



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

TESIS

“Inhibidores de la 5 α -reductasa 2 como blanco molecular dirigido al
tratamiento de la hiperplasia benigna prostática”

PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA
RUDIT PEDRAZA MONDRAGON

Directores de tesis

M.C. FELIX LUNA MORALES

LAB. DE NEUROENDOCRINOLOGÍA, DEPTO. DE FARMACIA, FCQ, BUAP

DR. ALAN CARRASCO CARBALLO

LAB. DE ELUCIDACIÓN Y SINTESIS EN QUIMICA ORGANICA, LESQO, ICUAP, BUAP

Puebla Pue, 21 de octubre de 2025

Índice	
Abreviaturas	4
Índice de Figuras	5
Índice de Tablas	7
Resumen	8
1. Introducción	9
1.1 Anatomía y fisiología celular de la próstata	9
1.2 Hiperplasia benigna prostática	12
1.2.1 Función de la enzima 5 α -reductasa en el organismo humano	13
1.3 Estadística y epidemiología de la HBP en la población mexicana y mundial	16
1.4 Tratamientos médicos para pacientes con HBP	17
1.4.1 Tratamientos no invasivos	18
1.4.2 Tratamiento farmacológico	19
1.4.3 Tratamientos poco invasivos	20
1.4.4 Procedimientos invasivos	20
1.4.5 Nuevos enfoques y terapias emergentes	21
1.4.6 Tratamiento de la HBP enfocado al paciente	21
1.5 5 α -reductasa tipo 2	22
1.5.1 Búsqueda de nuevo inhibidores experimentales	23
1.5.2 Metodología in silico: búsqueda de nuevos inhibidores de la 5 α -reductasa	24
2. Justificación	29
3. Hipótesis.	30
4. Objetivos	31
4.1 Objetivo general	31
4.2 Objetivos particulares	31
5. Metodología	32

<i>5.1 Diagrama de trabajo</i>	32
<i>5.2 Diseño de moléculas</i>	33
<i>5.3 Análisis de las propiedades ADMETx</i>	33
<i>5.4 Acoplamiento Molecular</i>	34
<i>5.5 Análisis de resultados</i>	35
6. Resultados	
<i>6.1 Selección de blancos moleculares y análisis de fármacos de referencia</i>	36
<i>6.2 Análisis de similitud estructural por Swiss Target Prediction</i>	39
<i>6.3 Diseño de la base de datos y análisis de acoplamiento molecular</i>	40
<i>6.4 Selección de compuestos con base en los parámetros ADMETx</i>	41
<i>6.4.1 Selección de compuestos azaesteroides por la regla de Lipinski</i>	42
<i>6.4.2 Delimitación por la regla de Ghose</i>	43
<i>6.4.3 Selección de compuestos azaesteroides por su permeabilidad en células QPPCaco (nm/sec)</i>	44
<i>6.4.4 Análisis bi y tridimensional por docking molecular de los candidatos seleccionados</i>	47
7. Discusión	58
8. Conclusión	60
9. Referencias	61

Abreviaturas

HBP: Hiperplasia benigna prostática

PSA: Antígeno específico prostático

P63: Proteína tumoral 63

T: Testosterona

DHT: Dihidrotestosterona

STUI: Síntomas del tracto urinario inferior

RA: Receptor a andrógenos

ERA: Elementos de respuesta a andrógenos

PSA: Antígeno prostático específico

TMPRSS2: Serina proteasa 2

FKBP5: FKBP prolyl isomerasa 5

KLK2: Calicreína peptidasa 2

LNCaP: Nudo linfático de carcinoma de la próstata

SHBG: Globulina de unión a hormonas sexuales

HSP: Proteínas de choque térmico

ARA 70: Proteína coactivadora del receptor a andrógenos

NADPH: nicotianamina adenina dinucleótido fosfato

ENASEM: Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México

DGE: Secretaría de Salud

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IPSS: Puntuación internacional de los síntomas prostáticos

TURP: Resección transuretral de la próstata

TUNA: Ablandación con aguja transuretral

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

IL-6: Interleucina 6

TNF-alpha: Factor de necrosis tumoral alpha

PDE 5: Fosfodiesterasa tipo 5

NOX 4: nicotianamina adenina dinucleótido fosfato oxidase 4

STP: SwissTargetPrediction

Ser81: Serina 81

Ser515: Serina 515

Tyr534: Tirosina 534

Hdon: Donadores de enlace de hidrógeno

Hacc: Aceptores de enlace de hidrógeno

LogP: Coeficiente de partición octanol/agua (lipofilia)

Me: Grupo metilo

Et: Grupo etilo

tBu: Terbutilo

Gly: Glicina

Leu: Leucina

Índice de figuras

<i>Figura 1. Esquema de vías urinarias inferiores en humano y ratón</i>	10
<i>Figura 2. Corte histológico de la próstata humana</i>	11
<i>Figura 3. Vía celular involucrada por la activación del receptor de andrógenos</i>	14
<i>Figura 4. Conversión de testosterona a dihidrotestosterona por la acción de la enzima 5α-reductasa elaborado en ChemDraw</i>	15
<i>Figura 5. Estructuras moleculares de fármacos para el tratamiento de la HBP</i>	19
<i>Figura 6. Azaesteoides reportados por Merck</i>	23
<i>Figura 7. Interacciones de FTD y DTD en el sitio de unión a SRD5A2</i>	26
<i>Figura 8. Metodología “acomodamiento” para la identificación de inhibidores de la 5α reductasa</i>	27
<i>Figura 9. Diagrama de flujo de trabajo para el diseño de inhibidores de la 5α-reductasa que son mejores que la dutasterida</i>	32
<i>Figura 10. Estructura de un azaesteroide elaborado en ChemDraw 18.1</i>	33
<i>Figura 11. Interacción de fármacos inhibidores de la SRD5A2 de la base DrugBank</i>	39
<i>Figura 12. Gráfico de barras de blancos moleculares e interacción con dutasterida</i>	40
<i>Figura 13. Interacción de la SRD5A2 con fármacos de la base DrugBank</i>	41
<i>Figura 14. Primer criterio de Lipinski</i>	42
<i>Figura 15. Segundo criterio de Lipinski</i>	42
<i>Figura 16. Tercer criterio de Lipinski</i>	42
<i>Figura 17. Cuarto criterio de Lipinski</i>	43
<i>Figura 18. Primer criterio de Ghose</i>	43
<i>Figura.19. Segundo criterio de Ghose</i>	44
<i>Figura 20. Criterio por QPPCaco</i>	44
<i>Figura 21. Gráfico de barras de los azaesteroides seleccionados</i>	45
<i>Figura 22. Moléculas seleccionadas en forma bidimensional</i>	46
<i>Figura 23. Acoplamiento molecular de dutasterida con SRD5A2</i>	47
<i>Figura 24. Aza, N-Gly, CHx</i>	47

<i>Figura 25. Aza, N-Asn, Ipr</i>	48
<i>Figura 26. Aza, BZ(2O-), H</i>	49
<i>Figura 27. Aza, N-Pro, Et</i>	49
<i>Figura 28. Aza, BZ(2O-), Et</i>	50
<i>Figura 29. Aza, Bz(2NH-), Me</i>	51
<i>Figura 30. Aza, N-Ala, nPn</i>	51
<i>Figura 31. Aza, N-Phe, Me</i>	52
<i>Figura 32. Aza, Bz(2O-), Me</i>	53
<i>Figura 33. Aza, N-Gly, nBu</i>	53
<i>Figura 34. Aza, N-His, Et</i>	54
<i>Figura 35. Aza, N-Ala, sBu</i>	55
<i>Figura 36. Aza, N-Pro, H</i>	55
<i>Figura 37 7. Moléculas superpuestas en el sitio de acción de la SRD5A2</i>	56

Índice de tablas

<i>Tabla 1. Puntaje internacional de síntomas prostáticos</i>	18
<i>Tabla 2. Criterios de inclusión o exclusión que se usarán en el estudio</i>	34
<i>Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de los fármacos inhibidores de la SRD5A2</i>	36
<i>Tabla 4. Interacción de la testosterona y fármacos inhibidores en la SRD5A2</i>	38
<i>Tabla 5. Compuestos azaesteroides seleccionados de acuerdo con criterios ADMETx.</i>	45
<i>Tabla 6. Resumen de los aminoácidos de SRD5A2 que interaccionan con los compuestos azoesteroides</i>	57

Resumen

La hiperplasia benigna prostática (HBP) es una enfermedad con alta frecuencia en los varones adultos y mediada por la 5α -reductasa 2 (SRD5A2), la enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). El tratamiento farmacológico de la HBP actual incluye el uso de inhibidores de la SRD5A2 como la finasterida y la dutasterida, fármacos con buena eficacia, sin embargo, presentan efectos adversos y baja tolerabilidad. En este trabajo se buscaron nuevos inhibidores esteroidales por metodología in silico utilizando herramientas de modelado molecular, predicciones de blancos farmacológicos y filtros farmacocinéticos basados en los parámetros ADMETx. Se construyó una base de datos de los derivados azaesteroides que fueron evaluados por las reglas de Lipinski y Ghose, también por acoplamiento molecular comparativo vs la dutasterida como referencia. Se seleccionaron compuestos con mayor afinidad de unión y perfiles farmacocinéticos favorables identificando interacciones clave con los aminoácidos GLN56, SER31, ARG114 y GLY115. Se obtuvieron 13 azaesteroides con mejor potencial farmacoterapéutico que la dutasterida. Estos azaesteroides son candidatos prometedores para el desarrollo de terapias farmacológicas con mayor especificidad y seguridad para tratar la HBP. En breve, con metodología in silico y la química computacional identificamos fármacos específicos dirigidos a la SRD5A2 como nuevas alternativas terapéuticas para tratar pacientes con HBP.

1. Introducción

El sistema urinario masculino tiene funciones esenciales para el mantenimiento del equilibrio hídrico y la excreción de diversas sustancias a través de la orina. Este sistema incluye a los riñones, los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra. En los varones, por debajo de la vejiga urinaria se ubica la próstata, la cual es atravesada por la uretra siendo crucial en el proceso de la micción. En los hombres mayores a 50 años es común el crecimiento benigno de la próstata conocido como hiperplasia benigna prostática (HBP). El aumento de la glándula puede comprimir la uretra prostática y generar síntomas urinarios molestos como dificultad para iniciar la micción, flujo urinario débil, aumento de la frecuencia urinaria y sensación de vaciamiento incompleto (Berry et al., 1984). A pesar de ser considerada como una condición clínica benigna, la HBP representa una de las causas más frecuentes de obstrucción del tracto urinario inferior en los hombres adultos, afectando significativamente su calidad de vida (Delgado-Balderas et al., 2020).

1.1 Anatomía y fisiología celular de la próstata

La próstata humana es una glándula que pesa aproximadamente 15-20 gramos con forma de pirámide localizada por debajo de la vejiga urinaria y en frente con el extremo piramidal en contacto con la uretra peneana y la base en contacto con la vejiga (Ittmann, 2018). La próstata rodea la uretra prostática, mientras que las vesículas seminales se localizan bilateralmente en la base de la próstata. La próstata humana es una glándula con tres regiones; zona periférica, zona de transición y zona central, anatómicamente similar a la de los ratones (Figura 1) (Ittmann, 2018). En la zona periférica está la porción exterior de la próstata, que en estado sano constituye alrededor del 70% de la próstata y es el origen de la mayoría de los cánceres en los humanos. La zona de transición se localiza cerca de uretra prostática, constituye cerca del 5 % de la próstata y casi no identificada en la mayoría de los hombres jóvenes. Sin embargo, en los hombres mayores a 60 años, la zona de transición es considerablemente agrandada por hiperplasia, por proliferación celular (Figura 2), la zona central está compuesta por el resto de la glándula. El epitelio glandular de la próstata está compuesto por acinos y ductos con tres tipos de células; las luminales, las basales y las neuroendocrinas. El acino tiene apariencia papilar y muy pronunciada en la zona central de la glándula. Las células luminales son columnares con citoplasma eosinófilo y núcleo redondo. Las células luminales

secretan varios productos al lumen y contribuyen a la formación del líquido seminal. Estos productos incluyen al antígeno específico prostático (PSA) y son fuertemente inmunorreactivas al PSA. Las células basales son adyacentes a la membrana basal, con núcleo ovoide y citoplasma abundante. El número de células basales es muy variable entre las próstatas de los individuos y regularmente se identifican con colorantes como la hematoxilina y eosina, también por inmunorreactividad a la proteína p63 y con citoqueratinas en el plasma. Las células neuroendocrinas no se pueden identificar en secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, pero si con marcadores específicos como la cromogranina A y sinaptofisina. Adicionalmente, los cuerpos eosinófilos amiloides pueden identificarse en los acinos de la próstata (Figura 2).

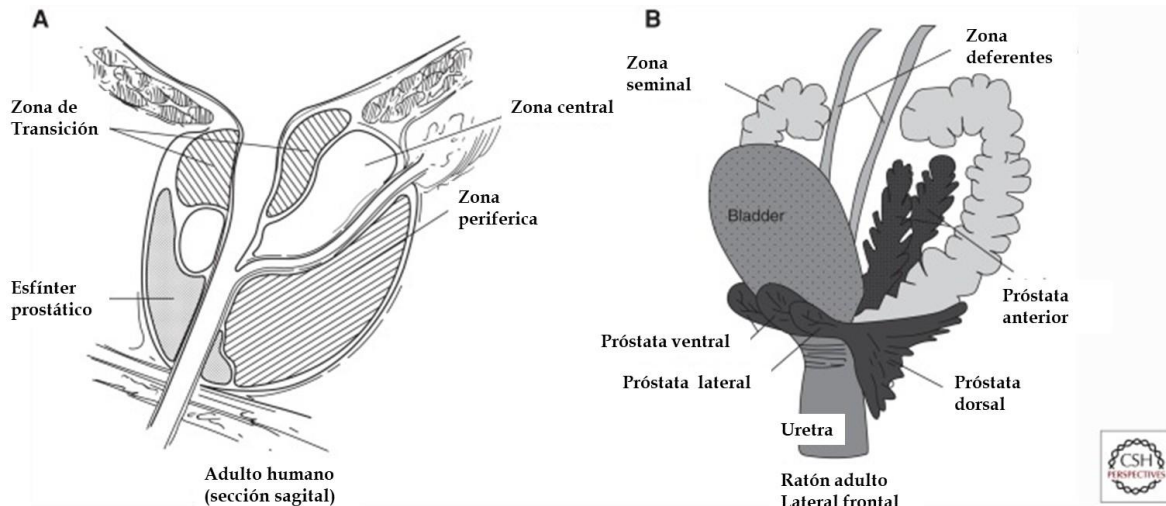


Figura 1. Esquema de las vías urinarias inferiores de humano y ratón. A. sección transversal de la próstata humana con sus tres zonas. B. Próstata de ratón. Tomado de Ittmann, 2018.

La próstata coexiste con el conducto eyaculador por el que se transporte el esperma desde los testículos y se une a la uretra prostática que transporta la orina desde la vejiga, en la próstata se unen el sistema urinario y del sistema reproductor (Bhavsar & Verma, 2014. Como se anotó antes, la próstata puede experimentar crecimiento anormal o HBP, una condición frecuente en hombres mayores a 50 años. Esta patología, aunque benigna, puede generar síntomas urinarios que comprometen al tracto urinario inferior que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes por la compresión de la uretra y a la obstrucción del flujo urinario (Berry et al., 1984; Delgado-Balderas et al., 2020).

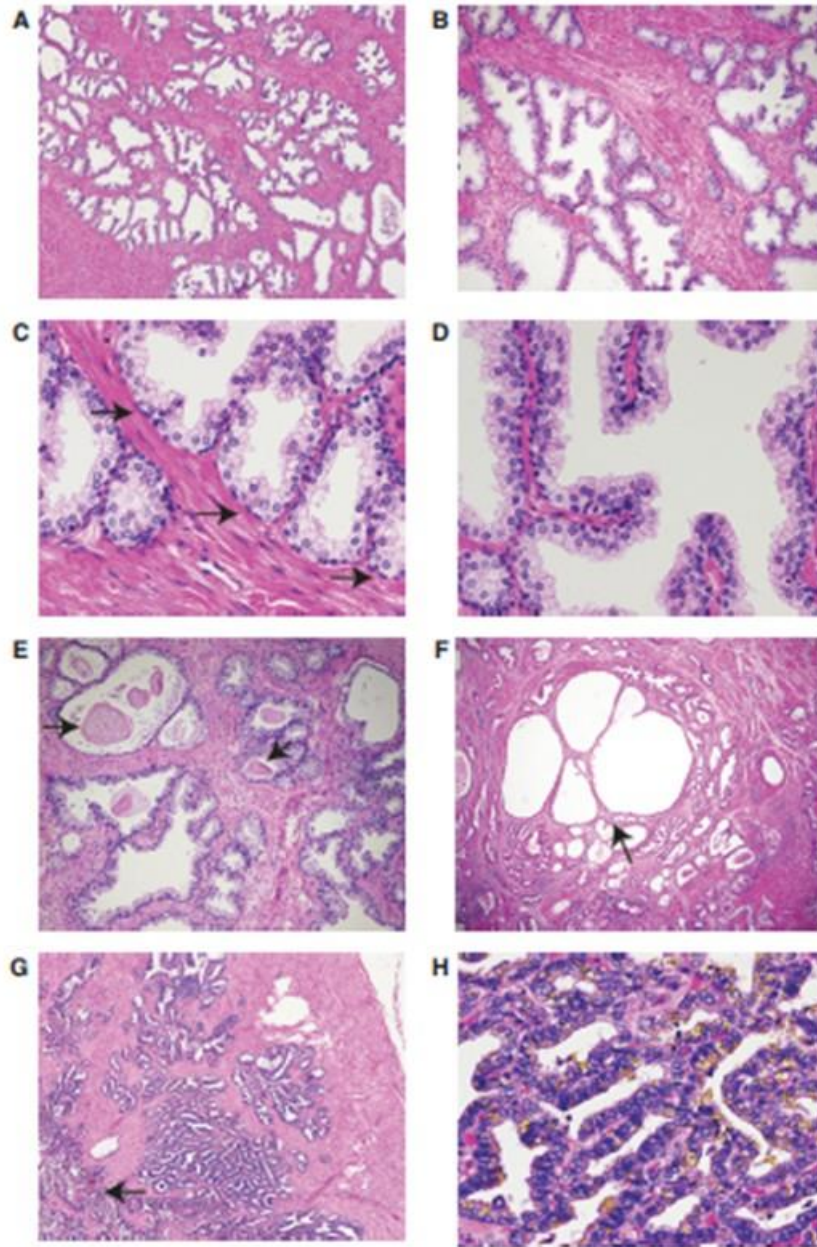


Figura 2. Próstata y vesículas seminales humanas. (A) baja, (B) media, y (C, D) vistas superiores de la zona periférica de la próstata. Lóbulos de los acinos (A, B). Células basales con núcleo ovoide y membrana basal delgada (C, flechas). Acinos con papilla pequeña (D). (E) Cuerpo amiloide laminado (flechas). (F) HBP con nódulos en proliferación en el epitelio y estroma. La atrofia cística es común en los nódulos hiperplásicos. (G) Vesícula seminal inferior con lumen central indicado por la flecha con estructuras glandulares pequeñas. (H) Vesícula seminal superior; epitelio abundante color amarillo por el pigmento lipofuscina. Tomado de Ittmann, 2018.

1.2 Hiperplasia benigna prostática

La hiperplasia benigna prostática (HBP), también conocida como agrandamiento benigno de la próstata, es una de las condiciones más frecuentes que afecta a los hombres de la tercera edad, se diagnostica por aumento del tejido glandular y del musculo liso en la zona central de la próstata (Figura 2) (Berry et al., 1984). Este crecimiento ocurre por factores internos y externos. Entre los factores internos se encuentran los cambios hormonales asociados al envejecimiento, en especial por el aumento de la conversión de testosterona (T) a dihidrotestosterona (DHT), una hormona clave en el crecimiento de la próstata, además, de la predisposición genética de los individuos. En los segundos, se incluye a la obesidad, al sedentarismo, al consumo de alcohol, consumo de tabaco, a los estados de ansiedad y al sedentarismo, entre otros (Delgado-Balderas, 2020). Todas ellas son factores de riesgo que aceleran o agravan el desarrollo de la HBP (Delgado-Balderas, 2020).

Clínicamente, la HBP se manifiesta con síntomas del tracto urinario inferior (STUI), estos síntomas consisten en procesos obstructivos como el flujo urinario débil, vaciamiento vesical incompleto y dificultad para iniciar la micción. También pueden existir proceso irritativo e inflamación que conlleva a la mayor frecuencia urinaria, urgencia para orinar y nicturia. Es importante señalar que los STUI pueden ser consecuencia de diversas afecciones, incluyendo problemas relacionados con la innervación vesical y al envejecimiento, así como a la obstrucción del flujo de salida de la orina causada por el agrandamiento de la próstata. Los STUI debidos a la HBP aumentan con la edad, a los 90 años, la mayoría de los hombres tienen HBP. Es importante señalar que la HBP no es precursora del cáncer de próstata (Aaron et al., 2016).

La HBP, debido a su alta prevalencia se considera como un problema de salud pública. El diagnóstico y tratamiento oportuno no solo ayudan a prevenir complicaciones como la retención urinaria aguda, infecciones del tracto urinario inferior y reducir los STUI, incluso pueden prevenir la aparición de cálculos vesicales y renales, sino que también permiten prevenir prostatitis y mejorar el bienestar general de los pacientes. Por lo anteriormente expresado, resulta fundamental comprender los mecanismos fisiopatológicos de la HBP, los factores de riesgo asociados y las opciones terapéuticas disponibles, tanto farmacológicas como quirúrgicas y abordar esta condición clínica de manera integral para restablecer la salud de las personas (Delgado-Balderas, 2020).

1.2.1 Función de la enzima 5 α -reductasa en el organismo humano

Durante la embriogénesis, la diferenciación de los testículos está determinada por genes localizados en el cromosoma Y e inicia la producción de testosterona. Esta hormona promueve la formación de los genitales externos masculinos y contribuye a la diferenciación inicial de la próstata (Schmidt & Tindall, 2011). Además, la acción de la DHT interviene en el proceso de diferenciación de las células de la próstata, este fenómeno ocurre a partir de la décima semana de gestación. Posteriormente, la testosterona y la DHT participan en el desarrollo, maduración, mantenimiento y función de la próstata. Mientras que la testosterona se encuentra predominantemente en la sangre, la DHT se encuentra en concentración mayor en las células de la próstata (Schmidt & Tindall, 2011). Específicamente, las células de Leydig de los testículos son responsables de sintetizar el 90-95 % de la testosterona circulante y el 5-10 % restante se sintetiza en las células de las glándulas suprarrenales. Por su parte, la DHT se obtiene a partir de la conversión de testosterona a través de la acción de las enzimas 5 α -reductasa tipo I y tipo II (Russell & Wilson, 1994).

Entre los andrógenos se incluye a la testosterona, a la androsterona y a la androstenediona, mismas que actúan a través del receptor de andrógenos (RA), un receptor nuclear perteneciente a la familia de receptores a esteroides que actúan como factores de transcripción activados por ligando (Schmidt & Tindall, 2011). Comparada con la testosterona, la DHT tiene afinidad significativamente mayor por el RA, lo que resulta en una activación transcripcional hasta diez veces más. Por ello, a nivel tisular, la DHT se considera el principal ligando en la señalización mediada por este receptor (Harris et al., 2009).

En estado inactivo, el RA se encuentra en el citoplasma, está asociado a proteínas chaperonas de choque térmico que lo estabilizan y permiten su unión con el ligando. Tras la unión con la molécula de andrógeno, el RA forma dímeros y fosforila a Ser81, Ser515, Tyr534, lo que facilita su translocación al núcleo. Ya en el núcleo, el RA se une a los elementos de respuesta a andrógenos (ERA) y activa la transcripción de genes específicos como antígeno prostático específico (*PSA*), proteasa transmembrana, serina 2 (*TMPRSS2*), peptidyl-prolyl cis-trans isomerasa 5 (*FKBP5*) y peptidasa relacionada con caliceína 2 (*KLK2*), esto probado en células de adenocarcinoma de próstata humana (LNCaP) sensibles a andrógenos (Jin et al.,

2018). Como resultado de este proceso ocurre la respuesta celular por acción de los andrógenos (Figura 3) (Harris WP et al., 2009)

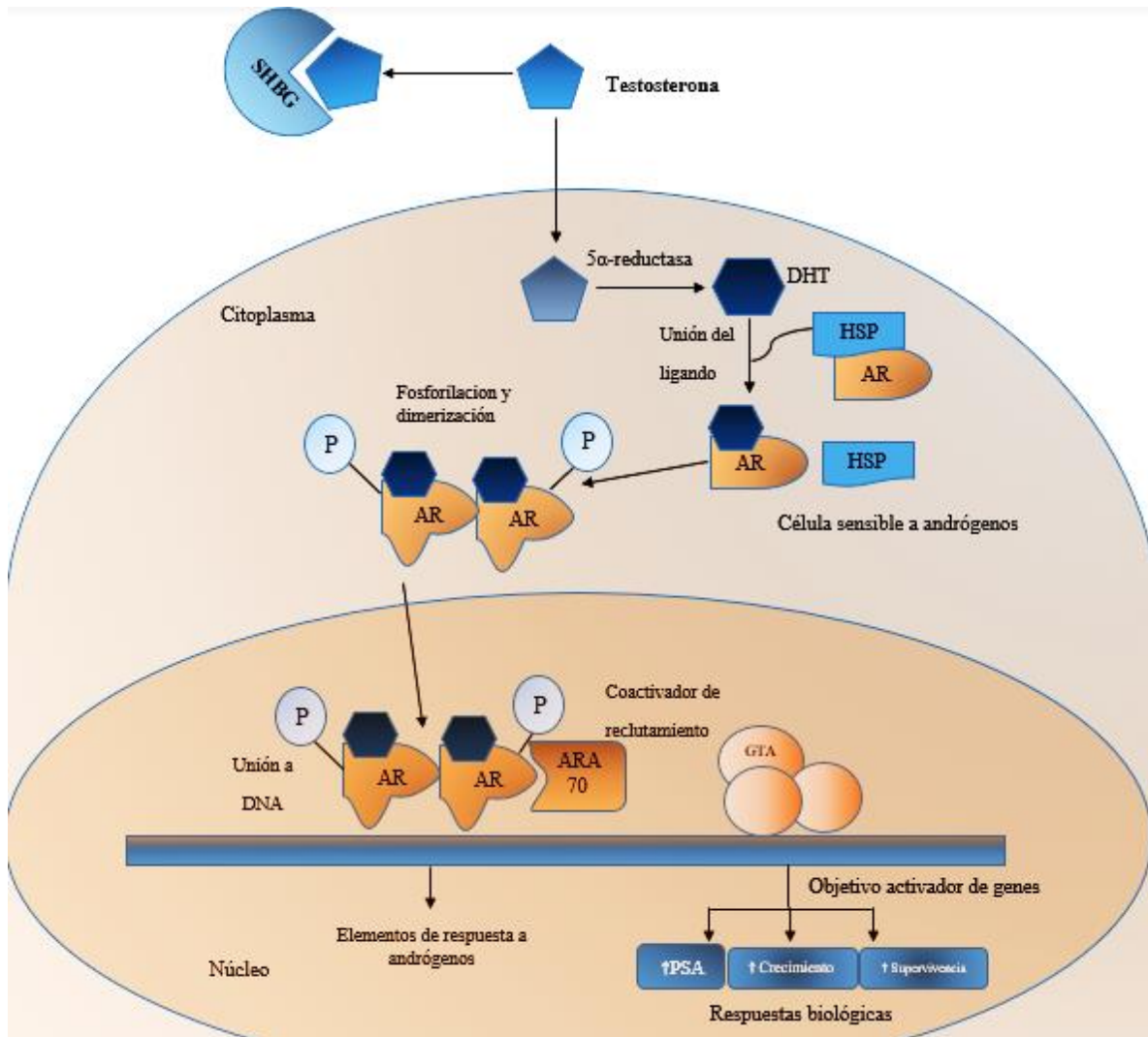


Figura 3. Esquema de la vía celular implicada en la activación del receptor de andrógenos. Globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG), dihidrotestosterona (DHT), proteínas de choque térmico (HSP), receptor de andrógenos (AR), grupo fosfato (P), proteína asociada al receptor de andrógenos (ARA 70), guanina trifosfato activa (GTA). Tomado de Harris et al., 2009.

La testosterona puede transformarse en DHT por la acción de la enzima 5- Δ 4-cetoesteroide α -reductasa, también conocida como 5 α -reductasa y EC: 1.3.1.22. Esta enzima fue caracterizada por primera vez en la década de 1950 mediante estudios realizados en cortes de hígado de ratas, donde observaron su capacidad para reducir la desoxicorticosterona a su correspondiente metabolito 5 α -reducido (Russell & Wilson, 1994). Posteriormente se

confirmó que esta enzima puede metabolizar diversos compuestos esteroidales y usa como cofactor un nucleótido de piridina.

La 5α -reductasa usualmente utiliza a la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) como cofactor (Harris et al., 2009). No obstante, inicialmente no era claro si la actividad reductora era atribuible a una única enzima o si existían varias isoformas responsables de las reducciones de los compuestos esteroides. Posteriormente, en 1960 a través de estudios en tejido prostático se probó que la DHT es el andrógeno más potente que la testosterona. En estos ensayos, se administró testosterona radiomarcada a ratas y se obtuvo acumulación significativa de DHT en los núcleos de las células de la próstata ventral, lo que permitió confirmar que la DHT es el principal mediador del crecimiento de la próstata, y también implicada en la progresión de la HBP (Russell & Wilson, 1994).

Actualmente es establecido que, en los humanos, la enzima 5α -reductasa es responsable de la reducción estereoespecífica e irreversible de esteroides 3-oxo-4-en a sus correspondientes metabolitos 5α -reducidos. Esta enzima es una proteína de microsomas y anclada a la membrana del retículo endoplásmico. Su acción se dirige principalmente a hormonas esteroidales que presentan un grupo cetónico en la posición C3 y un doble enlace entre los carbonos 4 y 5 del anillo A, se incluye a los andrógenos, glucocorticoides y también a los mineralocorticoides (Russell & Wilson, 1994). La reacción catalizada por la 5α -reductasa es estereoespecífica, resultando en la reducción del doble enlace $\Delta_{4,5}$ y en la formación del metabolito 5α -reducido correspondiente (Figura 4).

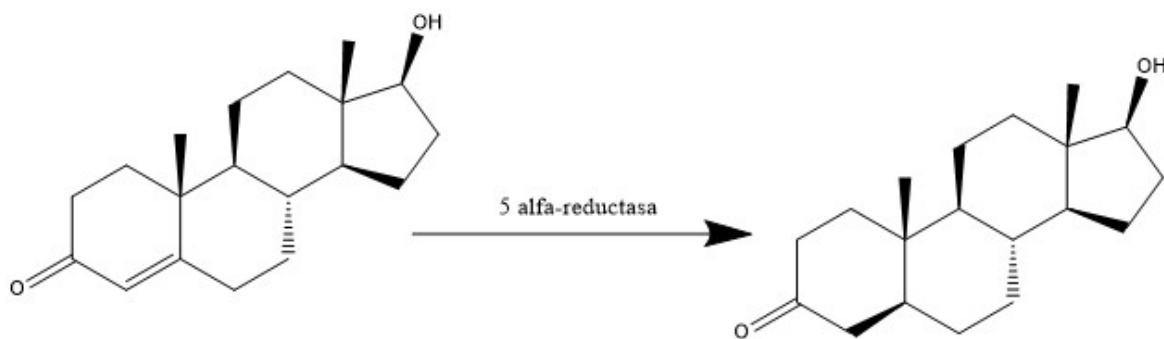


Figura 4. Esquema para la conversión de testosterona a dihidrotestosterona por acción de la enzima 5α -reductasa. Imagen realizada con ChemDraw.

En humanos se han identificado tres isoformas o tipos de la 5 α -reductasa: I, II y III, mismos que son codificadas por genes los SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3, respectivamente (Russell & Wilson 1994; Uemura et al., 2007).

- **5 α -reductasa tipo I:** se encuentra principalmente en la piel, cuero cabelludo, glándulas sebáceas, hígado y cerebro.
- **5 α -reductasa tipo II:** se expresa en próstata, vesículas seminales, epidídimo, folículos pilosos, útero y tejidos de genitales externos. Es la más relevante en la próstata, y por ello tiene importancia clínica en la HBP.
- **5 α -reductasa tipo III:** se expresa en tejidos prostáticos, testículos y algunos tejidos tumorales, aunque su función aún se estudia.

De las tres isoformas de la 5 α -reductasa, la isoforma tipo II es la más relevante en la fisiología de la próstata. Esta isoforma se expresa predominantemente en tejidos andrógeno-dependientes como la próstata, vesículas seminales, epidídimo, folículos pilosos y genitales externos (Russell & Wilson, 1994). Dado su alta expresión en células de la próstata, la convierte en la principal responsable de la conversión de testosterona a DHT.

1.3 Estadística y epidemiología de la HBP en la población mexicana y mundial

A nivel mundial, la HBP es una de las enfermedades urinarias común en hombres de edad avanzada, se ha estimado que 50-75% de los hombres mayores de 50 años, presenta algún grado de HBP (Miernik, 2020). La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, así, en hombres mayores a 80 años, la prevalencia puede superar al 80% (Awedew et al., 2022). Además, en las últimas décadas ha aumentado en número de consultas médicas por síntomas urinarios relacionados con HBP, fenómeno que está en relación con el envejecimiento en la población, al mayor conocimiento científico y clínico de la enfermedad y al nivel de concientización de la misma enfermedad (Awedew et al., 2022).

Adicionalmente, la carga económica y social de la HBP es significativa. En Estados Unidos de Norteamérica se estima que más de 4 millones de consultas médicas anuales están relacionadas con síntomas del tracto urinario inferior causados por HBP, impactando considerable al sistema de salud (Ye et al., 2024). En el mundo, el aumento en la esperanza de vida se traduce en mayor número de hombres susceptibles y hace previsible el incremento

sostenido de la demanda de atención médica por patología relacionado al sistema urinario (Ye et al., 2024).

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento (ENASEM, 2021), 58.3 % de los hombres de 60-74 años refirieron no realizarse examen de la próstata, y en los hombres de 75 años y más, alcanzó el 63.2 % (INEGI 2021). En el año 2015, se registraron 82,057 casos nuevos de cáncer de próstata por las diferentes instituciones de salud de México, de los cuales, 72 % fueron mayores de a 60 años (DGE) (Secretaría de Salud, 2015).

Cabe señalar que los datos epidemiológicos de la HBP son variables según la definición de la patología y la fuente de información utilizada (Robert et al, 2018). La mayoría de las publicaciones científicas sobre la HBP se basaron en datos obtenidos en población de Europa y Estados Unidos de Norteamérica, cabe precisar que más del 50% de las publicaciones sobre HBP fueron ensayos multicéntricos. Esta enfermedad afecta a todos los grupos humanos, sin embargo, se ha reportado mayor prevalencia en hombres afroamericanos y menor prevalencia en hombres de origen asiático. En los hombres de raza caucásica, la prevalencia es intermedia. Esto sugiere que los factores genéticos y ambientales pueden jugar un papel importante en la manifestación de la enfermedad de HBP (Nguyen et al 2025). La edad es el factor principal de riesgo, a medida que los hombres envejecen, la probabilidad de padecer HBP aumenta. Además, se reconoce que otras patologías como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad también influyen en la aparición y en la gravedad de la HBP, las comorbilidades complican el manejo clínico de los pacientes. La presencia de síndrome metabólico se ha asociado con un mayor volumen prostático y mayor severidad de los síntomas urinarios. Esta situación clínica es sustento a la necesidad de aplicar un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y tratamiento de la HBP, considerando la complejidad del cuadro clínico en el paciente mayor por la presencia de múltiples condiciones patológicas, algunas de ellas crónicas (Nguyen, 2025).

1.4 Tratamientos médicos para pacientes con HBP

Las opciones terapéuticas para la HBP incluyen desde la simple vigilancia médica, hasta procedimientos quirúrgicos como la resección transuretral de la próstata o la adenomectomía prostática, según la gravedad del caso. Entre estos extremos se encuentran los tratamientos mínimamente invasivos, como la terapia con microondas y alternativas farmacológicas que

incluyen el uso de los bloqueadores α 1-adrenérgicos y los inhibidores de la 5 α -reductasa (Camacho et al., 2015).

La selección del tratamiento se basa en la evaluación objetiva de los síntomas clínicos, para lo cual se consideran las recomendaciones establecidas por la Asociación Americana de Urología (AAU) para el manejo de la HBP. Estas guías utilizan como herramienta principal el puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS) (Tabla 1), que se aplica a los pacientes con sospecha de HBP junto con los hallazgos del examen físico y el nivel del antígeno prostático específico (González et al., 2007; Camacho et al., 2015).

Tabla 1. Puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS). (IMSS, 2018).

Ocurrencia		Nunca	Menos de 1 de cada 5 veces	Menos de la mitad de las veces	Alrededor de la mitad de las veces	Mas de la mitad de las veces	Casi siempre
No.	Síntoma						
1	Durante el último mes, ¿Cuántas veces he tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga después de orinar?	0	1	2	3	4	5
2	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar en menos de dos horas después de la última vez que orino?	0	1	2	3	4	5
3	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha notado que empezando a orinar el chorro se detiene y vuelve a empezar?	0	1	2	3	4	5
4	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha notado que orina sin fuerza?	0	1	2	3	4	5
6	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha tenido que esforzarse para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7	Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar entre la hora de acostarse y la hora de levantarse?	0	1	2	3	4	5

Puntuación: < 8 puntos = Leve. 8 a 9 puntos = Moderada > 20 puntos = severa

1.4.1 Tratamientos no invasivos

En pacientes con síntomas leves a moderados, los tratamientos no invasivos o mínimamente invasivos son la primera elección terapéutica. Entre ellos, están los siguientes: Cambios en el estilo de vida. Se pide reducir el consumo de cafeína, consumo de alcohol, no fumar, evitar la ingesta de líquidos antes de dormir, orinar con regularidad y actividad física moderada todos los días de la semana (Haile et al., 2024; Yoosuf et al., 2024). Estos cambios de hábito ayudan a aliviar los síntomas sin necesidad de medicamentos ni procedimientos médicos.

1.4.2 Tratamiento farmacológico

Los bloqueadores alfa como tamsulosina o alfuzosina relajan el músculo liso de la próstata y la vejiga, facilitan el flujo de la orina. Su acción es rápida y son bien tolerados, aunque pueden causar hipotensión postural y eyaculación retrógrada (Yoosuf et al., 2024; Haile et al., 2024). Otros fármacos utilizados son los inhibidores de la 5 α -reductasa como finasterida o dutasterida que reducen el tamaño de la próstata bloqueando la conversión de testosterona en DHT (Fig. 5) Estos fármacos han sido útiles en próstatas grandes, aunque su efecto se observa después de varios meses de tratamiento y pueden afectar la función sexual. También pueden aplicarse terapias combinadas. En muchos casos, se prescriben ambos tipos de medicamentos para mejorar la eficacia y reducir el riesgo de progresión de la HBP (Csikós et al., 2021).

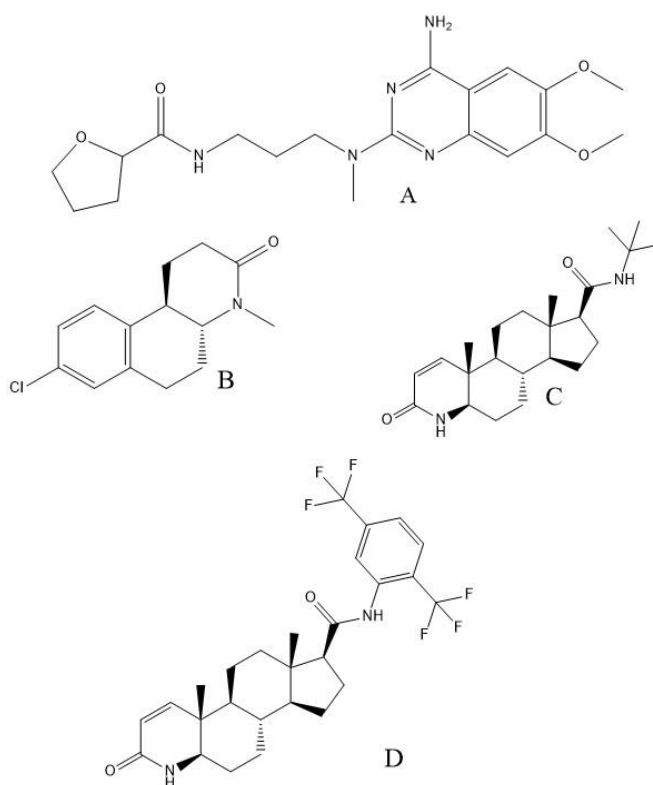


Figura 5. Moléculas utilizadas en medicamentos para el tratamiento de la HBP. Alfuzosina (A), bexlosterida (B), Finasterida (C), Dutasterida (D).

1.4.3 Tratamientos poco invasivos

Cuando los medicamentos no restauran la salud de los pacientes con HBP o además tienen efectos adversos, se opta por técnicas poco invasivas. Estas opciones terapéuticas buscan mejorar los síntomas con riesgo bajo y recuperación rápida del paciente en comparación con el uso de las cirugías tradicionales. Uno de estos métodos es la terapia térmica transuretral por microondas (TUMT). Este método utiliza microondas para destruir el tejido prostático en exceso. Es un método ambulatorio y de bajo riesgo de complicaciones médicas. Otro método es la ablación por láser. De estos existen el láser de holmio y el láser de potasio-titanyl-fosfato-KTP, ambos métodos vaporizan o enuclean el tejido prostático. Son efectivos y con perfil de seguridad bueno. Otro método es el Urolift, consiste en colocar pequeños implantes para separar los lóbulos prostáticos, proceso que abre la uretra sin reseca la superficie. Tiene la ventaja de preservar la función sexual que incluye la erección y evitar la eyaculación retrógrada (Csikós et al., 2021).

1.4.4 Procedimientos invasivos

Cuando los pacientes presentan síntomas severos o existen complicaciones como infecciones urinarias recurrentes, cálculos vesicales o retención urinaria importante, se opta por tratamientos quirúrgicos que son más invasivos en comparación con los métodos descritos en el párrafo anterior. Se incluyen a los siguientes:

Resección transuretral de la próstata (RTUP o TURP). Este método consiste en eliminar tejido prostático a través de la uretra con un resectoscopio (Shore, 2015). Es una técnica efectiva, sin embargo, puede haber sangrado, posibles infecciones y alteraciones en la función sexual.

Prostatectomía abierta o laparoscópica. Este método se usa en pacientes con próstata muy agrandada (mayores de 80-100 g). La prostatectomía se realiza por incisión abdominal y laparoscopia, es un proceso quirúrgico útil en casos avanzados de HBP.

1.4.5 Nuevos enfoques y terapias emergentes

En los últimos años, en la clínica médica se han desarrollado alternativas de tratamiento menos invasivas y personalizadas. Una de ellas es Rezūm, un método que utiliza vapor de agua para destruir el tejido prostático. Es un método poco invasivo, ambulatorio y tiene pocas alteraciones sobre la conducta sexual. Otro método es la ablación con aguja transuretral (TUNA). En este método se usan ondas de radiofrecuencia para calentar y destruir el tejido prostático, es un método poco utilizado en la práctica clínica. Finalmente, están las terapias dirigidas con enfoque molecular y genético. Son técnicas en fase experimental, en ellas se explora el uso de receptores hormonales específicos para modular el crecimiento celular prostático sin afectar otras funciones del organismo de los pacientes.

1.4.6 Tratamiento de la HBP enfocado en el paciente

Un aspecto importante en el tratamiento de la HBP es tener en cuenta las condiciones del paciente como el nivel de molestia, estilo de vida y actividad sexual. En pacientes con síntomas leves y preocupaciones por su función sexual podría preferir un enfoque no invasivo. Sin embargo, en pacientes con síntomas graves y alteraciones importantes en la calidad de vida, puede ser útil la cirugía (De Nunzio et al., 2018). El diálogo entre el médico y el paciente, acompañado de evaluación clínica completa, permite diseñar un plan de tratamiento individualizado que no solo trate la próstata, sino que también se considere al ser humano que sufre. Para muchos hombres con síntomas leves a moderados, los tratamientos no invasivos o mínimamente invasivos suelen ser la primera opción terapéutica. En el siguiente párrafo, enlistamos los principales métodos empleados:

- **Cambios en el estilo de vida.** Reducir el consumo de café y alcohol, evitar la ingesta de líquidos antes de dormir, orinar con regularidad y actividad física constante. Realizar ejercicios de relajamiento como yoga y tai-chi y fortalecimiento de los músculos inferiores de la pelvis. Estos cambios ayudan a aliviar los síntomas clínicos de la HBP sin necesidad de medicamentos ni procedimientos médicos (Csikós et al., 2021).
- **Uso de alfa bloqueadores** como tamsulosina y alfuzosina. Estos fármacos relajan el músculo liso de la próstata y la vejiga y facilitan el flujo urinario. Su acción es rápida y bien tolerados, sin embargo, pueden causar hipotensión postural y eyaculación retrógrada (Yoosuf et al., 2024).

- **Inhibidores de la 5 α -reductasa** como la finasterida y dutasterida. Son fármacos que reducen el tamaño de la próstata al bloquear la conversión de testosterona en DHT. Son útiles en pacientes con próstata grande, sin embargo, a mediano plazo tienen el inconveniente de provocar impotencia sexual, libido bajo y eyaculación retrógrada (Keating et al., 2012; Fertig et al., 2017; Yoosuf et al., 2024).
- **Terapias combinadas.** Se prescriben dos medicamentos con diferentes vías de acción para aumentar la eficacia y reducir la progresión de la enfermedad (ej. Tamsulosin + mirabegron), un inhibidor de la 5 α -reductasa y un agonista β -adrenérgico, respectivamente (Fertig et al., 2017; Csikós et al., 2021).

1.5 5 α -reductasa tipo 2

El crecimiento benigno prostático está regulado por vías hormonales, principalmente por la acción de la DHT, un metabolito activo de la testosterona. La enzima 5 α -reductasa convierte la testosterona en DHT, la cual se une a receptores androgénicos en las células epiteliales y estromales de la próstata, lo que promueve la proliferación de las células de la próstata. Por ello, la 5 α -reductasa es uno de los blancos moleculares relevantes para el tratamiento de la HBP (Naslund et al., 2007).

Considerar el papel regulador de la 5 α -reductasa en el crecimiento prostático es clave para el desarrollo de fármacos dirigidos al tratamiento y control de los síntomas de la HPB, así como para prevenir la retención de la orina (Steers, 2001). La inhibición específica de la 5 α -reductasa tipo II impide la conversión de testosterona en DHT, lo que reduce significativamente los niveles de DHT en la próstata (Figura 5)

La disminución de DHT también reduce el crecimiento de la próstata dado que aumenta la apoptosis celular y en consecuencia, disminuye el tamaño de la próstata (Uemura et al., 2007; Camacho Casas et al., 2015).

Es importante puntualizar que la inhibición de la 5 α -reductasa para disminuir los niveles de DHT no afectan significativamente los niveles de testosterona en sangre, en consecuencia, hay baja incidencia de disfunciones sexuales, lo que mejora la adherencia al tratamiento. Además, los inhibidores de la 5 α -reductasa mejoran los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) al reducir el volumen prostático, siendo particularmente eficaces en pacientes con

próstatas de mayor tamaño, quienes pueden beneficiarse con aproximadamente seis meses de tratamiento farmacológico (Deters & Raymond, 2014). A continuación, se mencionan algunas investigaciones acerca de inhibidores de la 5 α -reductasa

1.5.1 Búsqueda de nuevos inhibidores experimentales

Los primeros inhibidores desarrollados fueron derivados de modificaciones estructurales de sustratos naturales, principalmente compuestos de tipo esteroidal. En este contexto, Merck reportó en 1980 una serie de 4-azaesteroides, en los cuales el carbono en posición 4 de los 3-oxo-5 α -esteroides fue sustituido por un átomo de nitrógeno logrando en estudios *in vivo* inhibición significativa de la 5 α -reductasa (Figura 6).

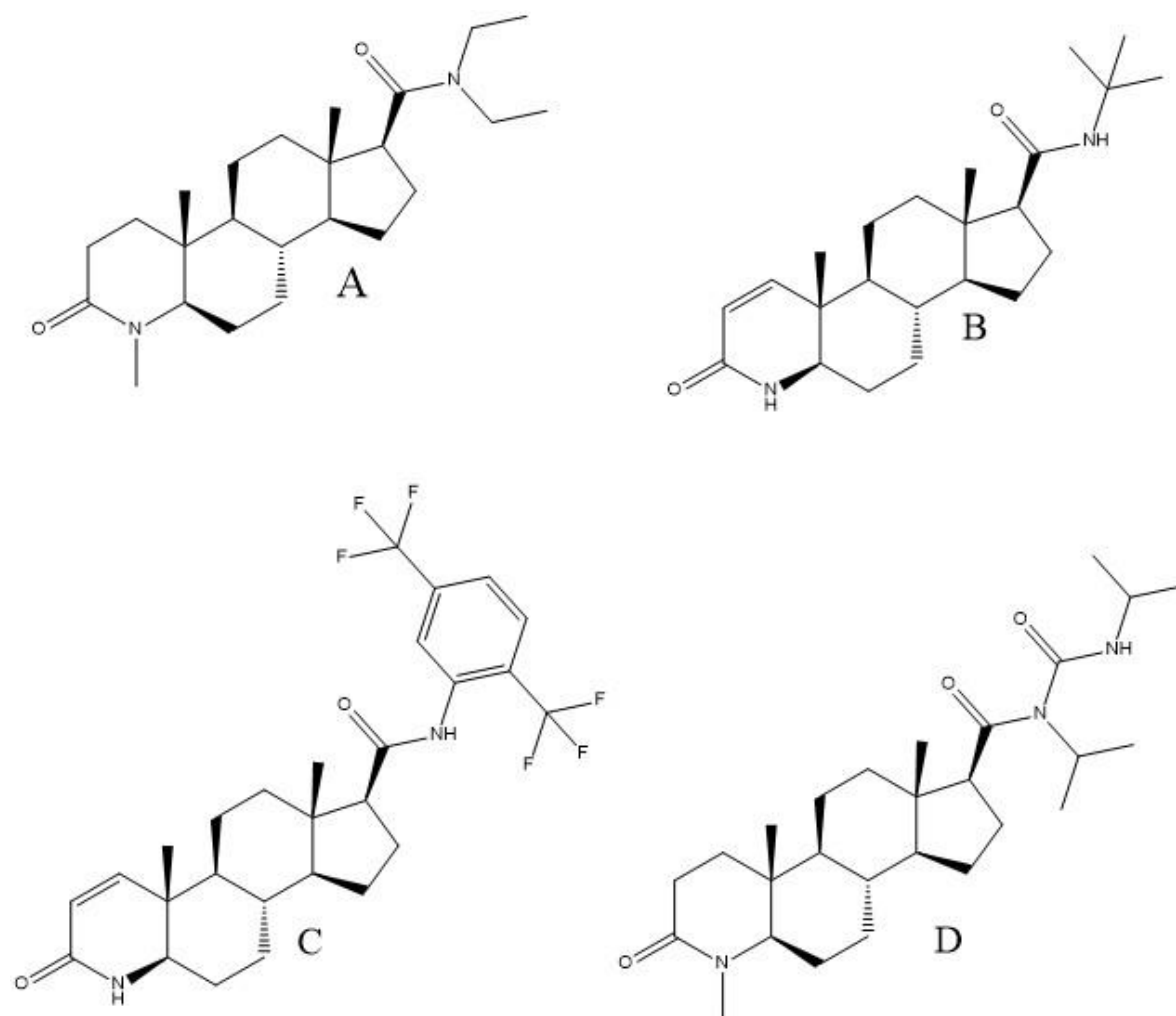


Figura 6. Azaesteroides reportados por Merck, (A) 17-N, N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-4-azaandrostane-3-one (4-MA), (B) N-(1,1-dimethyl)carbamoyl-4aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxamide (Finasterida) (C) 2,5-bis(trifluorometil)fenil-carboxamida (Dutasterida) (D) 4-methyl-3-oxo-4-aza-5 α -androstane-17 β -carbonyl (Turosterida). Elaborado en ChemDraw.

Estos azaesteroides fueron diseñados para imitar el intermediario enolato que se forma durante la reducción catalizada por la enzima y deben cumplir requisitos estructurales clave para su efectividad: una unidad 4-en-3-ona y una cadena lateral en C17 con configuración β que contenga uno o más átomos de oxígeno.

1.5.2 Metodología in silico: búsqueda de nuevos inhibidores de la 5 α -reductasa

Para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB), la inhibición de la enzima 5 α -reductasa tipo II ha sido una estrategia terapéutica por su papel clave en la conversión de testosterona en DHT, el principal andrógeno responsable del crecimiento prostático. Esta inhibición se ha logrado con fármacos como la finasterida y la dutasterida, ampliamente estudiados por su capacidad para reducir los niveles de DHT en la próstata, y en consecuencia, disminuir el volumen prostático, tal como se detalla en los trabajos de Steers (2001) y Uemura et al. (2007). Estos estudios destacan, que la inhibición de la enzima induce procesos de apoptosis celular, lo que contribuye a la reducción del tejido hiperplásico.

Sin embargo, el enfoque terapéutico ha evolucionado conforme se ha avanzado en la comprensión estructural y molecular de la enzima. A mediados de la década pasada, el diseño racional de inhibidores estaba limitado por la falta de una estructura tridimensional clara de la 5 α -reductasa (Camacho-Casas, 2015). Además, la naturaleza inestable de esta enzima complicaba su purificación y cristalización, lo cual restringía las posibilidades de desarrollar fármacos altamente selectivos y con menos efectos adversos, particularmente los relacionados con la función sexual.

En este contexto, la investigación realizada por Mendoza et al. (2023) representa un avance significativo sobre la actividad de la 5 α -reductasa. En este estudio se utilizaron herramientas de modelado molecular actuales e investigación bibliográfica cristalográfica computacional para observar la enzima en su forma activa y estudiar su interacción con diversos sustratos e inhibidores. A partir de este análisis estructural detallado, el equipo de trabajo obtuvo el reposicionamiento de fármacos y diseñó nuevos inhibidores no esteroideos dirigidos específicamente contra la isoforma tipo II de la 5 α -reductasa. El estudio se basó en técnicas de cribado virtual, acoplamiento molecular y análisis estructural de interacciones proteína-ligando.

Para la preparación del blanco molecular, se utilizó la estructura cristalina de SRD5A2 en complejo con NADPH y finasteride disponible en el Protein Data Bank (PDB ID: 7BW1). Esta estructura fue procesada mediante el entorno Schrödinger Suite utilizando parámetros previamente establecidos en la literatura. Por otro lado, los compuestos candidatos fueron obtenidos de la base de datos DrugBank, la cual proporcionó 9213 estructuras moleculares que fueron preparadas usando el módulo LigPrep del mismo entorno computacional. Como referencias, se incluyeron los fármacos comerciales finasterida y dutasterida, ambos inhibidores conocidos de SRD5A2.

El análisis de acoplamiento molecular se llevó a cabo empleando el software Glide (Schrödinger), el cual permitió predecir la afinidad de unión entre cada compuesto y el sitio activo de la enzima. Para validar la precisión del método, se realizó un proceso de redocking con finasterida, obteniendo un valor de distancia estructural RMSD de 0.998 Å, lo cual indica alta fidelidad en la replicación de la orientación del ligando original. Las interacciones moleculares resultantes fueron visualizadas y analizadas en 2D y 3D mediante los programas Maestro, BIOVIA Discovery Studio y PyMOL.

Adicionalmente, se aplicaron las reglas de Lipinski, Ghose y Veber, con el fin de seleccionar los compuestos con propiedades farmacocinéticas adecuadas para la administración oral. Tras este filtrado, se obtuvieron 290 estructuras como candidatos viables. Además, los compuestos se clasificaron mediante el sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical, OMS) para conocer su uso terapéutico actual y explorar su potencial reposicionamiento.

La afinidad de los ligandos se evaluó mediante la energía de acoplamiento (Binding Coupling Energy, BCE), comparándolos con los valores obtenidos para testosterona (-6.756 kcal/mol), finasterida (-6.799 kcal/mol) y dutasterida (-7.338 kcal/mol). Once compuestos presentaron valor de BCE superior a la testosterona, cuatro se posicionaron de manera favorable en el sitio activo de la enzima SRD5A2 al interactuar con residuos clave como E57 y R114. Estos compuestos fueron mestranol, stiripentol, lorcaserina y phenindamina.

Finalmente, se analizaron en detalle las interacciones no covalentes entre la enzima y los compuestos seleccionados, hubo puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, acomodamiento aromático y puentes salinos. Se destacó que el residuo aminoacídico E57 participó en la mayoría de las interacciones estabilizadoras, mientras que R114 jugó un papel crucial en la especificidad de unión. Aunque stiripentol no interactuó directamente con la

cadena lateral de R114, su interacción cercana y su perfil de seguridad lo posicionaron como un candidato viable para validaciones posteriores in vitro e in vivo.

En la figura 7 se muestran las interacciones no covalentes entre la proteína SRD5A2 y dutasterida y finasterida. En ambos casos, las interacciones con los residuos E57 y R114 desempeñan un papel importante en la estabilización de los complejos proteína-ligando mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas.

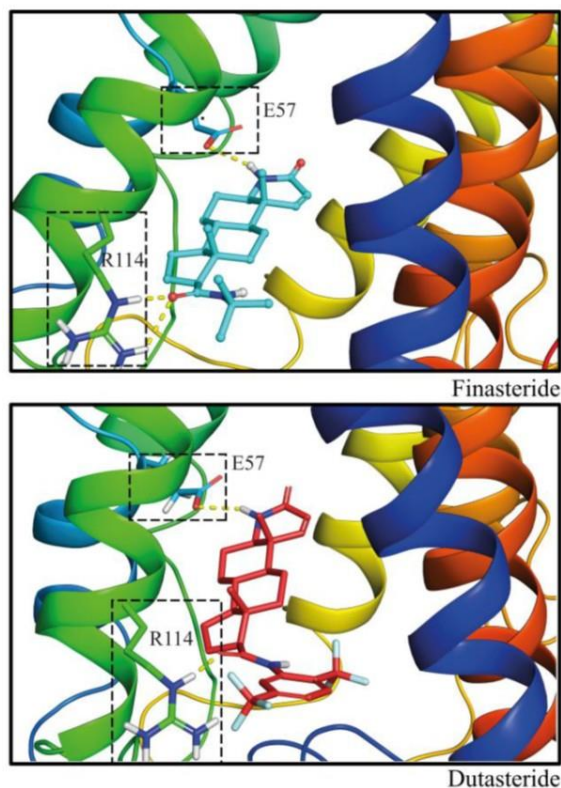


Figura 7. Interacciones moleculares de FTD y DTD en el sitio de unión SRD5A2. Mendoza et al., 2023.

Además, desde una perspectiva clínica, investigaciones de Deters & Raymond (2014) han señalado que la eficacia de los inhibidores de la 5 α -reductasa se refleja en la mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior, especialmente en pacientes con próstatas de gran tamaño. Esto refuerza la necesidad de desarrollar tratamientos específicos, como los propuestos por Mendoza, que optimicen la respuesta terapéutica y minimicen los riesgos asociados al tratamiento a largo plazo.

Así mismo, en el trabajo de Saah et al. (2023) mediante el uso combinado de “scaffold hopping” basado en el acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular, se

identificaron compuestos con afinidades de unión comparables o superiores a los fármacos de referencia. Se obtuvieron 10 candidatos con energías de unión inferiores a -10 kcal/mol, destacando especialmente los compuestos A1 y A2 con valores de -12.9 y -12.8 kcal/mol, respectivamente. Estos resultados fueron sustentados por análisis de interacciones moleculares, donde los residuos Glu57, Phe219, Phe223 y Leu224 mostraron ser críticos para la estabilidad del complejo proteína-ligando.

Adicionalmente, los estudios de dinámica molecular a 100 nanosegundos confirmaron la estabilidad estructural de los complejos, con desviaciones RMSD que oscilaron en rangos adecuados para interacciones estables. Los análisis RMSF revelaron regiones claves de flexibilidad asociadas con la interacción ligando-receptor.

Por otro lado, el perfil ADMET de los compuestos mostró resultados favorables: la mayoría de las moléculas presentaron buena absorción gastrointestinal, solubilidad de moderada a alta, buena capacidad de permeación de barrera hematoencefálica y baja toxicidad. La predicción de toxicidad mostró que los compuestos eran en su mayoría no mutagénicos, no hepatotóxicos y no citotóxicos, destacando su viabilidad como candidatos para uso en la clínica. En la figura 8 se muestra la metodología que incluye scaffold hopping, diseño *de novo* basado en fragmentos, acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular para la identificación de inhibidores potenciales de la 5 α -reductasa tipo 2 (5 α R2).

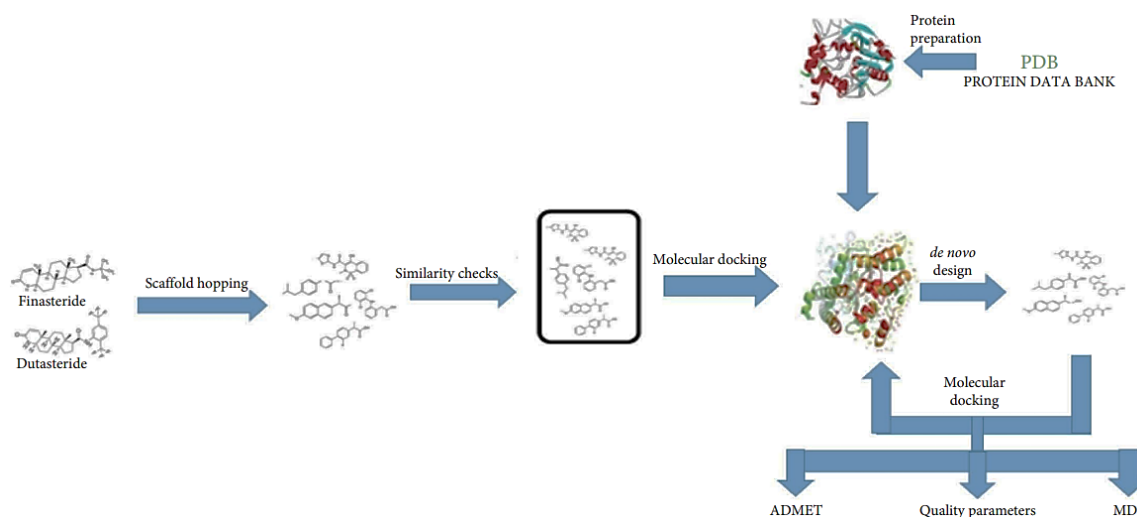


Figura 8. Metodología de acomodamiento, diseño *de novo* basado en fragmentos, acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular para la identificación de inhibidores potenciales de la 5 α -reductasa tipo 2 (5 α R-2) (Saah et al. 2023).

Kaurr et al. (2022) identificaron nuevos inhibidores esteroidales de la 5 α -reductasa. Primero, desarrollaron modelos **3D-QSAR** (relación cuantitativa estructura-actividad tridimensional) para determinar características estructurales que favorecen la actividad inhibitoria. Luego, realizaron estudios *in silico* de acoplamiento molecular (docking) y análisis de propiedades farmacocinéticas (ADME).

La bioinformática juega un papel clave en el estudio de la estructura, función e interacción de la 5 α -reductasa con compuestos inhibidores (Camacho Casas et al., 2015; Mendoza et al., 2023). El avance de las ciencias computacionales y la química teórica ha favorecido el desarrollo de sistemas *in silico*, con los cuales se pueden calcular propiedades importantes como la geometría molecular y la energía de interacción entre los compuestos. Estas herramientas permiten generar datos valiosos que complementan los resultados experimentales, incluso proporcionando información que no siempre es accesible mediante métodos tradicionales (Escalona et al., 2005).

Con la aplicación de estas técnicas computacionales, en los últimos años, el volumen de datos generado ha crecido considerablemente. Esto ha permitido la identificación de diversas macromoléculas, la determinación de secuencias de nucleótidos y aminoácidos, e incluso, en algunos casos, la elucidación de sus estructuras atómicas (Escalona et al., 2005). La integración de los datos experimentales con las herramientas de química computacional ha facilitado la relación entre la estructura química de un compuesto y su actividad biológica, mejorando la selección de los candidatos con mayor potencial para convertirse en fármacos exitosos (Jorgensen, 2004).

2. Justificación

Considerando que hay alta frecuencia de HBP entre los varones adultos mayores y la proyección de aumento de esta población en las próximas décadas tendrá implicaciones en diversos ámbitos, desde lo personal, familiar, en los sistemas de salud y en la economía local, nacional y mundial. Por lo anterior, es conveniente disponer de tratamientos no invasivos y de bajo costo, por lo tanto, es importante desarrollar medicamentos específicos y seguros para el tratamiento de enfermedades con alta frecuencia en las poblaciones como la HBP.

Es aceptado que los inhibidores de la 5α -reductasa tipo 2, como la dutasterida reducen eficazmente los niveles de DHT y disminuyen el volumen prostático mejorando los síntomas del tracto urinario en pacientes con HBP. Sin embargo, estos fármacos pueden generar efectos secundarios como disfunción sexual, lo que limita su adherencia a largo plazo. Por lo tanto, es relevante explorar nuevas moléculas con estructuras esteroideas, ya que estas presentan similitudes con los sustratos naturales de la enzima y podrían ofrecer un perfil farmacológico específico, con menor toxicidad y mejor tolerabilidad. El uso de herramientas bioinformáticas y técnicas de modelado molecular permite identificar y optimizar compuestos esteroideas que actúen como inhibidores selectivos de la 5α -reductasa tipo 2 abriendo nuevas posibilidades terapéuticas no invasivas para tratar la HBP. Cabe precisar que es importante estudiar sobre alternativas terapéuticas específicas, eficaces y seguras para tratar a los pacientes que lo requieran tratamiento para la HBP.

3. Hipótesis

Los derivados azaesteroidales con modificación en C-17 vía bioconjugación entre aminoácidos aromáticos y alquilo pueden funcionar como inhibidores de la 5α -reductasa 2 que los fármacos comerciales de referencia y por ende ser viables para el tratamiento de la HBP.

4. Objetivos

4.1 *Objetivo general*

Diseñar y seleccionar nuevos derivados esteroidales como inhibidores de la 5 α -reductasa 2 *in silico*, una diana implicada en el desarrollo de la HBP.

4.2 *Objetivos particulares*

1. Identificar dianas involucradas en la HBP para la selección de blanco molecular específico para el diseño de los compuestos.
2. Diseñar nuevos candidatos como inhibidores de la 5 α -reductasa 2
3. Analizar los parámetros ADMETs de los derivados esteroidales diseñados y de los fármacos de referencias.
4. Analizar el acoplamiento molecular entre derivados esteroidales y la 5 α -reductasa 2.
5. Seleccionar los derivados esteroidales con mejores propiedades ADMETx y con mejor interacción 2D y 3D vs la dutasterida usada como compuesto de referencia.

5. Metodología

5.1 Diagrama de Trabajo

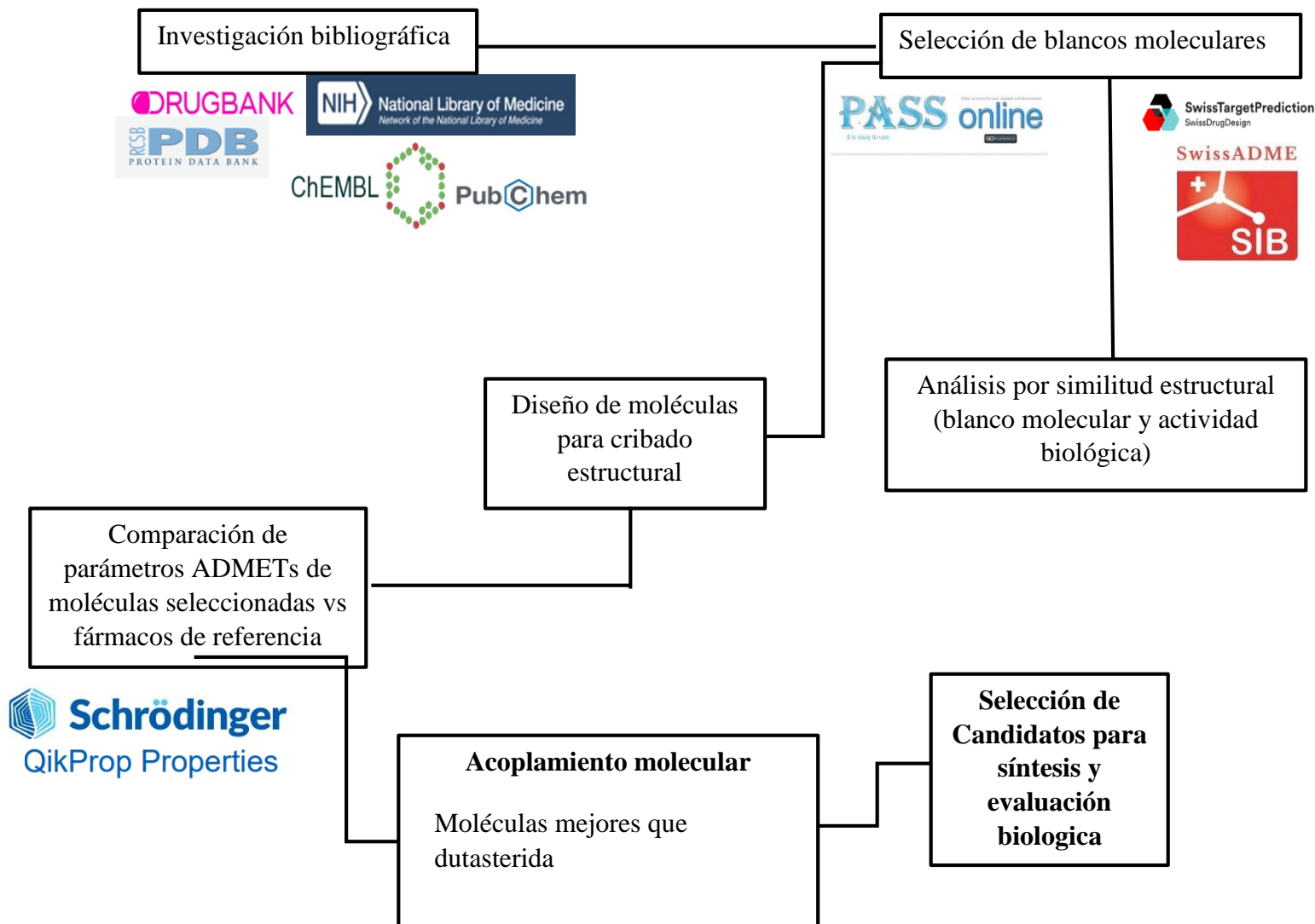


Figura 9. Diagrama de flujo de trabajo para el diseño de nuevos inhibidores de la 5 α -reductasa 2 vs la dutasterida usada como referencia.

5.2 Diseño de moléculas

- Se consultaron las bases de datos PubMed, PubChem, PDB, Clasificación ATC de fármacos.
- Se identificaron compuestos esteroidales conocidos con actividad sobre la 5 α -reductasa (Figura 9).
Se partió de 408 azaesteoides con cadena lateral conformada de:
X= nitrógeno u oxígeno.
R₁=grupo metilo (Me), grupo etilo (et), terbutilo tBu.
R₂= aminoácidos, glicina (Gly), leucina (Leu) e hidroxibenzoico.

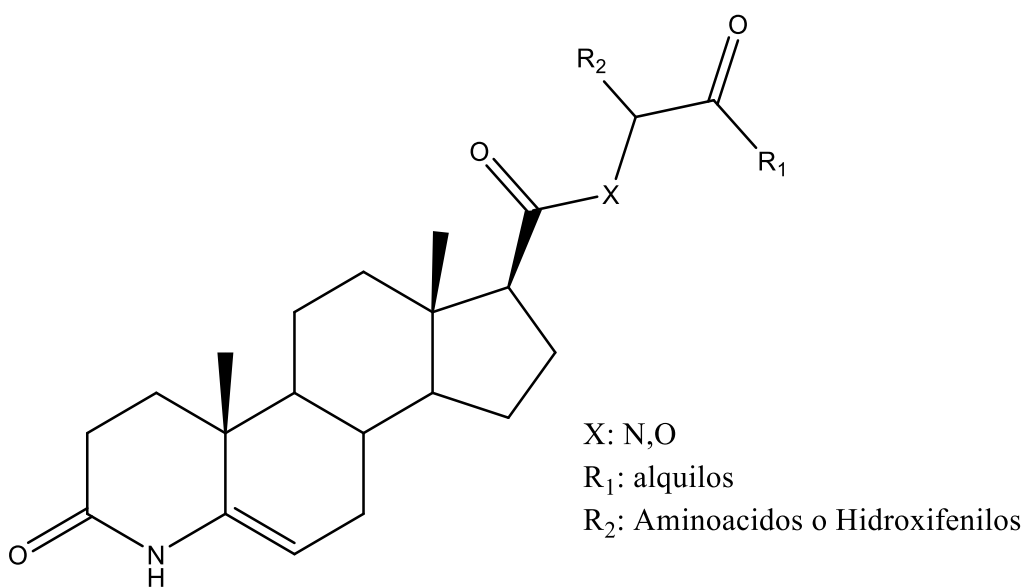


Figura 10. Diseño de Azaesteoride. Elaborado en Chemdraw 18.1.

5.3 Analisis de Propiedades ADMETx

- Se analizaron los antecedentes clínicos, farmacológicos y toxicológicos de estos fármacos.
- Por SwissTargetPrediction (STP), PassOnline y Swiss ADMETs se obtuvieron los blancos moleculares, espectros de actividad biológica y los parámetros ADMETs de los derivados esteroidales involucrados en el proyecto.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión usados en el estudio. Donadores de enlace de hidrógeno (Hdon), aceptores de enlace de hidrógeno (Hacc), coeficiente de partición octanol/agua (lipofilia, LogP).

Criterio	Parámetro evaluado	Valor de inclusión aceptado	Motivo de exclusión	Justificación en el estudio
Regla de Lipinski	Peso molecular, LogP, Hdon, Hacc	PM ≤ 500 Da LogP ≤ 5 Hdon ≤ 5 Hacc ≤ 10	Cualquier violación de más de una regla	Indica buena absorción oral y biodisponibilidad, esencial para fármacos administrados por vía sistémica.
Regla de Ghose	Peso molecular, LogP, pH.	-Peso molecular entre 180–480 - LogP entre -0.4 y 5.6 -pH de 7.0 ± 1.0	Fuera de rango en dos o más parámetros	Complementa a Lipinski evaluando características de "drug-likeness" para distribución y estabilidad.
QPPCaco (nm/sec)	Permeabilidad intestinal simulada en células Caco-2	> 25 nm/sec (ideal > 500 nm/sec)	Permeabilidad < 25 nm/sec indica baja absorción oral	Predice si el compuesto será absorbido eficientemente por vía oral, crucial para llegar a la próstata por vía sistémica.

- Se realizó el acoplamiento molecular entre la enzima 5 α -reductasa 2 y los derivados esteroideos involucrados en el proyecto.

5.4 Acoplamiento Molecular

- Se realizó el acoplamiento molecular entre los derivados esteroideos y la enzima 5 α -reductasa 2 utilizando programas como AutoDock Vina o Glide (Schrödinger).
- Se analizaron los sitios de unión, energías de acoplamiento y las interacciones principales (puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas).
- Se priorizaron los compuestos con mejor afinidad energética y conformación estable en el sitio activo de la enzima.

5.5 Análisis de resultados

- Se compararon las energías de interacción obtenidas con las de inhibidores conocidos como finasterida y dutasterida usados como referencias.
- Se elaboraron tablas y gráficas con las energías de acoplamiento molecular, tipos de interacciones y parámetros ADMET (Lapsinki, Ghose, Qpp caco).
- Se seleccionaron los compuestos más prometedores para proponerlos como candidatos inhibidores selectivos de la 5 α -reductasa 2.
- Se analizaron las relaciones estructura-actividad de los compuestos, apoyándose en la literatura científica y bases farmacológicas.

6. Resultados

6.1 Selección de blancos moleculares y fármacos de referencia

En la tabla 3 se muestran los parámetros cinéticos de los fármacos inhibidores de la 5 α -reductasa. Los datos representan el promedio y la desviación estándar en estado estable (ss), excepto T_{max} que representa la media. AUC, ss, área bajo la curva de concentración vs tiempo; CI, intervalo de confianza; CLss/F, aclaramiento; C_{max}, ss, concentración máxima; C_{min}, ss, concentración mínima del compuesto en plasma; CV, coeficiente de variación; HCl, ácido clorhídrico; GMR; razón media geométrica; t_{1/2}, vida media de eliminación; T_{max}, ss, tiempo en alcanzar ss; V_{dss}/F, volumen aparente de distribución.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de fármacos inhibidores de la 5 α -reductasa.

Fármaco	C _{min} , ss (ng/mL)	C _{max} , ss (ng/mL)	AUC, ss (ng/mL)	T _{max} , ss (h)	T _{1/2} (h)	CLss/ F (L/h)	V _{dss} / F (L)	Interacciones	Reacciones adversas	Referencia s
Bexlosterida	12 (5). Fase 1	40.5 (14.3)	450 (120.00)	No reportadas	24	4.5 (1.5)	No reportada	Finasterida/ dutasterida, ketoconazol, ritonavir.	Eyacuación retrograda y acné	[7,9]
Finasterida	8.2 (3.00)	37 (13.00)	389(98)	8.00 (3.00, 12.00)	6 (1.5)	3.1 0.8	76	Inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, ritonavir, anticolinérgicos , tamsulosina, antidepresivos como sertralina, fluoxetina.	Disfunción eréctil, disminución de la libido, ginecomastia	[5,4,9]
Dutasterida	40 (15.00)	56 (20.00)	5400 (1600)	4.00 (2.00- 3.00)	5 semanas	0.8 (0.3)	300	Inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, ritonavir. Inhibidores de la 5- α - reductasa: finasterida	Disfunción eréctil, disminución de libido, ginecomastia, eyacuación anormal	[3,7,12]

Al comparar los parámetros cinéticos de los inhibidores de la 5 α -reductasa, se deduce que la dutasterida tiene ventajas significativas sobre la finasterida y la bexlosterida en el contexto de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) (McConnell et al, 1992; Clark et al, 2004, Gormley, 1992). Esto debido a que la dutasterida tiene vida media plasmática significativamente más larga en comparación con los otros dos fármacos (5 semanas) y permite mantener niveles plasmáticos estables de inhibición más largos en el organismo, una cualidad positiva para el tratamiento crónico de la HBP (Clark et al, 2004; Gormley et al,

1992) En contraste, finasterida y bexlosterida requieren regímenes de dosificación controlados debido a su vida media más corta, lo que podría afectar la eficacia terapéutica (McConnell et al, 1992). Otro dato relevante es que con el uso de la dutasterida se logra una reducción plasmática de DHT superior al 90 %, en comparación con la finasterida que reduce este andrógeno en un rango menor (60-70 %) (Clark et al, 2004). Esta supresión mayor de DHT clínicamente se traduce en reducción mayor del volumen prostático, lo que puede reflejarse en mejora significativa de los síntomas urinarios y en disminución del riesgo de progresión de la enfermedad (Clark et al, 2004; Park et al, 2014). En conjunto, los parámetros farmacocinéticos sugieren que la dutasterida es la mejor alternativa terapéutica por inhibición de la enzima, sostenida y eficaz de la actividad de la 5 α -reductasa. Esto refuerza su elección como inhibidor preferente para el manejo farmacológico de la HBP frente a otros fármacos como la finasterida o la bexlosterida (Gormley, 1992; Loughlin, 2021).

En la tabla 4 se muestra, la energía de interacción (docking score) de los fármacos inhibidores de la enzima 5 α -reductasa, también el número de azaesteroides, referencias en PubMed de cada fármaco que indiquen información específica de los padecimientos, referencias en PubMed sobre reacciones adversas y sobre interacciones con otros fármacos. Para la dutasterida encontramos 35 referencias vs otros fármacos indicando mejor control en la terapéutica (Park et al, 2014) y se buscó energía de interacción mayor con el fin de lograr mayor acoplamiento como inhibidor de la 5 α -reductasa II. La dutasterida tuvo el mejor docking score (-7.389 Kcal/mol) entre todos los compuestos evaluados, lo que sugiere mayor afinidad de unión al sitio activo de la 5 α -reductasa 2 en comparación con los demás ligandos (Clark et al, 2004). También tiene interacción más estable entre la molécula y la enzima, lo cual respalda su eficacia como inhibidor. La posición 2 fue para la finasterida (-6.814 Kcal/mol) y la bexlosterida (-6.768 Kcal/mol), mientras que la tamsulosina y la testosterona tuvieron afinidades menores (-6.767 y -6.756 Kcal/mol), respectivamente. Estos resultados, coinciden con su diferente mecanismo de acción y función fisiológica (Loughlin, 2021).

En cuanto al número de moléculas, se obtuvo que la finasterida posee mayor número de referencias (3876) y es sugerente de mayor interés en la investigación clínica con trayectoria bien documentada. La dutasterida también cuenta con un número significativo de publicaciones (1279), lo que sugiere su creciente importancia en la investigación clínica. En contraste, la bexlosterida ha registrado considerablemente menor cantidad de publicaciones

(18), se trata de un fármaco con una historia científica más corta o con menor cantidad de evidencias en estudios clínicos. Sin embargo, es prometedora como inhibidora de la 5 α -reductasa considerando la energía de interacción obtenida por docking molecular. Respecto a las reacciones adversas, la finasterida fue el compuesto con mayor número de referencias (104), seguida de la tamsulosina (81) y la dutasterida (35). Esta diferencia puede explicarse en parte por el mayor tiempo en el mercado y uso extendido de finasterida, pero también sugiere la necesidad de una evaluación cuidadosa de su perfil de seguridad. La dutasterida, a pesar de su eficacia superior, hubo menor número de referencias asociadas a reacciones adversas, lo que podría interpretarse como un perfil de seguridad relativamente favorable, aunque esto debe analizarse con precaución, dado el menor volumen total de publicaciones en comparación con la finasterida.

Tabla 4. Interacción de la testosterona y fármacos inhibidores de la enzima 5 α -reductasa 2 para tratar HBP. PubMed, última consulta, 18 de septiembre de 2025.

Fármaco	Docking score (Kcal/mol)	Número de azaesteroides	Referencias sobre HBP	Referencias sobre Reacciones adversas	Referencias sobre Interacciones con otros fármacos
Tamsulosina	-6.756	7	2450	40	81
Bexlosterida	-6.768	17	LY-191704 o Bexlosterida (7) LY300502 o Bexlosterida (4)	30	30
Finasterida	-6.814	134	3940	1	104
Dutasterida	-7.389	129	1306	22	35

En relación con las interacciones con otros fármacos, la finasterida presenta el mayor número (104), seguida por la tamsulosina (81) y la dutasterida (35). La presencia de múltiples interacciones puede influir en la elección terapéutica, especialmente en pacientes tratados con varios fármacos a la vez. En este sentido, la dutasterida podría representar una opción más segura en términos de interacciones medicamentosas, siempre que se confirme esta tendencia con evidencia clínica sólida. En conjunto, podemos concluir que, por el perfil farmacodinámico considerando la afinidad de la enzima, el perfil farmacocinético y seguridad por las reacciones adversas e interacciones con otros fármacos, la dutasterida se posiciona como el inhibidor más prometedor para el tratamiento farmacológico de la HBP.

A pesar de que la finasterida cuenta con el respaldo clínico más amplio, la dutasterida presenta una mayor afinidad por el receptor, un perfil de seguridad favorable y una cobertura bibliográfica suficiente.

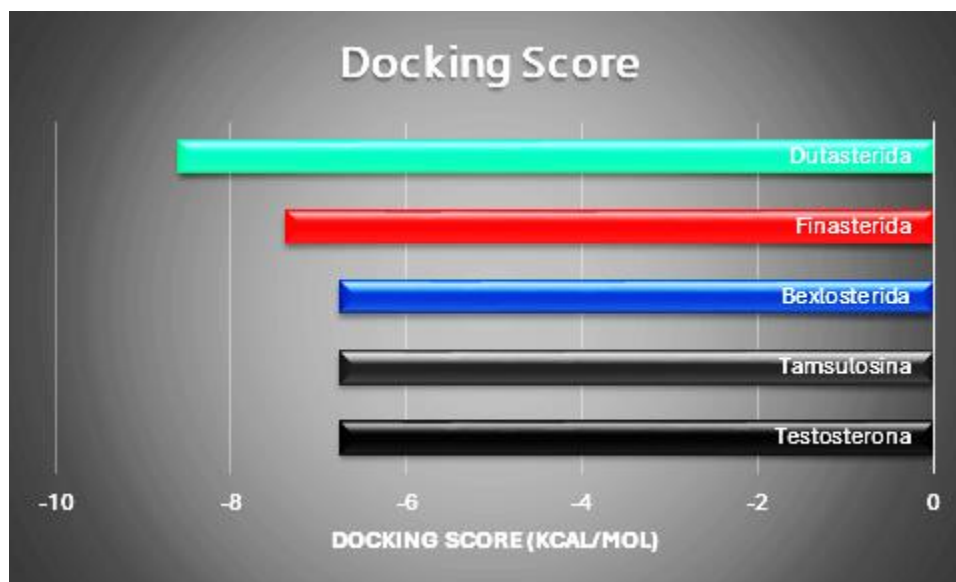


Figura 11. Interacción de fármacos inhibidores de la enzima 5 α -reductasa humana de la base DrugBank.

6.2 Análisis de similitud estructural por Swiss Target Prediction

Por medio de Swiss Target Prediction (STP) se obtuvieron las dianas biológicas que interacciona con cada fármaco. Con base a esta metodología se obtuvo que el receptor acoplado a proteína G de la familia A (OPRD1) tiene 60 % de posibilidad de interacción con la dutasterida, a diferencia de la enzima desoxiuridina trifosfatasa (DUT), la proteína ciclina E1 (CCNE1), el citocromo P450 (CYP2C19) y la proteína citosólica (XIAP) que tuvieron 40% de afinidad. Además, la acetyl-CoA carboxilasa (ACACB), la fosfodiesterasa (PDE3A) y la hidrolasa (PLD1) tuvieron solo 20% de afinidad (NCBI, 2025). En la figura 11 se muestra gráficamente estos resultados.

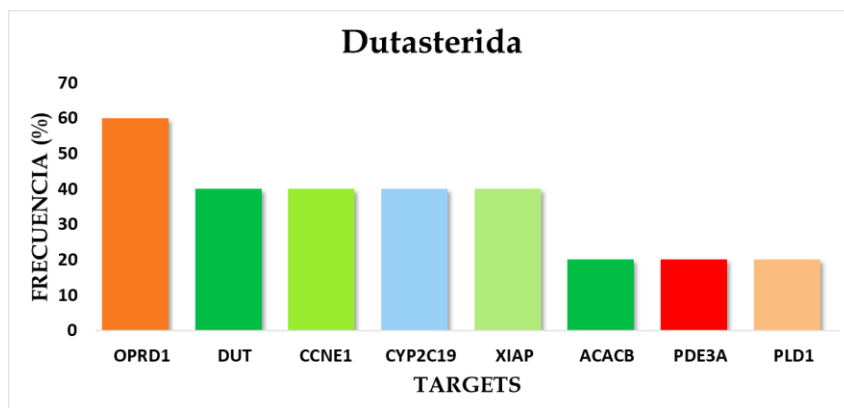


Figura 12. Blancos moleculares que interaccionan con la dutasterida obtenido por STP.

6.3 Diseño de base de datos y análisis de acoplamiento molecular

Dado la necesidad de nuevas estructuras y con base a los datos reportados en los párrafos anteriores, se procedió al diseño de nuevos compuestos azaesteroides, mediante modificación en la cadena lateral, donde se obtuvieron 406 azaesteroides con posible actividad inhibitoria de la 5α -reductasa. En la figura 13 se muestra el esquema con todos los azaesteroides de cada fármaco obtenidos de la base DrugBank con Glide score vs docking score con lo que se delimito y seleccionó a las moléculas de dutasterida por su energía de activación. Posteriormente se procedió a realizar esquemas de delimitación de energías de interacción mayores a dutasterida, la cual tiene un docking score de -7.389 kcal/mol para seleccionar los mejores azaesteroides por los parámetros ADMETx. Se obtuvieron 129 moléculas mejores a dutasterida con una energía de activación mayor a -7.389 kcal/mol. En el análisis bidimensional se destaca que la mayoría de los aminoácidos se repiten debido a la similitud que tienen estas moléculas entre sí, destacando GLN56, SER31. Todos los azaesteroides tienen propiedades hidrofóbicas, interaccionando con GLY115 con TYR91 y PHE118, interacciones negativas con GLU57, interacciones positivas con ARG114. Cabe resaltar que este aminoácido tuvo uniones de puente de hidrogeno en las 13 moléculas seleccionadas.

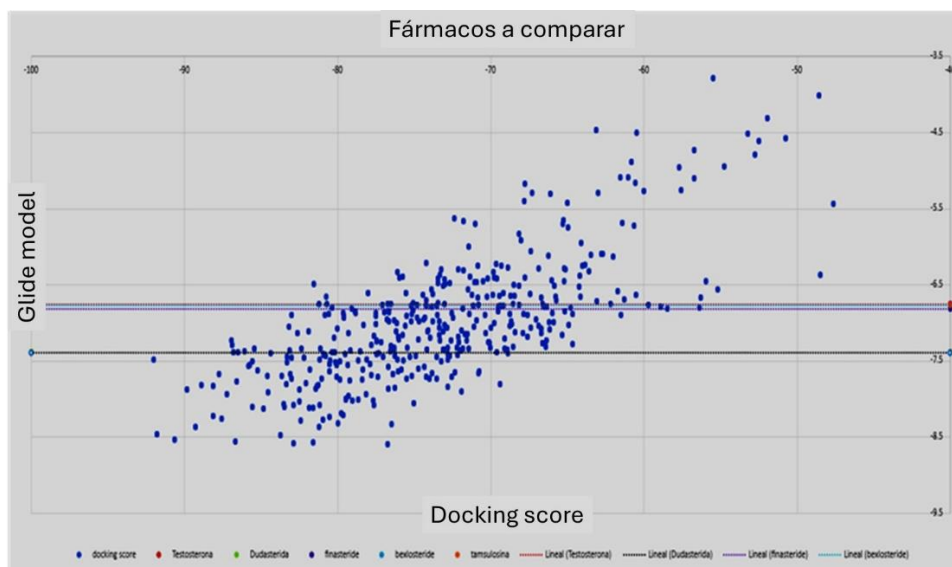


Figura 13. Interacción de la enzima 5 α -reductasa 2 con fármacos de la base DrugBank. Con base en el docking score (Kcal/mol) obtenido con el software Glide se obtuvieron 129 compuestos azaesteroides mejores a la dutasterida.

6.4 Selección de compuestos con base en los parámetros ADMETx

En este apartado se muestran los resultados para la caracterización y selección de los compuestos azaesteroides con potencial inhibitorio sobre la 5 α -reductasa mediante gráficas de dispersión y aplicando filtros basados en parámetros ADMETx. Estos filtros comprenden la regla de Lipinski (Figura 13, 14, 15 y 16), la regla de Ghose (Figura 17, 18) y la permeabilidad obtenida en células Caco-2 (QPPCaco) (Figura 19). Lo anterior permite identificar compuestos con propiedades óptimas para administración oral y distribución sistémica, importante para el tratamiento de la HBP.

La aplicación de estos criterios tuvo como objetivo excluir aquellos compuestos que no tengan características óptimas de permeabilidad intestinal, absorción y biodisponibilidad. Esto, asegura que los candidatos seleccionados tengan perfil favorable para alcanzar concentraciones terapéuticas en células de la próstata. Se excluirán compuestos que violen más de una regla de Lipinski, también aquellos que estén fuera del rango en dos o más parámetros de Ghose, o que presenten valores de QPPCaco inferiores a 25 nm/sec (Figura 18.) Este proceso de depuración es fundamental para enfocar el análisis en compuestos con mayor probabilidad de éxito terapéutico en fases posteriores del desarrollo de los posibles fármacos para tratar la HBP.

6.4.1 Selección de compuestos azaesteroides por regla de Lipinski

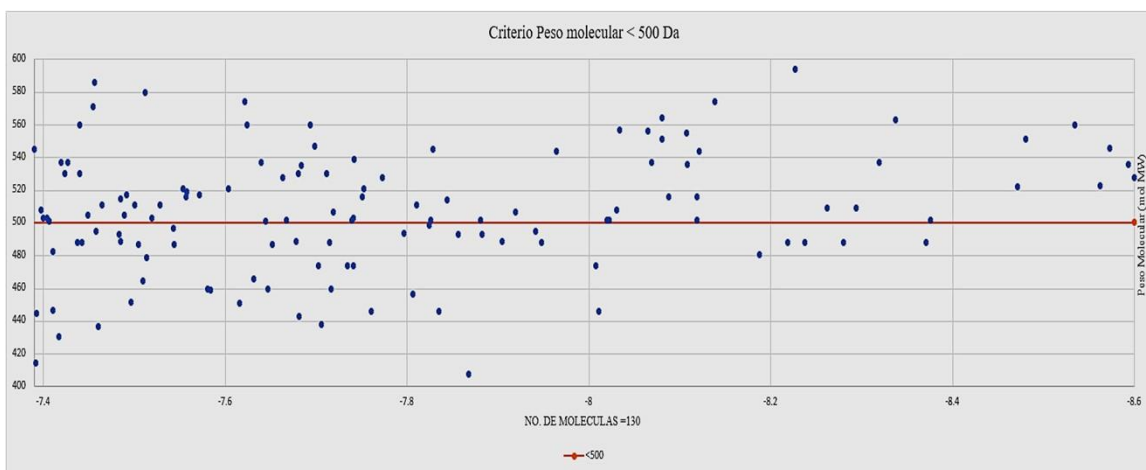


Figura 14. Primer criterio de Lipinski. Peso molecular menor a 500 dáltones (P). Se obtuvieron 49 moléculas filtradas.

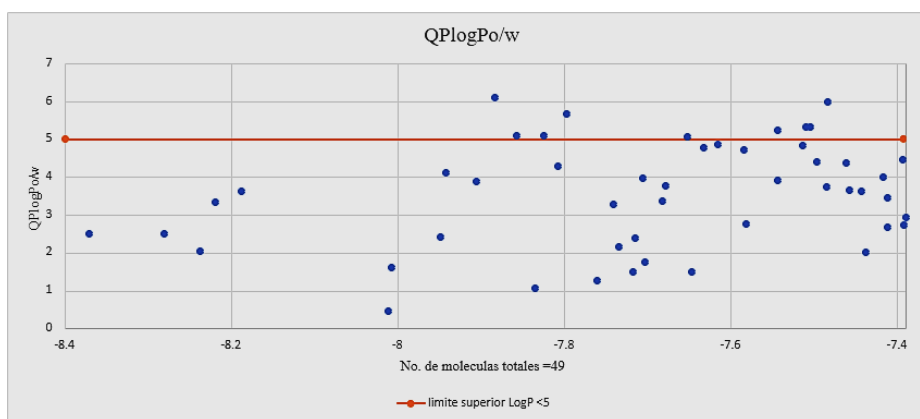


Figura 15. Segundo criterio de Lipinski. Coeficiente de partición octanol/agua (LogP) < 5. Se obtuvieron 40 moléculas filtradas.

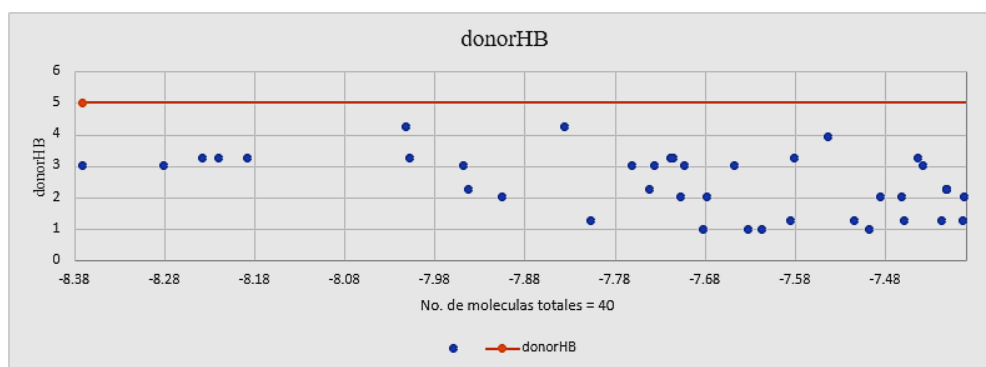


Figura 16. Tercer criterio de Lipinski. Más de 5 donadores de enlaces de hidrógeno (Donor HB). Se obtuvieron 40 moléculas filtradas.

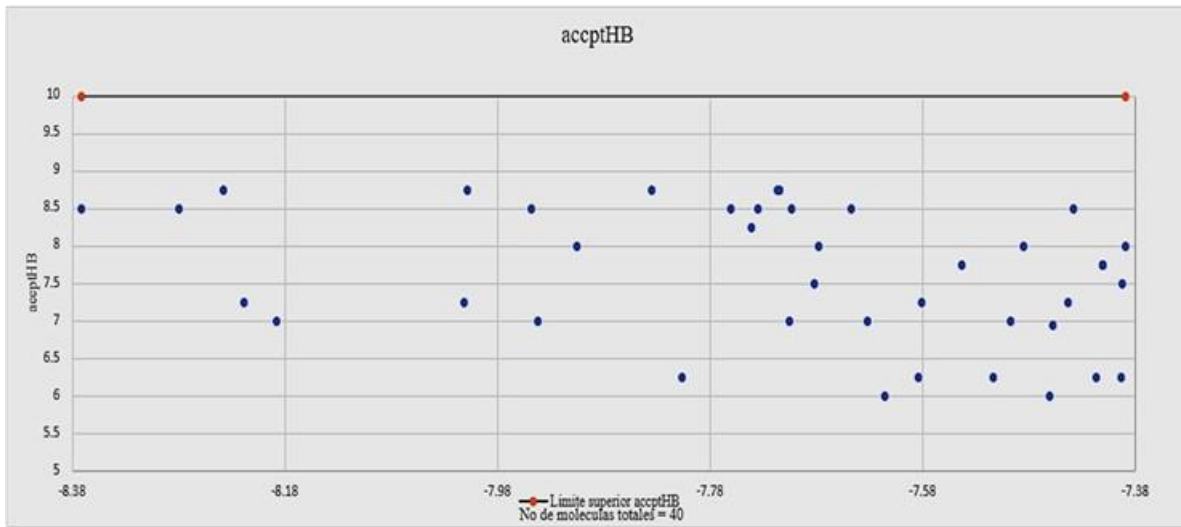


Figura 17. Cuarto criterio de Lipinski. No más de 5 aceptores de enlaces de hidrógeno (Donor HB). Se obtuvieron 40 moléculas filtradas.

6.4.2 Selección por la regla de Ghose.

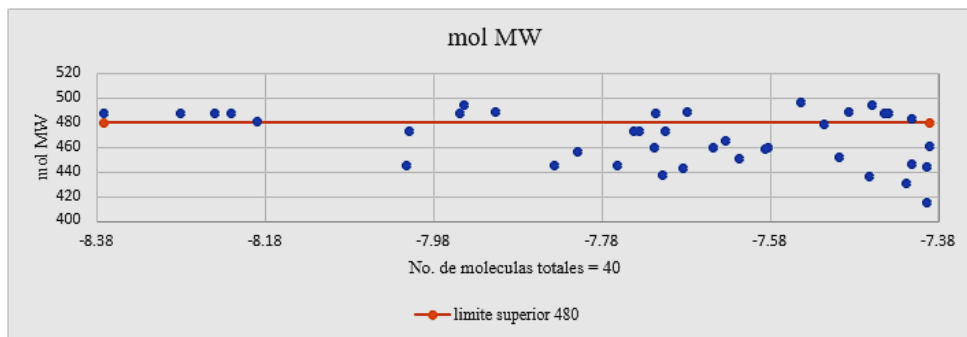


Figura 18. Primer criterio de Ghose. Peso molecular de180-480 Dáltones. Se obtuvieron 24 moléculas filtradas.

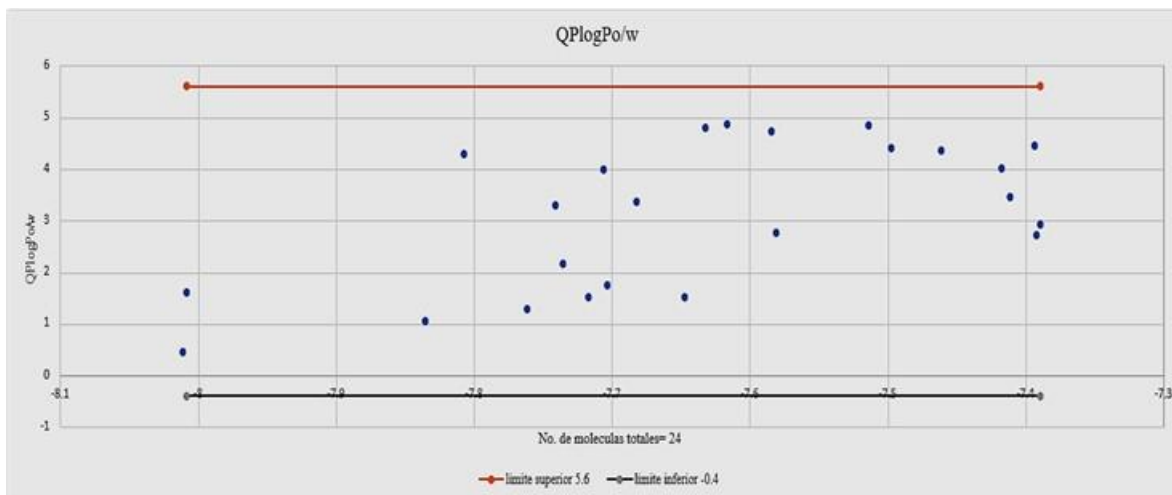


Figura 19. Segundo criterio de Ghose. LogP entre -0.4 y 5.6. Se obtuvieron 24 moléculas filtradas.

6.4.3 Selección de compuestos azaesteroides por su permeabilidad en células QPPCaco (nm/sec)

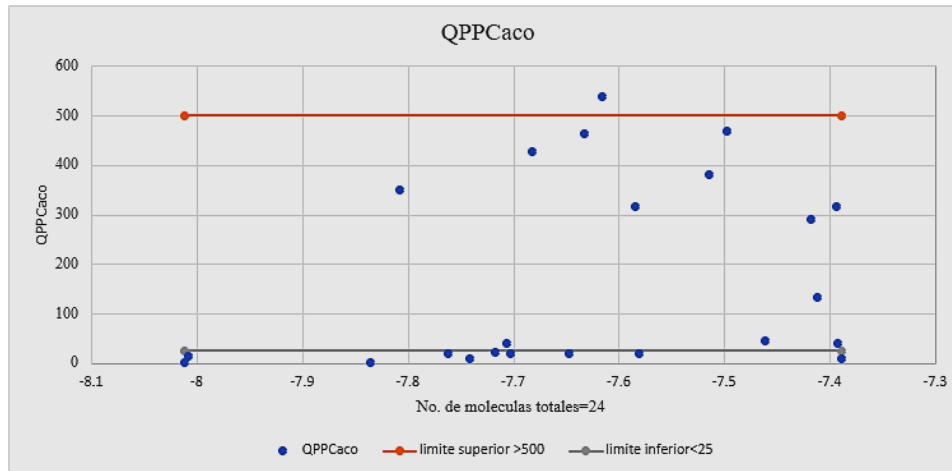


Figura 20. Permeabilidad en células QPPCaco. <25 deficiente o pobre, >500 excelente. Se obtuvieron 13 moléculas filtradas.

Finalmente, con base en los parámetros ADMETx se obtuvieron 13 moléculas que cumplieron total o parcialmente los criterios de Lipinski, Ghose y permeabilidad. Los compuestos que resultaron aptos para ser incluidos en el ensayo de acoplamiento molecular

con la 5 α -reductasa se muestran en la tabla 5. En la figura 22 se muestran las mejores moléculas que interaccionan con la 5 α -reductasa

Tabla 5. Compuestos azaesteroides seleccionados de acuerdo con los parámetros ADMETx.

Compuestos Azaesteroides	Docking Score (Kcal/mol)
Aza(2NH-)",Me	-7.616
AzaN-Phe",Me	-7.514
AzaBz(2O-)",Et	-7.632
AzaN-Ala",nPn	-7.584
AzaN-Ala",sBu	-7.393
AzaBz(2O-)",Me	-7.497
AzaN-Gly",CHx	-7.807
AzaN-Gly",nBu	-7.417
AzaBz(2O-)",H	-7.706
AzaN-His",Et	-7.411
AzaN-Pro",Et	-7.682
AzaN-Pro",H	-7.392
AzaN-Asn",iPr	-7.735

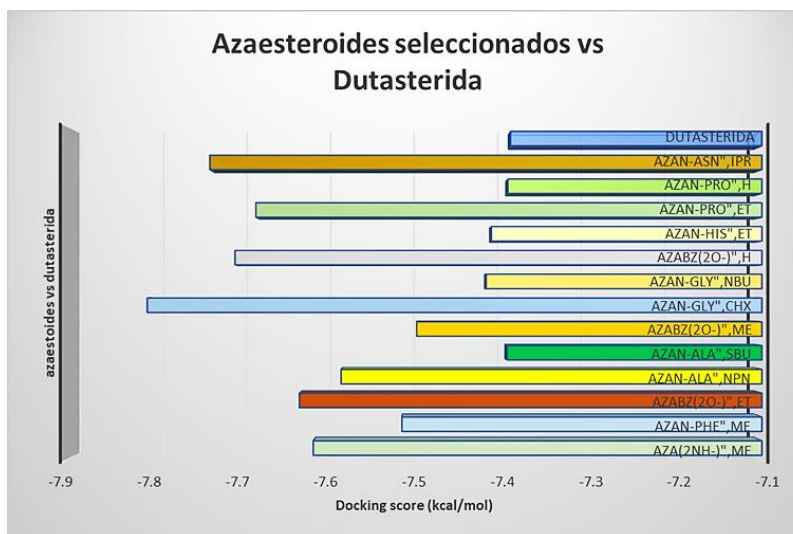


Figura 21. Compuestos azaesteroides seleccionados en este trabajo.

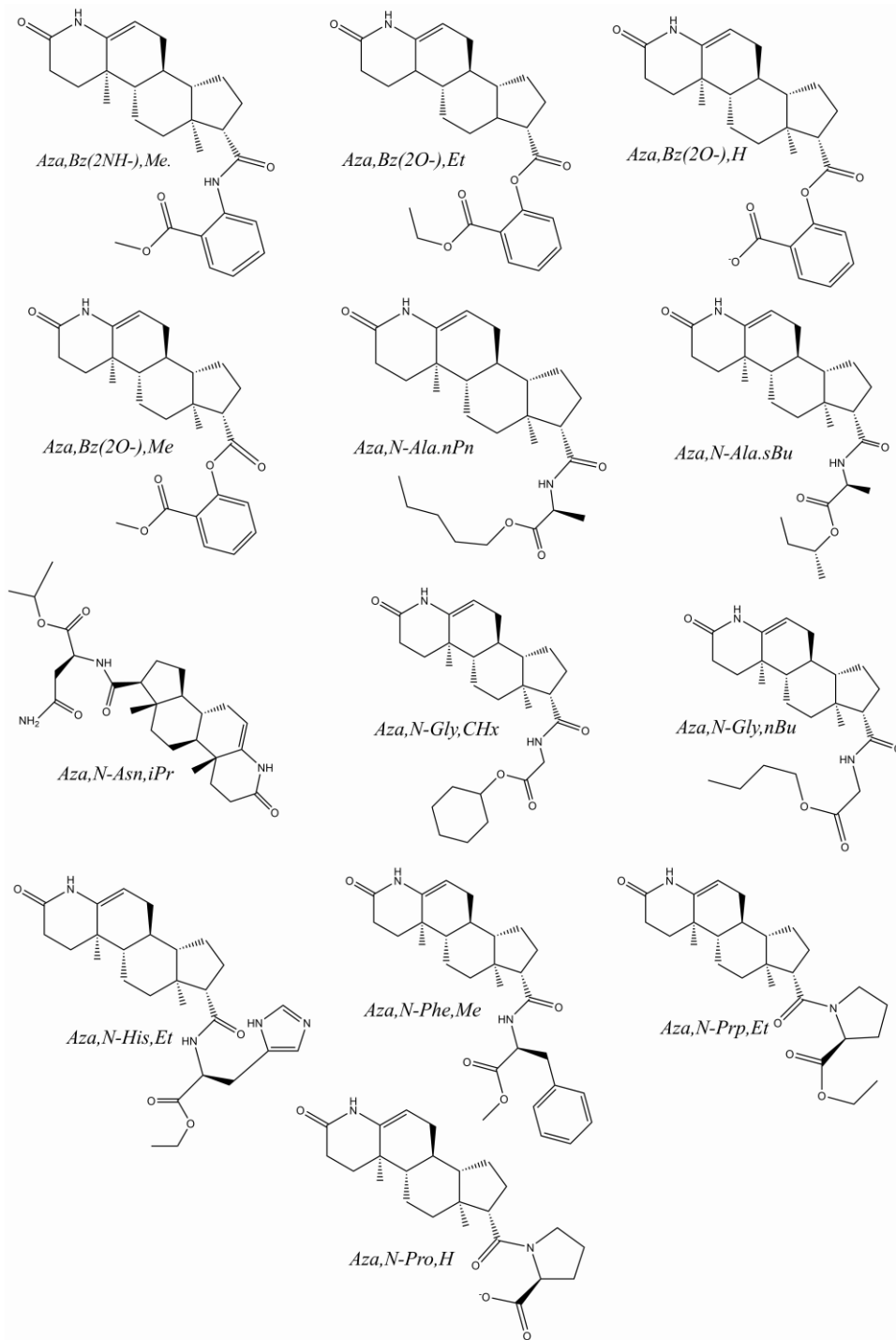


Figura 22. Compuestos azoesteroides seleccionados para el acoplamiento molecular.

6.4.4 Análisis tri y bi dimensional por docking molecular de los candidatos seleccionados.

Para el ensayo de Docking molecular es necesario conocer el sitio de acción donde actúa la dutasterida. En la imagen 23. Se muestra a la molécula de dutasterida en el sitio de acción de la 5 α -reductasa, de esta forma obtendremos una comparación para su acoplamiento.

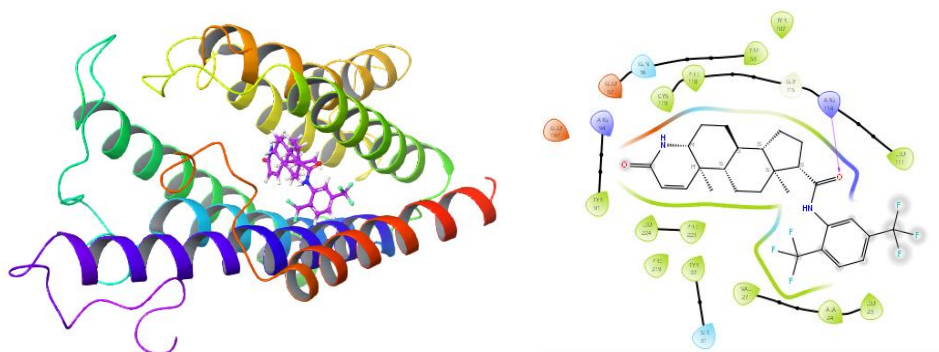


Figura 23. Esquemas 3D y 2D del acoplamiento de la molécula de dutasterida en el sitio de acción de la 5 α -reductasa.

De acuerdo con la comparación previa, se procedió a realizar las estructuras en 3D de cada compuesto filtrados previamente por los parámetros ADMETx.

AzaN-Gly, CHx -7.807(Kcal/mol)

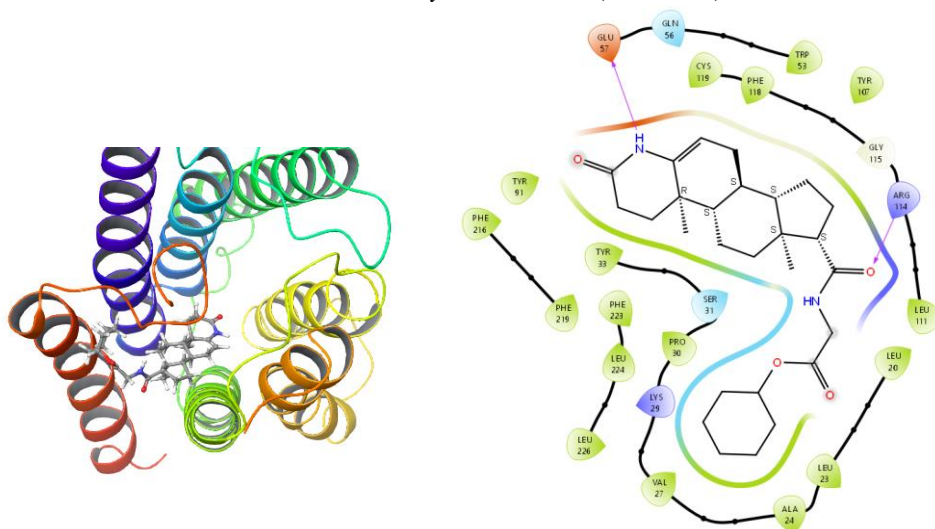


Figura 24. Esquemas 3D y 2D del acoplamiento de la molécula *Aza, N-Gly, CHx* en el sitio de acción de la 5 α -reductasa 2.

Con el compuesto *AzaN-Gly*, *CHx* se destacan diferentes tipos de interacciones, entre estas las interacciones polares con SER31, LYS24 y GLY115. Interacciones hidrofóbicas con TYR91, PHE216, PHE223, VAL27, LEU23, interacciones con carga negativa con GLU57 e interacciones positivas con ARG114 (Figura 24).

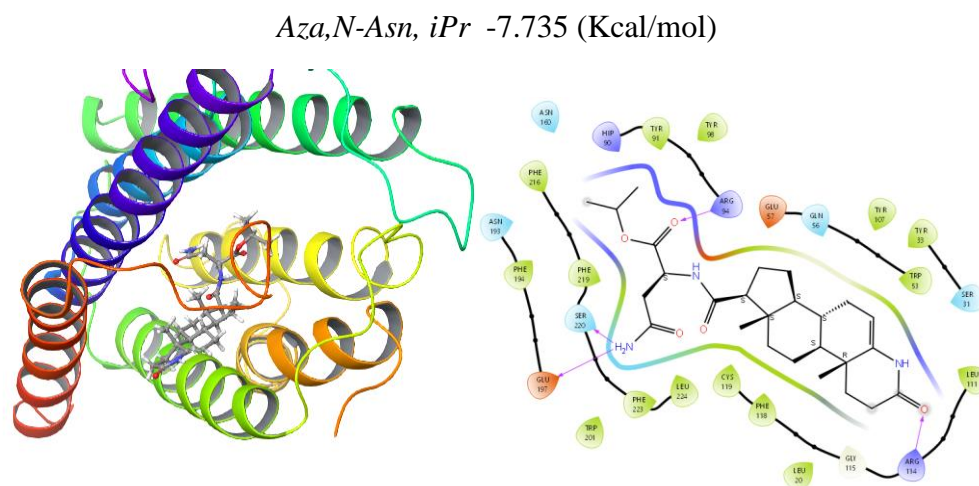


Figura 25. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Gly*, *CHx* en el sitio de acción de la 5 α -reductasa.

Con *Aza,N-Asn*, *iPr*, se observa interacción con Glicina en GLY 115, interacciones polares en SER 220, ASN 193, ASN 160 y SER 31, interacciones hidrofóbicas en TYR 107, TYR 33, TRP 53, LEU 111, LEU 20, CYS 119, LEU 224, PHE 223, TRP 207, PHE 194, PHE 216, mostrando un comportamiento predominantemente hidrofóbico, con interacciones de carga negativa en GLU 197, GLU 57 e interacciones positivas en HIP 90, ARG 94 y ARG 114 (Figura 25).

Aza,Bz(2O-)",H. -7.706 (Kcal/mol)

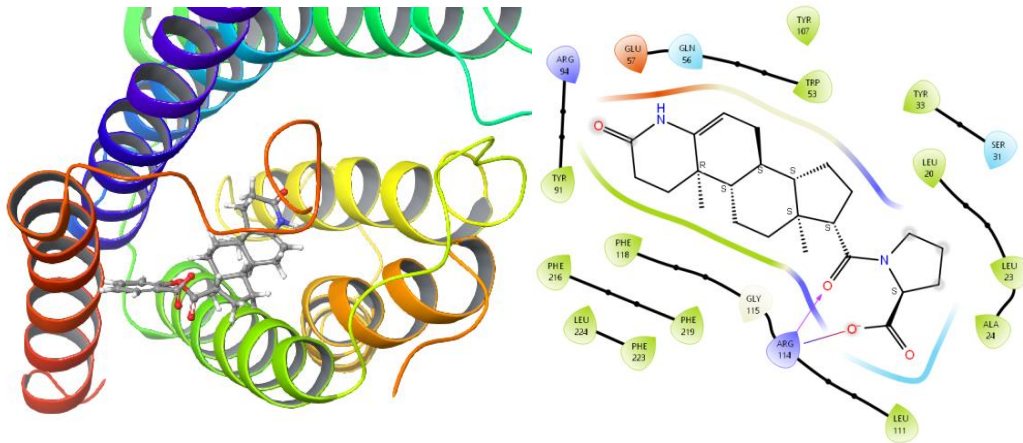


Figura 26. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,Bz(2O-)", H* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Tanto en *Aza,Bz(2O-)", H* como en *Aza,N-Asn",iPr*, hubo interacciones polares en SER31, GLN56 interacciones hidrofóbicas en TYR33, LEU20, LEU23, ALA24, LEU111, PHE118, PHE216, LEU224, PHE223, TYR91, una interacción con GLY115, una interacción con carga negativa en GLU57, una interacción con puente de hidrogeno en ARG114 y en ARG 94 (Figura 26).

Aza,N-Pro",Et -7.682 (Kcal/mol)

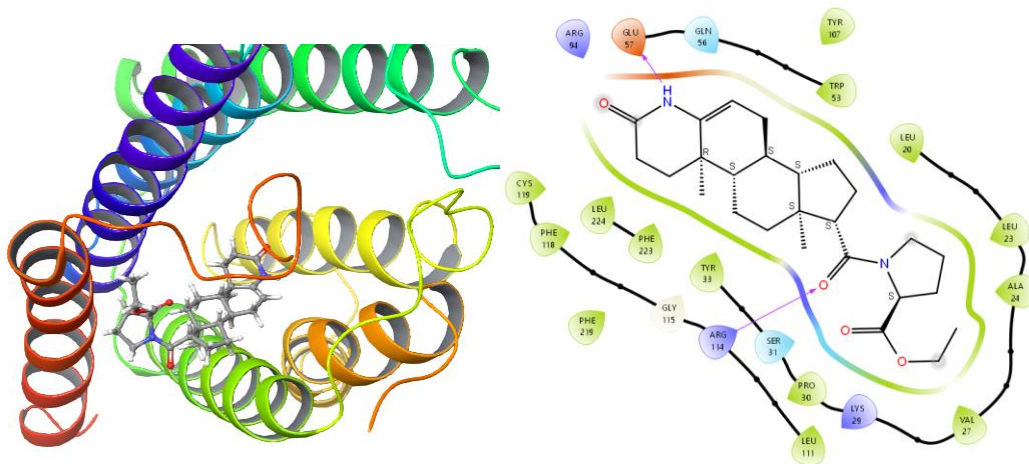


Figura 27. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Pro",Et* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Con el compuesto *Aza,N-Pro",Et* hubo interacciones polares en GLN56 Y SER31, interacciones hidrofóbicas en TYR107, TRP53, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, PRO30, TYR33, LEU224, PHE223, CYS119, PHE118, PHE219, LEU111, interacciones de carga negativa en GLU57, puente de hidrogeno con ARG114, LYS29, sitios de hidratación en SER31 y una interacción de glicina en HLY115 (Figura 27).

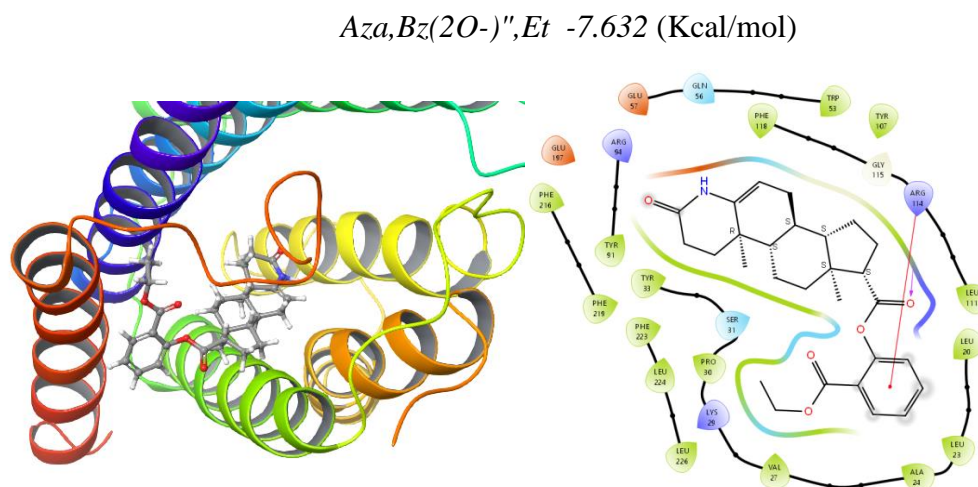


Figura 28. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,Bz(2O-)", Et* en el sitio de acción de la 5 α -reductasa.

Con la molécula de *Aza,Bz(2O-)", Et* hubo una interacción de glicina en GLY115, interacciones con carga positiva en ARG114 con un puente de hidrogeno en oxígeno y una interacción pi-cación en el anillo aromático ARG94, LY 29, interacciones de carga negativa con GLU57, GLU197 e interacciones hidrofóbicas con TRP53, PHE118, TYR107, LEU111, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, LEU226, LEU224, PHE223, PHE219, PHE216 (Figura 28).

AzaPrg,Bz(2NH-)", Me -7.616 (Kcal/mol)

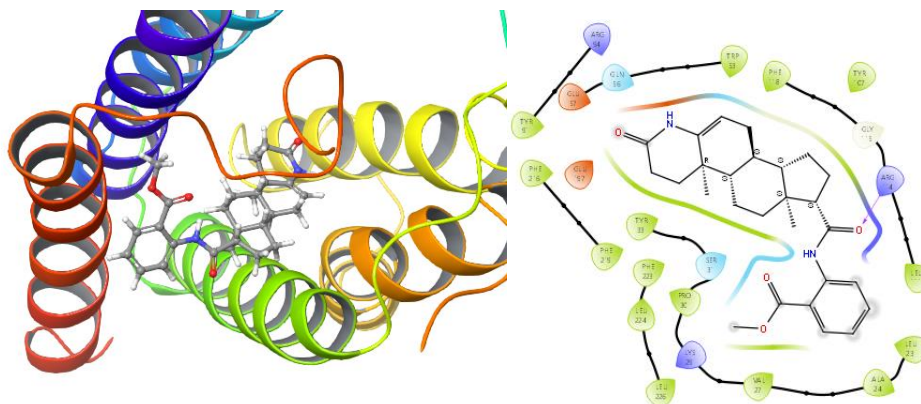


Figura 29. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,Bz(2NH-)", Me* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

En *AzaPrg,Bz(2NH-)", Me*, hubo interacciones polares con GLN56, SER3, interacciones hidrofóbicas en TRP53, PHE118, TYR107, LEU111, LEU23, ALA24, VAL27, LEU226, LEU224, PHE223, TYR33, PHE219, PHE216, TYR9, interacciones de carga negativa con GLU57, GLU197, interacciones con carga positiva con ARG4 con un puente de hidrogeno, LYS 29 y una interacción con glicina GLY115 (Figura 29).

aza,N-Ala",nPn -7.584 (Kcal/mol)

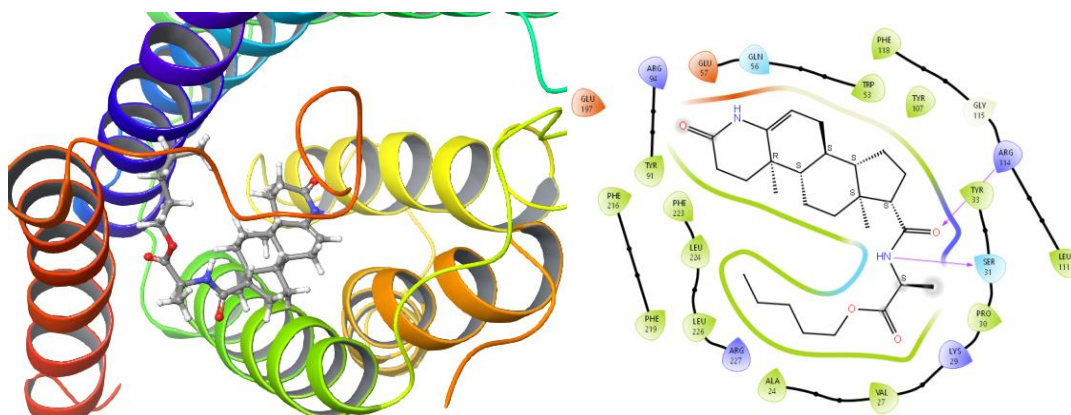


Figura 30. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Ala",nPn* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Con el compuesto azaesteroide *aza,N-Ala'',nPn* hubo interacción con glicina GLY115, interacciones polares en SER31 con un puente de hidrogeno en el grupo amino de GLN56, interacciones hidrofóbicas con PHE118, LEU111, TYR107, TYR33, PRO30, VAL27, ALA24, LEU226, LEU224, PHE223, PHE219, PHE216, interacciones de carga negativa en ARG114 con interacción de puente de hidrogeno con LYS29, ARG227, AR 94 (Figura 30).

Aza,N-Phe'',Me -7.514 (Kcal/mol)

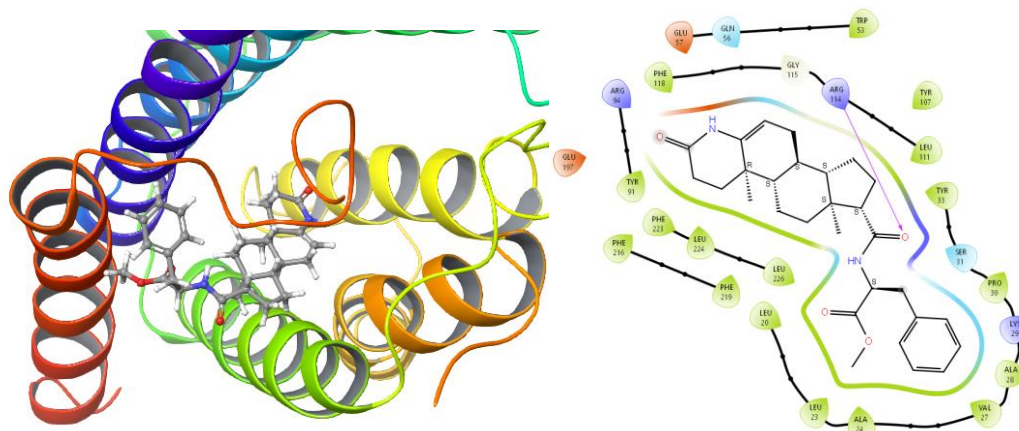


Figura 31. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Phe'', Me* en el sitio de acción de la 5 α -reductasa.

Con el compuesto *Aza,N-Phe'',Me* hubo una interacción de glicina con GLY115, interacciones polares con GLN56, SER31, interacciones hidrofóbicas con TRP53, TYR107, LEU111, TYR33, PRO30, ALA28, VAL27, ALA24, LEU23, LEU20, PHE219, PHE216, PHE223, PHE224, LEU226, PHE118, interacciones negativas con GLU57 y GLU197, e interacciones de carga positiva con ARG94, ARG114 con interacción de puente de hidrogeno con LYS29 (Figura 31).

Aza,Bz(2O-)", Me -7.497 (Kcal/mol)

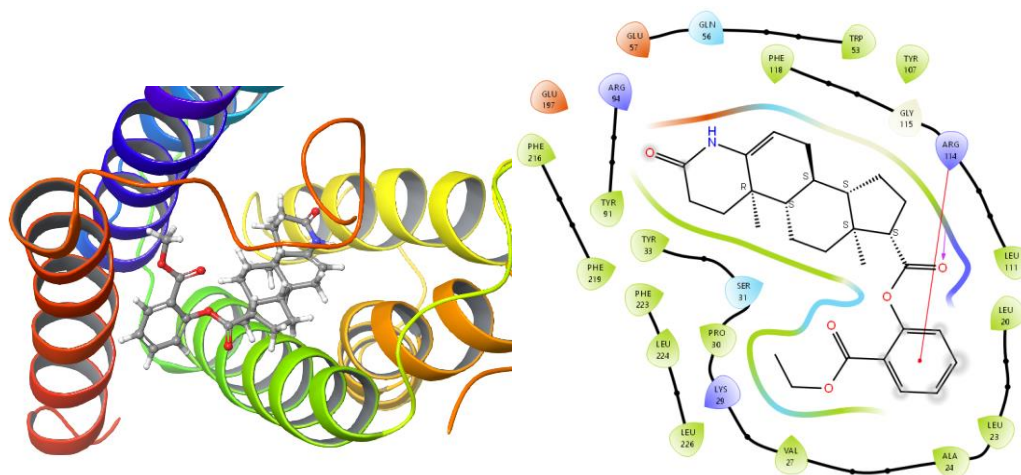


Figura 32. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,Bz(2O-)", Me* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

En *Aza,Bz(2O-)", Me* hubo interacciones polares con SER31, GLN56, interacciones hidrofóbicas en TRP53, TYR107, LEU111, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, PRO30, TYR 33, LEU226, LEU224, PHE223, PHE219, PHE216, interacciones negativas con GLU57 y GLU57 e interacciones positivas con ARG94, LYS29, ARG114 con una interacción de puente de hidrogeno y una interacción pi-cación en el grupo aromático LY 29 y ARG94 (Figura 32).

Aza, N-Gly",nBu -7.417 (Kcal/mol)

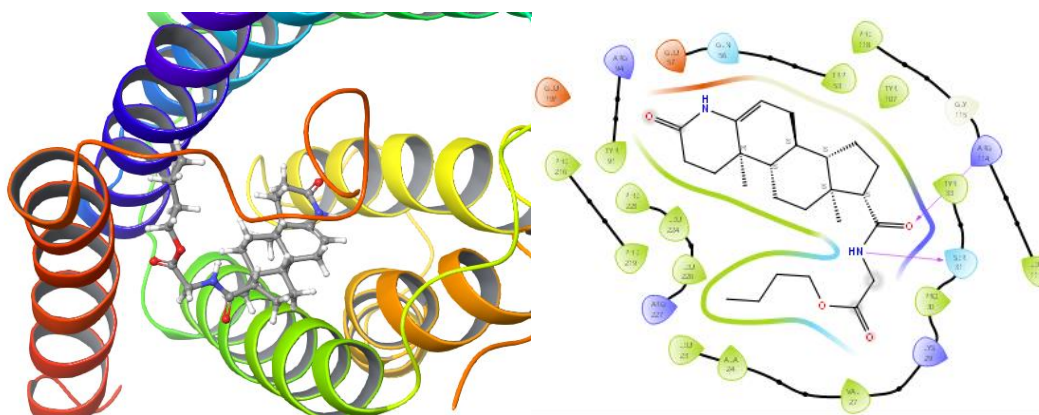


Figura 33. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Gly", nBu* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Con el compuesto *Aza, N-Gly",nBu* hubo interacciones polares con SER31 con un puente de hidrogeno en el grupo amino de GLN56, interacciones hidrofóbicas con PHE118, GLU111, TYR107,

TYR33, PRO30, VAL27, ALA24, LEU23, GLU226, LEU224, PHE223, PHE216, TYR91, interacciones negativas con GLU57, GLU197, interacciones positivas con ARG94, ARG227, LYS29, ARG114 con un puente de hidrogeno en el grupo oxígeno y una interacción con GLY115 (Figura 33).

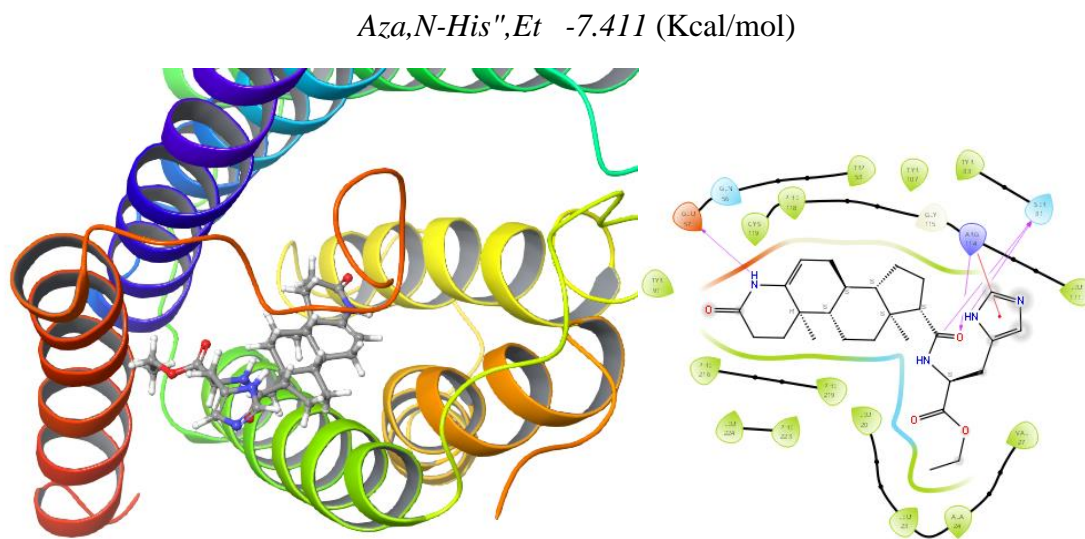


Figura 34. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Gly",nBu* en el sitio de acción de la 5 α -reductasa.

Tanto con el compuesto *Aza,N-His",Et*, como *el Aza, N-Gly* hubo interacciones polares en GLN56, SER31 con un puente de hidrogeno en el grupo amino, interacciones hidrofóbicas con PHE118, GLU111, TYR107, TYR33, PRO30, VAL27, ALA24, LEU23, GLU226, LEU224, PHE223, PHE216, TY 91, interacciones negativas con GLU57, GLU197, interacciones positivas con ARG94, ARG227, LYS29, ARG114 con un puente de hidrogeno en el grupo oxígeno y una interacción con GLY115 (Figura 34).

Aza, N-Ala'',sBu -7.393 (Kcal/mol)

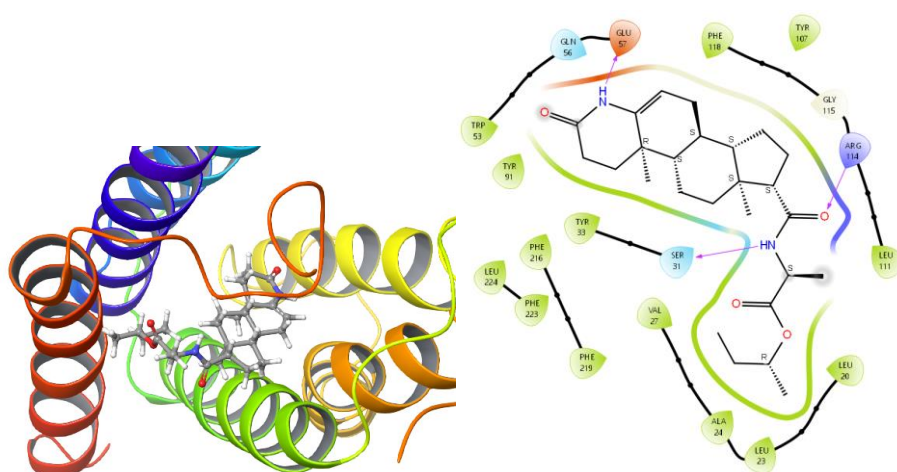


Figura 35. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza, N-Ala'', sBu* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Con el compuesto *Aza, N-Ala'',sBu* hubo interacciones polares en GLN56, SER31 con un puente de hidrogeno en el grupo amino, interacciones hidrofóbicas con PHE118, TYR107, LEU111, LEU20, LE 23, ALA24, VAL27, TYR33, TYR91, TRP53, LEU224, PHE223, interacciones negativas en GLU57 con un puente de hidrogeno, interacciones positivas con ARG114 con un puente de hidrogeno en el oxígeno y una interacción con GLY115 (Figura 35).

Aza,N-Pro'',H -7.392(Kcal/mol)

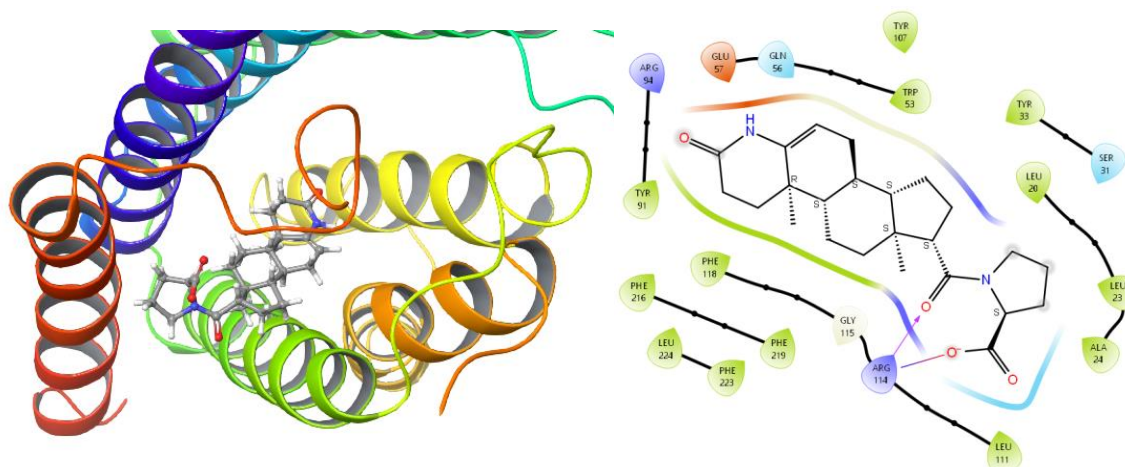


Figura 36. Esquemas 3D y 2D acoplamiento de la molécula *Aza,N-Pro'',H* en el sitio de acción de la 5α-reductasa.

Con el compuesto Aza,N-Pro",H hubo interacciones polares con SER31 y GLN56, interacciones hidrofóbicas con TRP53, TYR33, LEU20, LEU 23, ALA24, LEU111, PHE118, PHE219, PHE216, PHE223, LEU224, TYR91, interacciones negativas con GLU57, interacciones positivas con ARG94, ARG114 con dos puentes de hidrogeno y una interacción con GLY115 (Figura 36).

Finalmente, en la imagen 37 se muestran todas las moléculas superpuestas en el sitio de unión a la enzima 5 α -reductasa 2. A. Posición frontal. B. Posición superior. En la tabla 6 se anotan las interacciones de todos los compuestos azaesteroides incluidos en el estudio.

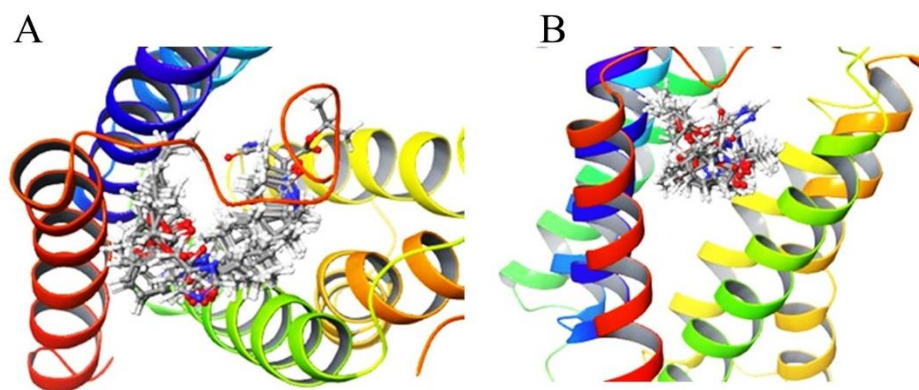


Figura 37. Superposición de los compuestos azaesteroides en el sitio de la enzima 5 α -reductasa 2. A posición frontal. B. Posición superior.

Tabla 6. Resumen de los aminoácidos de la 5 α reductasa 2 que interactúan con los compuestos azosteroides.

Compuesto	Aminoácidos de la 5- α reductasa
Dudasterida	GLU57, TYR91, ARG94, PHE118, GLN56, TRP53, TYR33, TYR107, SER31, VAL27, ALA24, LEU24, LEU23, LEU224, PHE223, PHE219
Aza,Bz(2NH-),Me	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, LEU23, ALA24, VAL27, LYS29, PRO30, SER31, TYR33, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, GLU9, PHE216, PHE219
Aza,N-Phe",Me	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, GLY115, ARG114, LEU23, TYR33, SER31, PRO30, LYS29, ALA24, LEU23, LEU20, LEU226, LEU224, ARG94, TYR91, GLU197, PHE216, PHE219
Aza,Bz(2O-)",Et	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, LYS29, PRO30, SER31, TYR33, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, GLU197, PHE216, PHE219
Aza,N-Ala",nPr	GLU57, GLN56, TRP53, TYR107, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, TYR33, SER31, PRO30, LYS29, VAL27, ALA24, ARG227, LEU226, LEU224, PHE223, PHE216, PHE219, GLU197.
Aza,N-Ala",sBu	PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, TYR107, LEU20, LEU23, VAL27, SER31, TYR33, TRP53, GLN56, TRP53, TYR91, LEU224, PHE223, PHE216, PHE219
Aza,Bz(2O-)",Me	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, GLY115, TYR107, ARG114, LEU111, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, LYS29, PRO30, SER31, TYR33, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, GLU197, PHE216, PHE219
Aza,N-Gly",CHx	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, TYR107, CYS119, PHE118, TYR107, CYS119, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, LYS29, PRO30, SER31, TYR33, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, LEU224, LEU226, PHE216, PHE219
Aza,N-Gly",nBu	GLU57, GLN56, TRP53, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, TYR107, TYR33, SER31, ARG33, LYS29, VAL27, ALA24, LEU23, ARG227, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, PHE216, PHE219
Aza,Bz(2O-)",H	GLU57, GLN56, TRP53, TYR107, TYR33, SER31, LEU20, LEU23, ALA24, LEU111, ARG114, GLY115, PHE118, PHE216, PHE219, LEU224, PHE223
Aza,N-His",Et	GLU57, GLN56, TRP53, TYR107, PHE118, GLY115, ARG114, LEU111, TYR33, SER31, ARG33, VAL27, ALA24, LEU23, ARG227, LEU226, LEU224, PHE223, TYR91, ARG94, GLU97, PHE216, PHE219
Aza,N-Pro",Et	ARG94, GLU57, GLN56, TRP53, TYR107, LEU20, LEU23, ALA24, VAL27, LYS29, PRO30, SER31, TYR33, PHE223, LEU224, LEU111, ARG114, GLY115, PHE118, CYS119,
Aza,N-Pro",H	GLU57, GLN56, TRP53, TYR107, TYR33, SER31, LEU20, LEU23, ALA24, LEU111, ARG114, GLY115, PHE118, PHE216, LEU224, PHE223, ARG94, TYR91, PHE216,
Aza,N-Asn",iPr	ASN160, HIP90, TYR91, TYR98, ARG94, GLU57, GLN56, TRP56, TYR107, TYR33, SER31, LEU111, ARG114, GLY115, LEU20, PHE118, CYS119, LEU224, PHE223, TRP201, SER220, PHE219, PHE216, GLU197, PHE194, ASN193

Los colores fueron asignados de manera arbitraria para identificar las uniones comunes de los compuestos azasteroides vs la dutasterida

7. Discusión

En este trabajo hemos investigado otras opciones terapéuticas con compuestos azasteroides para tratar la HBP en comparación a los fármacos de uso corriente. Cabe recordar que los compuestos azasteroides son análogos de esteroides con inserción de un átomo de nitrógeno (aza) en el esqueleto tetracíclico, cambio estructural que modula su basicidad y reconocimiento por las dianas dependientes de esteroides. En esta investigación se recopiló y generó un conjunto amplio de azasteroides de la base DrugBank con estructuras moleculares prototipo y series como Aza,Bz(2NH-)",Me, Aza,N-Phe",Me, Aza,Bz(2O-)",Et Me, entre otras. Posteriormente se filtraron con parámetros ADMETx que incluyeron las reglas de Lipinski, Ghose y criterios de permeabilidad en células QPPCaco). Finalmente se llevó a cabo el acoplamiento molecular de cada una de ellas con el receptor 5α -reductasa 2, el catalizador en la reducción del doble enlace $\Delta 4,5$ de la testosterona para formar DHT, un andrógeno con mayor potencia en células diana como las de la próstata (Naslund et al., 2007). En los humanos existen tres isoformas de la enzima: tipo I en piel, hígado y cerebro; tipo II en próstata y tracto reproductor masculino; tipo III en próstata, testículos y algunos tejidos tumorales (Russell & Wilson, 1994, Uemura et al., 2007). En células de la próstata, la isoforma tipo II (SRD5A2) es la más relevante por su participación en el desarrollo de la HBP y por la generación de DHT (Uemura et al., 2007; Camacho Casas et al., 2015).

Los inhibidores azasteroides de 5α -reductasa 2 como la finasterida y dutasterida reducen el nivel de DHT y con ello el volumen prostático y los síntomas clínicos de la HBP siendo una de las opciones principales en el manejo farmacológico de la HBP. En esta investigación se compararon parámetros cinéticos y se evaluó la afinidad de otros compuestos azasteroides que tienen como diana a la 5α -reductasa 2.

Investigar las ventajas de la dutasterida para la terapéutica de la HBP fue de vital importancia para elegir el fármaco con mayor efectividad terapéutica, pues una de sus características fue la mayor supresión de DHT que es cercana al 90% y también asociada a la mayor reducción de volumen prostático y con menor progresión clínica. Se tomó en cuenta que la vida media fuera larga, mayor a 5 semanas, niveles plasmáticos más estables e inhibición sostenida de la 5α -reductasa. También que tuviera el mejor "docking score" en comparación con los fármacos de referencia que resultaron ser a -8.600 Kcal/mol considerando que es fundamento de su alta afinidad por la 5α -reductasa 2.

Al aplicar los parámetros ADMETx (Lipinski, Ghose y QPPCaco) se obtuvieron 13 candidatos con los mejores “docking score”, y fueron: Aza(2NH-)",Me, AzaN-Phe",Me, AzaBz(2O-)",Et, AzaN-Ala",nPr, AzaN-Ala",sBu, AzaBz(2O-)",Me, AzaN-Gly",CHx, AzaN-Gly",nBu, AzaBz(2O-)",H, AzaBz(2O-)",H, AzaN-His",Et, AzaN-Pro",Et, AzaN-Pro",H, AzaN-Asn",iPr , respectivamente en comparación con la dutasterida con un “docking score” de -7.389 kcal/mol lo que concuerda con su alta afinidad por la enzima 5 α -reductasa 2 y su alta eficacia terapéutica (Wilton et al., 2004). También existe la posibilidad que estos compuestos azaesteroides actúen a través de dianas como la ciclina E1 (CCNE1), el citocromo P450 (CYP2C19), el inhibidor de la apoptosis XIAP (XIAP) y la fosfolipasa D1 (PLD1), sin embargo, se requieren más estudios para corroborar estos resultados.

Para evaluar si los compuestos azaesteroides pueden ser buenas opciones terapéuticas, se compararon no solo los valores absolutos de “docking score”, sino también las interacciones en el sitio activo de la enzima y los parámetros ADMETx con el fin de obtener mejores resultados en comparación a los ya conocidos compuestos azaesteroides. La dutasterida forma enlaces de hidrógeno estables con Ser220 y Tyr58, además de interacciones hidrofóbicas con Val27, Leu30 y Phe118. Con el azaesteroide Aza, N-Gly, CHx también hubo estas interacciones, enlaces de hidrógeno con ARG114 y GLU57 y acoplamiento hidrofóbico con VAL92. Los 12 azaesteroides restantes, aunque con energía de activación menor, mostraron orientación favorable. Los compuestos seleccionados mostraron perfiles ADMETx adecuados e incluso mejores afinidades de acoplamiento en comparación con el fármaco de referencia, razón por lo cual son candidatos viables para la optimización estructural y justifica su priorización para su posterior síntesis y estudios in vitro.

Estas investigaciones son relevantes al considerar que la HBP es una enfermedad con alta prevalencia, y se la estimado que 50-75% de los hombres mayores a 50 años presentan algún grado de HBP, y en mayores a 80 años, la prevalencia supera el 80%. En USA se han reportado más de 4 millones de consultas anuales (LUTS/HBP) lo que representa alta carga de trabajo en la clínica con alto impacto económico. Algo similar ocurre en México, donde también se ha reportado alto número de pacientes con HPB (ENASEM/INEGI, Awedew et al., 2022) con consecuencias similares a las mencionadas por lo que es positivo tener opciones terapéuticas seguras y eficaces para tratar esta enfermedad.

8. Conclusión

A partir de un diseño de 406 azaesteroides generados a partir de analizar fármacos de referencia como la dutasterida se eligieron 13 de ellos por tener las mejores energías de acoplamiento molecular. Estas moléculas tienen interacciones hidrofóbicas, menor número interacciones de carga polar, carga positiva y carga negativa. En breve, al integrar técnicas de acoplamiento molecular y parámetros ADMETx (Lipinski, Caco) pudimos obtener mejores propiedades químicas y parámetros farmacodinámicos que la dutasterida e identificaron compuestos azaesteroides específicos de unión como potenciales inhibidores de la enzima 5α -reductasa 2 dirigido al tratamiento de la HBP.

9. Referencias

1. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
2. Awedew AF, Misganaw A, Negash WA, Ayalew MB, Mengistu DT, Kebede A, et al. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(11):e754-e776
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4.
4. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-9. doi:10.1155/2014/728539.
5. Camacho Casas ND. Predicción computacional de la estructura terciaria de la enzima 5 α -reductasa tipo II humana y estudio de su acoplamiento molecular [tesis de maestría]. Bogotá (CO): Universidad Nacional de Colombia; 2016. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/56558>
6. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Protti M, Mercolini L, Horváth G, Farkas Á, On behalf of the oconom, treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules*. 2021;26(23):7141. doi: 10.3390/molecules26237141.
7. De Nunzio C, Presicce F, Lombardo R, Trucchi A, Bellangino M, Tubaro A, Moja E. Patient centred care for the medical treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic obstruction: a key point to improve patients' care - a systematic review. *BMC Urol*. 2018;18(1):62. doi: 10.1186/s12894-018-0376-x.
8. Delgado-Balderas JR, Gallardo-Blanco HL, Yee-De León JF, Rivas-Estilla AM, Soto-García B, Aráiz-Hernández D, Garza-Guajardo R, Nández-Marín M, Hernández-Barajas D, García-Bailón AM, Vizcarra-Mata G, Ocaña-Munguía MA, Gómez-Guerra LS, Sánchez-Domínguez CN. Steroid 5 alpha-reductase 2 enzyme variants, biomass exposure and tobacco use in Mexican patients with prostate cancer. *Oncol Lett*. 2020;20(5):261. doi: 10.3892/ol.2020.12124.
9. Ekins S, Obach RS. Three-dimensional quantitative structure activity relationship computational approaches for prediction of human in vitro intrinsic clearance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(2):463-73.
10. Escalona JC, Carrasco R, Padrón JA. Introducción al diseño de fármacos. 2005. <http://www.fq.uh.cu/investig/1qct/imagenes2/diseno.pdf>
11. Fertig RM, Gamret AC, Darwin E, Gaudi S. Sexual side effects of 5-alpha-reductase inhibitors finasteride and dutasteride: A comprehensive review. *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt24k8q743
12. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.033.
13. García I, Candía MN, Pereda-Meira CM, Laborí-Carda CM. Papel de los estrógenos y sus receptores en las enfermedades benignas y malignas prostáticas: Parte 1. *Rev Mex Urol*. 2015;75(3). doi:10.1016/j.uromx.2015.06.007.
14. González EC, Rozo MLE, Castro MJC, Reyes CJA. Estudio de farmacovigilancia en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática tratados con tamsulosina 0.4 mg en 8 ciudades de Colombia. *Sist Inf Cienc Redalyc*. 2007;16:107-117. <http://www.redalyc.org/pdf/1491/149120468014.pdf>
15. Haile ES, Sotimehin AE, Gill BC. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(3):163-70. doi: 10.3949/ccjm.91a.23027.
16. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):76-85.
17. Ittmann M. Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a030346. doi: 10.1101/cshperspect.a030346.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) 2021 [Internet]. Aguascalientes, México: INEGI; 2023 [citado 2025 may 27]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/861/study-description>

19. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Diagnóstico y tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a crecimiento prostático. Guía de Práctica Clínica. México: IMSS; 2018. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/176GER.pdf>
20. Jin ML, Kim YW, Jeong KW. BAF53A regulates androgen receptor-mediated gene expression and proliferation in LNCaP cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;505(2):618-623. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.149.
21. Jorgensen WL. The many roles of computation in drug discovery. *Science.* 2004;303(5665):1813-8.
22. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-16. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011.
23. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2007 Fall;9(4):181-90.
24. Miernik A, Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(49):843-854. doi: 10.3238/arztebl.2020.0843.
25. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007;29(1):17-25. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.018.
26. Nguyen AV, Moustafa M, Nguyen DD, Bouhadana D, Nguyen TT, Chughtai B, et al. Absence of race/ethnicity reporting in clinical trials of true minimally invasive surgical therapies for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2025;196:300-8. doi: 10.1016/j.urology.2024.09.043.
27. Ou Z, He Y, Qi L, Zu X, Wu L, Cao Z, Li Y, Liu L, Dube DA, Wang Z, Wang L. Infiltrating mast cells enhance benign prostatic hyperplasia through IL-6/STAT3/Cyclin D1 signals. *Oncotarget.* 2017;8(35):59156-59164. doi: 10.18632/oncotarget.19465.
28. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):203-14. doi:10.1038/nrd3078.
29. Rasheed RA, Sadek AS, Khattab RT, Elkhamisy FAA, Abdelfattah HA, Elshaer MMA, Almutairi SM, Hussein DS, Embaby AS, Almoatasem MAM. Diacerein provokes apoptosis, improves redox balance, and downregulates PCNA and TNF-alpha in a rat model of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia: A new non-invasive approach. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293682. doi: 10.1371/journal.pone.0293682.
30. Robert G, De La Taille A, Descazeaud A. Données épidémiologiques en rapport avec la prise en charge de l'HBP [Epidemiology of benign prostatic hyperplasia]. *Prog Urol.* 2018;28(15):803-12. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.005.
31. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:25-61.
32. Schmidt LJ, Tindall DJ. Steroid 5 α -reductase inhibitors targeting BPH and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125(1-2):32-8.
33. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. México: Secretaría de Salud; 2015
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/484177/Gui_a_CPB_Y_CA_Pro_stata.pdf
34. Shore N. A Review of the prostatic urethral lift for lower urinary tract symptoms: symptom relief, flow improvement, and preservation of sexual function in men with benign prostatic hyperplasia. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2015;10(2):186-192. doi: 10.1007/s11884-015-0296-5.
35. Steers WD. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology.* 2001;58(6 Suppl 1):17-24.
36. Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, et al. Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Jpn J Cancer Res.* 2007;99:81-86.
37. Ye Z, Wang J, Xiao Y, Luo J, Xu L, Chen Z. Global burden of benign prostatic hyperplasia in males aged 60-90 years from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Urol.* 2024;24(1):193. doi: 10.1186/s12894-024-01582-w.
38. Yoosuf BT, Panda AK, Kt MF, Bharti SK, Devana SK, Bansal D. Comparative efficacy and safety of alpha-blockers as monotherapy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):12932. doi: 10.1038/s41598-024-63406-z.
39. Uzzi Eikona. Los chinos son quienes sufren menos de alopecia. *Eikona & Styl [Internet].* 15 Ene 2020 [citado 30 Jun 2025];[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://eikona.com.mx/los-chinos-son-quienes-sufren-menos-de-alopecia/>

40. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 57363, Finasteride [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025 [citado 2025 Jun 30]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finasteride>
41. Saah SA, Sakyi PO, Adu-Poku D, Boadi NO, Djan G, Amponsah D, Devine RNOA, Ayittey K. Docking and molecular dynamics identify leads against 5 alpha reductase 2 for benign prostate hyperplasia treatment. *J Chem.* 2023;2023:8880213. doi:10.1155/2023/8880213
42. Kaur H, Dhingra N, Kumari A, Rana P, Kaur T. 3D-QSAR, molecular docking and pharmacokinetic studies: in-silico approach to search novel inhibitors of 5-alpha reductase for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Enzym Inhib.* 2022;18(3):226–244.
43. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Mar;74(3):505–8.
44. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2179–84.
45. Gormley GJ, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;327(17):1185–91.
46. Loughlin KR. The clinical applications of five-alpha reductase inhibitors. *Can J Urol.* 2021 Apr;28(2):10584–8.
47. OPRD1 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 26 de Aug 2025]. Gene ID: 4985. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4985>
48. DUT [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Gene ID: 1854. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1854>
49. CCNE1 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/898/>
50. CYP2C19 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/1557/>
51. XIAP [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/331/>
52. ACACB [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/32/>
53. PDE3A [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/5139/>
54. PLD1 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [citado 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/gene/5337/>