



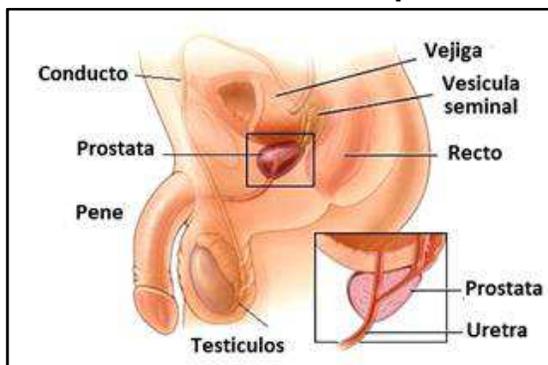
FARMACÉUTICO, DISPENSADOR DE SALUD

Información para los profesionales farmacéuticos, destinada a colaborar con su labor de educador sanitario

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

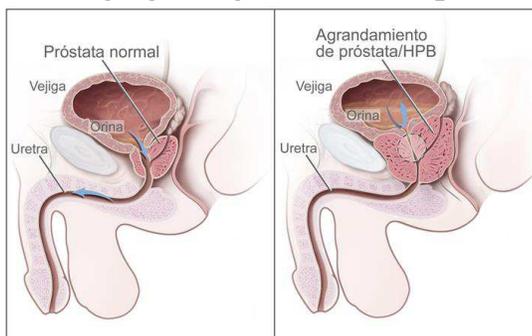
La **próstata** es la mayor glándula accesoria del aparato reproductor masculino. Tiene el tamaño de una nuez y se encuentra ubicada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos venosos periprostáticos y la vena dorsal que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario que controla pasivamente el flujo de orina (Figura N° 1). Su función principal es producir semen, junto a los testículos y las vesículas seminales.

Figura N° 1: Aparato reproductor masculino. Ubicación de la próstata



La **Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)** es el agrandamiento de la glándula prostática, no provocado por procesos malignos. Este aumento de tamaño puede ocasionar una obstrucción progresiva del flujo urinario (aumento de la resistencia uretral) que conduce a alteraciones compensadoras de la función vesical (Figura N° 2).

Figura N° 2. Próstata normal e hiperplasia prostática benigna



HPB: Hiperplasia Prostática Benigna

Se considera que es una enfermedad progresiva de origen hormonal. La **causa** del crecimiento de la glándula estaría relacionada al aumento de la dihidrotestosterona (DHT) a partir de la testosterona por la acción de la enzima 5-alfareductasa. Se reconocen también, en la regulación del crecimiento prostático, factores extrínsecos (como los estrógenos) e intrínsecos (péptidos reguladores llamados factores de crecimiento).

Su **prevalencia** aumenta en forma lineal con la edad. En general, afecta a los hombres mayores de 45 años de edad y los síntomas suelen presentarse a los 60-65 años. Se caracteriza clínicamente por un aumento de las ganas de orinar, principalmente de noche (nicturia). El paciente refiere que debe realizar grandes esfuerzos a la hora de iniciar la micción y que la salida de orina se efectúa con poca fuerza (chorro débil).

Los **factores de riesgo** más importantes son la edad y el estado hormonal del paciente. Otros factores involucrados son la raza (más frecuentes en negros americanos y menos en razas orientales), las dietas hipercalóricas y con alto contenido graso y ricas en proteínas de origen animal.

Los **síntomas** se clasifican en: **obstructivos o de vaciado**, responden al estrechamiento de la luz uretral proximal por el agrandamiento de la próstata e **irritativos o de llenado** se deben a la alteración del tono muscular del cuello de la vejiga urinaria y del músculo liso de la próstata, mediado por receptores alfa-adrenérgicos (receptores α).

Síntomas obstructivos o de vaciado

- Retraso en el inicio de la micción
- Disminución del calibre y de la fuerza del chorro
- Micción intermitente o prolongada
- Goteo posmiccional
- Retención urinaria
- Incontinencia por rebosamiento¹

Síntomas irritativos o de llenado

- Polaquiuria²
- Nicturia
- Urgencia miccional
- Incontinencia por urgencia³
- Dolor suprapúbico

Es de destacar que el aumento palpable de la próstata no siempre muestra una sintomatología clínica, y que solo un 50% de los pacientes con cambios histológicos presentará manifestaciones clínicas prostáticas.

El **diagnóstico** de la HPB es clínico y el interrogatorio al paciente es muy importante; los estudios complementarios son muy útiles para evaluar el grado de obstrucción, descartar complicaciones y excluir otros diagnósticos diferenciales, pero no se emplean para establecer el diagnóstico de esta enfermedad.

El tacto rectal es una exploración básica en todo paciente del que se sospeche HPB. También es importante la exploración del abdomen inferior y de los genitales externos.

En cuanto a las pruebas analíticas generalmente se indican:

- Análisis de orina completo y urocultivo (cultivo de orina).
- Valoración de la función renal (creatininemia).
- Determinación del antígeno prostático específico (PSA, siglas en inglés)⁴.

¹ Ocurre cuando la vejiga no puede vaciarse completamente. Esto lleva a que se presente goteo posmiccional.

² Síntoma urinario que se caracteriza por micción frecuente y de escaso volumen.

³ Es la necesidad repentina y urgente de orinar, generalmente seguida de un escape de orina incontrolable.

⁴ Esta glucoproteína se encuentra exclusivamente en el tejido prostático, ya sea normal, hiperplásico o maligno. El valor normal de PSA es de: 0-4 ng/ml. Los valores de PSA están aumentados en el cáncer prostático, en la HPB y en la prostatitis, entre otros. El PSA es el marcador tumoral más útil para el diagnóstico del cáncer de próstata, y sobre todo para el seguimiento posquirúrgico.

Las **complicaciones** de esta enfermedad son poco frecuentes y los principales factores de riesgo para desarrollarlas son la gravedad de los síntomas, el flujo urinario muy bajo, el agrandamiento prostático y el aumento de la edad. La complicación más conocida es la retención urinaria; otras son: la infección urinaria, la macrohematuria (sangre en la orina en forma visible, orina rojiza o marrón), la litiasis vesical (cálculos en la vejiga) y la insuficiencia renal. El cáncer de próstata no es una complicación de la HPB.

Los objetivos del **tratamiento** son disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar la aparición de complicaciones. Las opciones terapéuticas son: espera vigilada, tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico.

✓ **Espera vigilada**

Se recomienda en pacientes con sintomatología leve-moderada y poca afectación de su calidad de vida. Para optimizar esta espera se aconseja que los profesionales de la salud, cada uno en su rol (médico, farmacéutico) le transmita confianza al paciente, le informe acerca de la enfermedad, le brinde consejos sobre estilo de vida y le realice un seguimiento rutinario.

Consejos sobre estilo de vida



Es importante que los profesionales de la salud asesoren a los pacientes sobre la importancia de cumplir con una serie de medidas para atenuar los síntomas:

- Beber líquido de forma regular durante todo el día, sin ingerir grandes cantidades en poco tiempo.
- Orinar siempre que se tenga necesidad y no retener innecesariamente.
- Si no se puede iniciar la micción, tener paciencia. Hacer una presión progresiva de los músculos abdominales, pero se ha de evitar hacer presión de forma brusca o excesiva.
- No consumir alcohol, ya que produce un efecto irritante en la próstata y empeora los síntomas.
- Evitar el sedentarismo y hacer caminatas. Esto permitirá descongestionar el área pélvica y aliviará las molestias.
- Procurar mantener un ritmo intestinal diario y evitar el estreñimiento.

✓ **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico puede ser efectivo cuando el paciente presenta síntomas de moderados a graves y/o que no mejoran de forma satisfactoria con las modificaciones en el estilo de vida. Se estima que alrededor del 60% de los pacientes refiere mejoría de los síntomas luego de este tipo de tratamiento.

Los medicamentos utilizados pertenecen a los siguientes grupos farmacológicos:

- **Alfa-bloqueantes**

Constituyen un grupo farmacológico que, en su origen, debido a su efecto vasodilatador, se utilizaron para tratar la hipertensión arterial. Posteriormente se observó que presentaban un efecto beneficioso sobre los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) al actuar sobre los receptores α_1 . Actualmente se conocen que existen diferentes subtipos de receptores α_1 (A, B, D). En la vejiga, el subtipo α_1 más frecuente es el D, en el cuello vesical existen el D y el A, mientras que en la próstata predomina el subtipo A en un 98%; el subtipo B se encuentra en mayor proporción a nivel vascular. Un objetivo de la industria farmacéutica en los últimos años ha sido encontrar fármacos con un nivel de uroselectividad mayor, es decir, que sin disminuir su eficacia consigan un menor porcentaje de efectos secundarios. En este sentido, ha surgido el concepto de "uroselectividad", el cual hace referencia a la mayor afinidad que tienen la tamsulosina y la silodosina sobre el subtipo de receptor α_1A para conseguir los efectos beneficiosos (mejoría de los STUI) con un mejor perfil de seguridad. Los otros alfa-bloqueantes (doxazosina, terazosina, alfuzosina) presentan más efectos secundarios

(sobre todo hipotensión ortostática, cefalea, mareo y síncope), mediados fundamentalmente por el bloqueo de los receptores $\alpha 1B$ y $\alpha 1D$, con una eficacia clínica similar. La silodosina presenta una mayor incidencia de eyaculación retrógrada, que es reversible una vez suspendido el tratamiento.

En general los alfa-bloqueantes actúan disminuyendo el tono del músculo liso de la próstata y del cuello de la vejiga, lo que produce una mejoría en la sintomatología y un aumento del flujo urinario. El efecto farmacológico se produce a las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento. No tienen ningún efecto sobre el volumen de la próstata, no modifican la progresión natural de la enfermedad ni alteran los valores del PSA.

RECOMENDACIONES



- Tener en cuenta los principales **efectos secundarios:**
Cardiovasculares (hipotensión postural, mareos, palpitaciones, edema periférico, síncope)
Sistema Nervioso Central (fatiga, astenia, cefalea, somnolencia)
Rinitis
Trastornos eyaculatorios
- Advertir al paciente que ante la aparición de los primeros signos de hipotensión ortostática (por ejemplo, mareo postural), debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas desaparezcan.
- **Evitar la administración** en pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Advertir a los pacientes acerca de manejar, operar maquinarias o realizar tareas peligrosas al iniciar el tratamiento.
- Tener **precaución** en el uso conjunto con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, por el riesgo de hipotensión.
- Los menos uroselectivos deberían administrarse en dosis nocturnas, titulando la dosis.
- Los **pacientes que van a ser sometidos a cirugía de cataratas** deben comunicarle al oftalmólogo que se están administrando este medicamento ya que existe riesgo de síndrome de iris flácido.
 - No se recomienda iniciar tratamiento en los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.
 - Se debe interrumpir el tratamiento con bloqueantes $\alpha 1$, 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas, aunque no se han establecido aún los beneficios y la duración de la interrupción del tratamiento antes de dichas intervenciones.
 - En el transcurso de la evaluación preoperatoria, los oftalmólogos deben tener en cuenta si los pacientes programados para cirugía de cataratas están recibiendo o han recibido tratamiento con estos medicamentos, con el fin de garantizar que se adopten las medidas adecuadas para abordar un posible síndrome de iris flácido durante la cirugía.
- Los uroselectivos son en general mejor tolerados.

- **Inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI)**

La enzima 5-alfa-reductasa prostática transforma la testosterona plasmática en un metabolito activo, la 5 alfa-dihidrotestosterona que estimula la proliferación y diferenciación de las células prostáticas y estromales, y propicia la hiperplasia glandular prostática. También está presente en los folículos pilosos y otros tejidos andrógeno-dependientes.

Los 5-ARI, al inhibir esta enzima, disminuyen el tamaño prostático hasta en un 30% de los pacientes y mejoran el componente obstructivo. Estos fármacos son más eficaces en hombres con próstatas grandes y han demostrado reducir el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de intervención quirúrgica, en tratamientos superiores a un año. Son menos eficaces en reducir los

síntomas que los alfa-bloqueantes. Provocan un descenso en los niveles de PSA hasta en un 50% de su valor inicial a partir de los 6 meses.

Los principales 5-ARI son finasterida y dutasterida, su eficacia y perfil de efectos adversos (trastornos de la función sexual) serían similares. Dado su inicio de acción lenta, estos medicamentos son adecuados para el tratamiento a largo plazo.



RECOMENDACIONES

- Advertir al paciente sobre los principales **efectos secundarios** que disminuyen con el uso:
 - disfunción eréctil (5-8%), disminución de la libido (2-6%), reducción del volumen eyaculatorio (5%) o trastornos en la eyaculación (1,5-2%) y ginecomastia (1,3-3%).
- Dado que se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban 5-ARI, se debe advertir al paciente que ante cualquier cambio en el tejido de sus mamas como bultos, dolores, ginecomastia o secreción del pezón, se lo comunique al médico.
- Antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar controles médicos para evaluar otras enfermedades que pueden causar los mismos síntomas que la HPB.
- En los pacientes tratados con 5-ARI, se debe establecer un nuevo valor de PSA basal luego de 6 meses de tratamiento. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento, podría indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente tumores de alto grado) o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento. Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal en el plazo de 6 meses después de la suspensión del tratamiento.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5)**

La fosfodiesterasa 5 es una enzima que cataliza la hidrólisis del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) a GMP. Los IPDE5 al inhibir esta enzima producen un aumento en la concentración intracelular de GMPc, lo que lleva a la relajación del músculo detrusor y de la musculatura lisa prostática y uretral. Se ha visto que el uso de IPDE5 (5 mg al día) disminuye los síntomas de la HPB y mejora la calidad de vida del paciente.

El tadalafilo es un IPDE5 que podría ser una opción en pacientes con síntomas de HPB moderados a graves, especialmente los que padecen disfunción eréctil. También podrían emplearse como monoterapia en pacientes que no toleran los alfa-bloqueantes o asociados a 5-ARI en varones que empeoraron la función eréctil durante el tratamiento con 5-ARI.



RECOMENDACIONES

- Advertir al paciente sobre los principales **efectos secundarios**:
 - cefalea, dolor de espalda, rubor facial y dispepsia.
- **Contraindicados** en pacientes con: problemas isquémicos recientes (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular), hipotensión, presión arterial mal controlada, insuficiencia renal y/o hepática significativa, neuropatía óptica isquémica anterior.
- **Evitar la administración** en pacientes en tratamiento con nitratos o alfa-bloqueantes menos uroselectivos (doxazosina o terazosina).

- **Antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina (anticolinérgicos)**

El músculo detrusor está inervado por nervios parasimpáticos, cuyo principal neurotransmisor es la acetilcolina, que estimula los receptores muscarínicos (M) del músculo liso y producen su contracción. En el músculo detrusor se expresan de manera predominante los subtipos de receptores M2 y M3.

Dentro de este grupo de fármacos se ha observado que oxibutinina, tolterodina, solifenacina, cloruro de trospio y darifenacina mejoran los síntomas como polaquiuria, nicturia, tenesmo vesical⁵, incontinencia por urgencia, lo que otorga un beneficio sintomático y de bienestar vesical. Este efecto sería mayor en hombres con próstatas más pequeñas.⁶

RECOMENDACIONES



- Advertir al paciente sobre los principales **efectos secundarios**:
 - sequedad de la boca (16%), mareos (5%), constipación (4%), infección de las vías respiratorias superiores (3%) y dificultad miccional (2%).
- No usar en pacientes con obstrucción a la salida de la vejiga, por el riesgo de retención urinaria, especialmente en aquellos con volumen residual posmiccional >150 ml.
- Pueden precipitar glaucoma de ángulo estrecho. No utilizar en pacientes con factores de riesgo.

✓ **Tratamiento quirúrgico**

La indicación más frecuente para el tratamiento quirúrgico es la existencia de síntomas refractarios al tratamiento farmacológico, así como la presencia de complicaciones como la retención urinaria severa.

Rol del Farmacéutico

Los hombres que presentan síntomas leves de HPB suelen consultar al farmacéutico en relación a cómo aliviarlos. El profesional puede brindar consejos sobre estilo de vida y derivar el paciente al médico. Si el paciente ya cuenta con diagnóstico de HPB y recibe o recibirá tratamiento farmacológico, lo podrá asesorar sobre el buen uso de los medicamentos, detectar problemas relacionados con medicamentos e intervenir según corresponda.

Bibliografía

- Base de datos Micromedex-2019.
- Brenes Bermúdez F. y col. Documento de consenso sobre pautas de actuación y seguimiento del varón con síntomas del tracto urinario inferior secundarios a hiperplasia prostática benigna. Medicina General y de Familia. 2016. Volumen 5, N° 3: 97-106. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188954331630010X>
- Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC). Manejo de la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP). Volumen 20. N° 3. 2012. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2012/eu_def/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_3.pdf
- Kasper DL; Fauci AS; Longo DL; Braunwald E y col. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16° ed. México. 2005.

⁵ Se caracteriza por una necesidad muy frecuente de orinar que puede mantenerse incluso después de haberlo hecho y tener la vejiga vacía.

⁶ Los anticolinérgicos estaban contraindicados en hombres con HPB, debido al riesgo de retención urinaria. Sin embargo, en hombres con volumen residual posmiccional < 150 ml, los anticolinérgicos no aumentan el riesgo de retención urinaria.

- Lorenzo-Velásquez, B. Farmacología básica y clínica Velázquez. 18° ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2008.
- Pérez Guerra Y. y col. Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna. 13/11/10. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol45_1_11/far12111.htm
- Reyes Naranjo E. Hiperplasia Prostática Benigna. Rev Med Cos Cen 2013. Volumen 70: 269-272. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132m.pdf>