante de la PGE₁ sobre el músculo liso cavernoso esta-
ría mediada por un receptor específico para la prostaglandina E (receptores
EP). Estos receptores están acoplados a una proteína G_s, que estimula la
adenilato ciclasa con la formación de AMPc (NARUMIYA y col., 1999).
Esta enzima, activa los mecanismos reguladores del Ca²⁺ intracelular y pro-
duce una disminución en la concentración de este ión, lo que favorece la
relajación del músculo liso cavernoso (HEDLUND y ANDERSSON,
1985). También, la PGE₁ disminuye el tono adrenérgico al inhibir presi-
nápticamente la liberación de noradrenalina y por tanto su acción contrác-
til, todo lo cual favorece la erección peneana (MOLDERINGS y col.,
1992).

La vida media en plasma de la PGE₁ es de menos de 1 min. debido a
la acción de la 15-hidroxi-PGE₁-deshidrogenasa (PORST, 1996). Cuando
no existe respuesta o se presenta dolor tras la aplicación de PGE₁ pueden
emplearse diferentes asociaciones de fármacos vasoactivos (fentolamina +
PGE₁, papaverina + fentolamina o papaverina + fentolamina + PGE₁)
(McMAHON, 1991).

Diferentes estudios radiológicos, funcionales y vasculares han mos-
trado que, a través de los canales venosos que comunican el glande, el cuer-
po esponjoso y los cuerpos cavernosos, puede producirse el paso de PGE₁
desde la mucosa uretral a los cuerpos cavernosos. La PGE₁ depositada en
forma de microsupositorio en la uretra se absorbe rápidamente (80% en 10
minutos) y desencadena una relajación del músculo liso con inicio de la
tumescencia a los 5-7 min. y un efecto máximo a los 20-25 min. con una
duración aproximada de una hora. Las dosis que se utilizan de PGE₁ por
vía intrauretral son de 500 mg o de 1000 mg, siendo sus efectos secunda-
rios más frecuentes dolor peneano o uretral y uretrorragia (WILLIAMS y
col., 1998).

Bloqueantes α -adrenérgicos:

Los α -bloqueantes actúan modulando el tono α -adrenérgico que está
mediado por las catecolaminas liberadas por las neuronas postganglionares

simpáticas y las médulas adrenales. La erección es dependiente de la relajación de la musculatura lisa, tanto a nivel del sinusoide como de las arterias peneanas. Los bloqueantes α -adrenérgicos impiden la contracción del músculo liso vascular y sinusoidal favoreciendo la relajación. Además, si se tienen niveles altos de catecolaminas circulantes, como sucede cuando el paciente está nervioso por mantener la erección, perderá la erección y lo que los α -bloqueantes hacen es impedir que las catecolaminas actúen. Por otro lado, el bloqueo de los receptores α -adrenérgicos permite que las catecolaminas circulantes o las liberadas por los nervios adrenérgicos sólo tengan disponibles receptores β -adrenérgicos, β_2 en su mayoría, que favorece la relajación del músculo liso del pene. Todos estos posibles mecanismos de acción hacen de este grupo farmacológico una alternativa terapéutica de notable importancia en el tratamiento de la D.E. (MORELAND y col., 2001).

La **fentolamina**, bloqueante α adrenérgico inespecífico, inhibe la contracción del músculo liso del cuerpo cavernoso, bloquea la detumescencia del pene y prolonga la duración de la erección. Durante muchos años se ha utilizado el clorhidrato de fentolamina, por administración intracavernosa, con éxito mínimo. Normalmente no se ha utilizado de forma aislada, sino en combinación con papaverina y/o PGE1 (SPAHN y col., 1999). El efecto potenciador de la fentolamina permite disminuir la dosis de estos fármacos y potencialmente sus efectos secundarios.

En la actualidad existe una forma oral, **mesilato de fentolamina**, que favorece, además, la relajación del músculo liso a través de la liberación de óxido nítrico. A dosis de 40 mg y 80 mg, es efectivo para mejorar la función eréctil en el 73 % de los pacientes tratados. El mesilato de fentolamina es bien tolerado y el efecto secundario más observado es rinitis (7 %) (WYLLIE y ANDERSSON, 1999).

También se han utilizado otros bloqueantes α -adrenérgicos más específicos. La **yohimbina** es un bloqueante α_2 adrenérgico, poco efectivo en pacientes con D.E. orgánica y por lo tanto no debe recomendarse como tratamiento estándar. Su acción pudiera ser debida al bloqueo de los receptores presinápticos α_2 adrenérgicos que inhiben la acción relajante del NO (SIMONSEN y col., 1997c). La **trazodona** es un bloqueante α_1 adrenérgico, con acciones antidepressivas ya que inhibe la recaptación de serotonina; por su acción inhibitoria de los receptores α adrenérgicos interfiere en el control simpático de la detumescencia peneana, que prolonga de manera

significativa la duración de los episodios de rigidez y tumescencia peneana nocturna; puede producir sedación, mareos, hipotensión ortostática, náuseas, vómitos y retención urinaria (NEHRA y col., 1999). La **moxisilita** (timoxamina) es un bloqueante α_1 , con propiedades antihistamínicas y de corta duración, para uso intracavernoso; se utiliza en forma nitrosilada e induce erección al añadir al efecto α -bloqueante, el efecto relajante del óxido nítrico en el músculo liso (MORALES y col., 1995).

Agonistas Dopaminérgicos:

La **apomorfina** es un agonista de los receptores de la dopamina D₁ y D₂ que actúa sobre los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. En el área preóptica interna, la estimulación dopaminérgica debida principalmente a los receptores D₁ actúa mediando las respuestas eréctiles (MARKOWSKI y col., 1994), mientras que en el núcleo paraventricular los receptores D₂ favorecen la erección (CHEN y col., 1999). Se trata de un facilitador de la erección, no sustituye a la excitación, al juego sexual previo y a la estimulación sexual, pero facilita la erección en pacientes con D.E. no orgánica. Se administra por vía sublingual (4 mg), con una acción inmediata, alrededor de 15-25 min. Favorece la realización del coito en el 70 % de los casos. Los efectos secundarios observados, náuseas, sudores, mareos y somnolencia aparecen en un 5% de los pacientes (PADMANATHAN y GIULIANO, 2001).

Inhibidores de fosfodiesterasas:

Según se ha expuesto en apartados anteriores, para que se genere la erección peneana es necesaria la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. Este hecho es dependiente de un mecanismo no-adrenérgico no-colinérgico mediado por el NO. El NO es liberado por el endotelio vascular y de neuronas nitrérgicas por estimulación sexual. Al difundirse el NO a las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos activa la guanilato ciclasa que incrementa los niveles de GMPc, lo que favorece la apertura de canales de K⁺ que provocan un hiperpolarización y relajación de las fibras musculares lisas del pene. El GMPc es hidrolizado por la acción de una fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

La obtención del primer agente eficaz por vía oral para tratar la D.E., **sildenafil**, ha tenido consecuencias terapéuticas verdaderamente revolucionarias. Es un potente inhibidor selectivo de la PDE5, que es una enzima

que hidroliza e inactiva el GMPc. Esta acción motiva un mayor acúmulo de GMPc, ocasionando una erección más intensa y duradera (MORELAND y col., 1999, 2001; SIMONSEN y col., 2001).

Los ensayos clínicos realizados demuestran que el sildenafil es un fármaco eficaz y seguro y con pocos efectos adversos. En una serie de más de 2000 pacientes que recibieron sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) durante un año, el 88% de los pacientes observó una mejoría en las erecciones y los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (16%), rubor (10%) y dispepsia (7%), con un bajo índice de abandonos por efectos secundarios (2.5%) (LANGTRY y MARKHAM, 1999).

La administración de sildenafil está contraindicada en pacientes que toman nitratos o donantes de NO (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, etc) pues se producen descensos de la presión arterial sistólica de hasta 40 mm Hg, o en aquellos pacientes a quienes se les desaconseja la actividad sexual por angor inestable, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio reciente. Otras precauciones que se deben tomar al administrar sildenafil es su asociación con fármacos que puedan interferir en su metabolización hepática a través de la citocromo P-450. Estos fármacos son la eritromicina, ketoconazol y algún antirretrovírico como el saquinavir. Recientemente se ha comprobado que otro antiviral inhibidor de la proteasa, utilizado en el tratamiento del SIDA, el ritonavir, puede aumentar hasta 4 veces la concentración del sildenafil (WEBB y col., 1999; STEIF y col., 2000).

Se han identificado grupos de pacientes con D.E. que responden mal al tratamiento con sildenafil. Entre estos figuran los hombres que se han sometido a prostatectomía radical, los que tienen impotencia neurogénica y los que tienen impotencia post-prostatectomía, un grupo de pacientes muy heterogéneo. Son pacientes con D.E. vasculogenital-neurogénica que han perdido su capacidad de secretar NO lo que impide que puedan responder al sildenafil. Aunque el sildenafil es una medicación eficaz, debe utilizarse en grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados, no conviene utilizar sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave, en pacientes con hipotensión arterial sintomática, en aquellos con historia reciente de ictus o en los que padecen retinitis pigmentaria (MORALES y col., 1998).

Terapia génica:

Su finalidad es restaurar el balance normal de estímulos contráctiles

y relajantes en el tejido eréctil peneano después de la expresión de genes exógenos que codifican proteínas fisiológicamente relevantes, como es el caso de la NOS y de determinados tipos de canales de K^+ que intervienen en los procesos de relajación durante la erección.

La expresión de la eNOS (BURNETT y col., 1996) y la inducción de la iNOS (FERRINI y col., 2001) están incrementadas en los tejidos peneanos en el envejecimiento, probablemente como un mecanismo compensador. La transferencia *in vivo* de los genes que codifican estas enzimas en el pene de animales viejos restaura las respuestas eréctiles alteradas llevándolas a niveles similares a los fisiológicamente normales en animales jóvenes (GARBAN y col., 1997; CHAMPION y col., 1999). La transferencia *in vivo* del gen del CGRP incrementa su ARNm y los niveles de CGRP y AMPc en el músculo liso del cuerpo cavernoso, así como la respuesta eréctil a la estimulación nerviosa en animales viejos (BIVALACQUA y col., 2000).

Se ha demostrado que la transferencia del ADN que codifica los canales de K_{ca} de larga conductancia, de gran relevancia fisiológica en el mantenimiento del tono muscular así como las hiperpolarizaciones mediadas por NO en el tejido peneano, restaura las respuestas eréctiles en animales viejos, y se perfila también como una estrategia fisiológicamente relevante en el tratamiento de la D.E. (CHRIST y col., 1998).

Como consecuencia del éxito obtenido con el sildenafil, ya existe en el horizonte una pléyade de fármacos nuevos destinados a combatir la D.E. En estos momentos el **ildenafil**, un inhibidor selectivo de la PDE5, desarrollado por Bayer AG, está pendiente para su aprobación en los Estados Unidos y en México, esperándose su comercialización en la Unión Europea en el año 2003. Otro inhibidor de la PDE5 el **IC351** (Laboratorio Lilly), así como la combinación **yohimbina** y **L-arginina** (Laboratorio NitroMed) están en la fase III de su desarrollo. También son objeto de estudios preclínicos y clínicos los nuevos inhibidores de las fosfodiesterasas, los activadores del AMPc, los antagonistas α -adrenérgicos, los agonistas de la dopamina, la hormona estimulante de los melanocitos, los moduladores de los canales de potasio, los antagonistas de la endotelina, los nuevos donantes de NO, así como la terapia génica. Por tanto, hay un futuro brillante para este campo en mantillas de la farmacoterapia sexual (PADMA-NATHAN y GIULIANO, 2001). Es posible que en el futuro se pueda ofrecer a cada

paciente, de manera individualizada, el fármaco o asociación de fármacos que permita la mayor eficacia para el tratamiento de su D.E. Así, los diabéticos, los pacientes con impotencia de origen neurológico, psíquico o vascular podrán recibir un fármaco específico para tratar su disfunción.

4. Epílogo

¡Señoras y Señores Académicos!. En las páginas precedentes he pretendido ofrecer una visión del proceso histórico que ha tenido la neurotransmisión química a lo largo del siglo XX, así como su implicación en la regulación del tracto urogenital, y en particular en la incontinencia urinaria, la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción eréctil. Estos procesos representan un grave problema social, médico y económico, y que sufren, además, un aumento progresivo debido al incremento en la expectativa de vida que se ha conseguido en estos últimos años.

Que estas afecciones tengan, en estos momentos, una eficaz alternativa farmacológica que permita su tratamiento, es debido, como hemos visto, a que numerosos investigadores de todo el mundo se hayan dedicado a descubrir los neurotransmisores y los tipos y subtipos de receptores que participan en la regulación de estas estructuras, así como sus posibilidades terapéuticas.

“La historia de las ciencias es como una gran fuga en la cual, poco a poco, surgen las voces de los pueblos”. Esta frase de Johann Wolfgang von GOETHE, pronunciada hace dos siglos, parece cobrar en estos momentos un significado muy especial. La ciencia nos ayuda a reconocer, cada vez más, las dimensiones globales de los problemas que amenazan a nuestro mundo: escasez de materias primas, energía, alimentación, aprovechamiento del agua, clima, nuevas enfermedades, etc., y solamente podremos abordar estos problemas si cooperamos para ello mundialmente.

Las ciencias tienen una tradición de cooperación más allá de las fronteras ideológicas y nacionales, y necesitamos del potencial científico de todo el mundo para poder atacar las dificultades globales. Alexander FLEMING ya señaló que *“el investigador solitario es quien descubre algo nuevo, pero cuanto más complejo se vuelve el mundo, somos menos capaces de culminar con éxito cualquier proyecto, sin la colaboración de los demás”.*

Por estas razones la ciencia tiene que establecer y fortalecer enlaces entre los pueblos, ya que la ciencia es, obviamente, una parte de la herencia común de la humanidad y ésta tiene una responsabilidad ante su futuro.

Es seguro que el siglo XXI, que ya se le ha empezado a denominar como el siglo de la “*solidaridad intelectual y moral*”, traerá nuevos descubrimientos que se traducirán en eficaces alternativas terapéuticas que permitan un mayor bienestar a la humanidad. Para que esto suceda es necesario que los investigadores estemos preparados para interrogar hábilmente a la naturaleza, así como para desarrollar nuevas metodologías que nos permitan interpretar sus respuestas.

He dicho.