

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Viagra: la historia de un fracaso convertido en éxito

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2019.04.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.04.1)

Magdalena Torres

Grupo de Investigación "Neurotransmisión y Neuromodulación" de la Universidad Complutense de Madrid

#### Biografía

Magdalena Torres estudió Ciencias Químicas en la Universidad de Murcia y se doctoró por la misma Universidad, posteriormente se trasladó a la Universidad Complutense de Madrid (UCM), donde ha desarrollado toda su carrera. Compaginó su actividad docente en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense con una estancia posdoctoral en la Universidad de Virginia de Charlottesville (USA), iniciando el estudio de la acción neuromoduladora del óxido nítrico (NO) y GMPc en diferentes modelos neuronales. Actualmente es Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular y directora del grupo de Investigación "Neurotransmisión y Neuromodulación" de la UCM. Imparte docencia en la Facultad de Veterinaria (grado de Veterinaria) y en la Facultad de Químicas (Máster en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina) y su investigación se centra en el estudio del ciclo vesicular sináptico, analizando mecanismos de regulación así como posibles alteraciones en neuronas corticales en un modelo de sinaptogénesis defectuosa, como es el síndrome del X frágil.

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**En 2018 se han cumplido 20 años del uso del Viagra (sildenafil) para el tratamiento, con éxito, de la disfunción eréctil, aunque inicialmente se diseñara para la angina de pecho y otras patologías cardiovasculares cuyo tratamiento requiere la dilatación de los vasos sanguíneos.**

#### Summary

**In 2018 have being fulfilled 20 years of the use of Viagra (sildenafil) for the successfully treatment of erectile dysfunction, although initially it was designed for angina pectoris and other cardiovascular diseases whose treatment requires dilatation of blood vessels.**

El sildenafil es un inhibidor selectivo de una enzima llamada fosfodiesterasa tipo 5 que, aunque produce vasodilatación, no es útil en el tratamiento de la angina de pecho. De ahí que lo que en los primeros ensayos clínicos parecía ser un tremendo fracaso farmacológico, se transforma, muy pronto, en un éxito rotundo cuando se prueba su eficacia para tratar la disfunción eréctil y, más tarde, la hipertensión pulmonar. La pregunta que debemos responder es ¿por qué un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 produce la dilatación de los vasos? (1).

La respuesta a esa pregunta está en el mecanismo de acción de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) o los péptidos natriuréticos (hormonas de naturaleza peptídica

sintetizadas y liberadas por las células del músculo cardíaco que regulan el tono vascular), cuyo esclarecimiento precede en el tiempo al diseño de este fármaco. El descubrimiento del óxido nítrico y su acción vasodilatadora se produce gracias al trabajo de varios laboratorios. En 1980 Robert Furchgott demuestra la existencia de un potente vasodilatador endógeno sintetizado por el endotelio. El endotelio es el tejido que recubre la zona interna de los vasos sanguíneos, y al vasodilatador descubierto se le denominó factor relajante derivado del endotelio. Posteriormente, en 1986, Louis Ignarro y Salvador Moncada lo identifican como óxido nítrico (NO) y Ferid Murad demuestra su capacidad para incrementar los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), un mensajero clave en las células del músculo liso. El GMPc relaja las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, la relajación del músculo liso vascular conduce a la vasodilatación y al aumento del flujo sanguíneo. Todos estos descubrimientos han permitido sentar las bases del mecanismo molecular de la vasodilatación mediada por óxido nítrico y/o los péptidos natriuréticos. En dicho mecanismo, el aumento de la concentración de GMPc en las células del músculo liso da lugar a toda una cascada de reacciones mediadas por la activación de una proteína quinasa dependiente de GMPc (cGK) que, en último término, conducen a una disminución del calcio libre en las células y a la relajación de las mismas (2, 3).

La concentración celular de GMPc depende tanto de la actividad de las enzimas encargadas de su síntesis, las guanilato ciclasas como también de las

encargadas de su degradación, las fosfodiesterasas. Respecto a las primeras, la guanilato ciclasa de membrana es, a su vez, el receptor para los péptidos natriuréticos, mientras que la denominada guanilato ciclasa soluble es el receptor para el óxido nítrico, ya sea el sintetizado por las óxido nítrico sintasas en las propias células o células adyacentes, o el suministrado exógenamente con fines terapéuticos. En cuanto a las fosfodiesterasas, aunque este término engloba a una gran familia con más de 11 miembros (4), la encargada de la degradación del GMPc en las células del músculo liso es la fosfodiesterasa tipo 5, precisamente la diana farmacológica del sildenafil (Viagra). Por tanto, la concentración celular de GMPc se puede incrementar farmacológicamente activando a las enzimas que lo sintetizan o inhibiendo a las que lo degradan, como la fosfodiesterasa mediante la Viagra (Fig.1).

El empleo de la nitroglicerina como vasodilatador para el tratamiento de la angina de pecho se remonta a 140 años atrás, mucho antes de conocerse su mecanismo de acción. Sin embargo, tanto la nitroglicerina como otros nitratos orgánicos, utilizados más tarde como una fuente exógena de óxido nítrico, que activan la guanilato ciclasa soluble y aumentan el GMPc, tienen el inconveniente de que su administración prolongada genera tolerancia farmacológica y, por tanto, dejan de tener efecto. Dicha tolerancia se debe a la oxidación de determinados residuos de cisteína de la guanilato ciclasa que se traduce en su inactivación. La constatación de este fenómeno es lo que ha propiciado el desarrollo de nuevos

vasodilatadores que sean activadores de las guanilato ciclasas, cuyo mecanismo no implique la producción de óxido nítrico, o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (4). El sildenafil, sintetizado por Pfizer a finales de los 80, es el primer inhibidor selectivo para la fosfodiesterasa 5, mostrando una gran potencia inhibitoria y una excelente selectividad cuando se analiza frente a otras fosfodiesterasas (las tipo 1, 2, 3 y 4).

Los primeros ensayos clínicos para el desarrollo del sildenafil como tratamiento de la angina de pecho, en los que el fármaco se administró a voluntarios sanos, comenzaron en 1991. Simultáneamente, Luis Ignarro demuestra que, durante la estimulación sexual, el nervio cavernoso libera óxido nítrico que promueve la relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos necesaria para que se produzca la erección. Este hecho, junto con que algunos de los voluntarios refieren diferentes efectos secundarios como erección del pene, alteración de la percepción del color y dolor de cabeza hacen que se abandone el desarrollo farmacológico del sildenafil como terapia para la angina de pecho y que, en 1993, se diseñen los primeros ensayos clínicos para el desarrollo farmacológico de éste como tratamiento de la disfunción eréctil. Tras probar su eficacia en 21 ensayos independientes, en 1998 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueban su uso (como Viagra), convirtiéndose en el primer tratamiento, administrado por vía oral, para la disfunción eréctil. El gran éxito comercial del Viagra quedó

patente cuando las ventas alcanzaron los mil millones de dólares durante el primer año, reflejando el inmenso impacto que este medicamento ha tenido y tiene en la sociedad (5).

**Referencias**

- 1.- David C. Hutchings, Simon G. Anderson, Jessica L. Caldwell, Andrew W. Trafford. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? *Heart* 2018;104:1244–1250
- 2.-The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. NobelPrize.org. *Nobel Media AB* 2018. Mon. 17 Dec 2018. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary/>>
- 3.- José R. de Berrazueta. El Nobel para el óxido nítrico. La injusta exclusión del Dr. Salvador Moncada. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 221-226
- 4.- Robert Lukowski, Thomas Krieg, Sergei D. Rybalkin, Joseph Beavo and Franz Hofmann. Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: boom, bust, and beyond. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35: 404-413
- 5.- Hossein A. Ghofrani, Ian H. Osterloh and Friedrich Grimminger. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 689-702

**Figura. Mecanismo de la vasodilatación mediada por la señalización NO/GMPc. Mostrando la inhibición de PDE5 por sildenafil/Viagra.**

