

Guía clínica sobre el tratamiento conservador de los SVUI masculinos no neurógenos

M. Oelke (presidente), A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow,
J. Nordling, J.J. de la Rosette

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN	568
1.1 Bibliografía	569
2. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LOS SVUI MASCULINOS	569
2.1 Actitud expectante-tratamiento conductual	569
2.2 Selección de los pacientes	569
2.4 Asesoramiento sobre los hábitos de vida	570
2.5 Consideraciones prácticas	571
2.7 Bibliografía	571
3. FARMACOTERAPIA	572
3.1 Antagonistas de los receptores adrenérgicos α (alfabloqueantes)	572
3.1.1 Mecanismo de acción	572
3.1.2 Medicamentos disponibles	572
3.1.3 Eficacia	573
3.1.4 Tolerabilidad y seguridad	574
3.1.5 Consideraciones prácticas	575
3.1.6 Recomendaciones	575
3.1.7 Bibliografía	575
3.2 Inhibidores de la 5α -reductasa	577
3.2.1 Mecanismo de acción	577
3.2.2 Medicamentos disponibles	577
3.2.3 Eficacia	578
3.2.4 Tolerabilidad y seguridad	579
3.2.5 Consideraciones prácticas	579
3.2.6 Recomendaciones	580
3.2.7 Bibliografía	580
3.3 Antagonistas de los receptores muscarínicos	582
3.3.1 Mecanismo de acción	582
3.3.2 Medicamentos disponibles	582
3.3.3 Eficacia	583
3.3.4 Tolerabilidad y seguridad	585
3.3.5 Consideraciones prácticas	585
3.3.6 Recomendaciones	585
3.3.7 Bibliografía	585
3.4 Extractos de plantas: fitoterapia	587
3.4.1 Mecanismo de acción	587
3.4.2 Medicamentos disponibles	587
3.4.3 Eficacia	587
3.4.4 Tolerabilidad y seguridad	590
3.4.5 Consideraciones prácticas	590
3.4.6 Recomendaciones	590
3.4.7 Bibliografía	590
3.5 Análogos de la vasopresina: desmopresina	592
3.5.1 Mecanismo de acción	592
3.5.2 Medicamentos disponibles	592
3.5.3 Eficacia	592
3.5.4 Tolerabilidad	594

3.5.5	Consideraciones prácticas	594
3.5.6	Recomendaciones	594
3.5.7	Bibliografía	595
3.6	Tratamientos combinados	596
3.6.1	Alfabloqueantes + inhibidores de la 5 α -reductasa	596
3.6.1.1	Mecanismo de acción	596
3.6.1.2	Medicamentos disponibles	596
3.6.1.3	Eficacia	596
3.6.1.4	Tolerabilidad y seguridad	599
3.6.1.5	Consideraciones prácticas	599
3.6.1.6	Recomendaciones	599
3.6.1.7	Bibliografía	599
3.6.2	Alfabloqueantes + antagonistas de los receptores muscarínicos	600
3.6.2.1	Mecanismo de acción	600
3.6.2.2	Medicamentos disponibles	600
3.6.2.3	Eficacia	600
3.6.2.4	Tolerabilidad y seguridad	602
3.6.2.5	Consideraciones prácticas	602
3.6.2.6	Recomendaciones	602
3.6.2.7	Bibliografía	602
3.7	Medicamentos nuevos	603
3.7.1	Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5 (con o sin alfabloqueantes)	603
3.7.2	Mecanismo de acción	603
3.7.3	Medicamentos disponibles	604
3.7.4	Eficacia	604
3.7.5	Tolerabilidad y seguridad	606
3.7.6	Consideraciones prácticas	606
3.7.7	Recomendaciones	607
3.7.8	Bibliografía	607
3.8	Otros medicamentos nuevos	608
3.9	Resumen del tratamiento conservador	608
4.	SEGUIMIENTO610	
4.1	Actitud expectante-tratamiento conductual	610
4.2	Tratamiento médico	610
4.3	Recomendaciones	610
5.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	611

1. INTRODUCCIÓN

En el pasado, siempre se suponía que los síntomas de las vías urinarias inferiores (SVUI) en los varones de edad avanzada estaban directa o indirectamente relacionados con una hiperplasia benigna de próstata (HBP), un adenoma de próstata (AP) o una obstrucción benigna de la próstata (OBP). Sin embargo, a veces resulta difícil o incluso imposible establecer una relación directa entre síntomas y HBP. Los últimos conocimientos y avances indican que no todos los síntomas vesicales de los varones de edad avanzada guardan relación necesariamente con la próstata (HBP-SVUI), sino que, en su lugar, podrían estar causados por la vejiga (hiperactividad del detrusor-síndrome de vejiga hiperactiva (VHA), hipoactividad del detrusor) o el riñón (poliuria nocturna) (1). Debido a la gran prevalencia de HBP en los varones de edad avanzada, que llega a ser del 40 % y 90 % en los que se encuentran en el quinto y noveno decenio de vida, respectivamente (2), parece que en algunos coexisten alteraciones microscópicas de la próstata de manera asintomática con otras disfunciones vesicales o renales. Esta visión más 'distinguida' de los SVUI ha dado lugar a una reformulación del contenido y el equipo de guías clínicas de la EAU, cuya denominación ha cambiado de Guía clínica de la EAU sobre la HBP (3) a Guía clínica de la EAU sobre los SVUI masculinos no neurógenos. Dado que los pacientes solicitan asistencia para los SVUI y no para la HBP, cabe esperar que una guía clínica centrada en los síntomas ofrezca una orientación más realista y práctica acerca del problema clínico que una guía clínica específica de la enfermedad. La evaluación y el tratamiento de los SVUI neurógenos se han publicado en otros lugares y sólo son válidos para los varones y mujeres con síntomas vesicales debidos a enfermedades neurológicas (4).

El nuevo equipo de la guía clínica consta de urólogos, un farmacólogo, un epidemiólogo y un estadístico que han trabajado en el tema durante los tres últimos años sin intereses económicos. La nueva guía clínica tiene por objeto proporcionar recomendaciones sobre fisiopatología y definiciones, evaluación, tratamiento y seguimiento de las diversas formas de SVUI no neurógenos en los varones de 40 años o más. En esta guía clínica se aborda principalmente la HBP-SVUI, la OBP y la poliuria nocturna. Los SVUI en niños o mujeres y los SVUI debidos a otras causas (por ejemplo, enfermedades neurológicas, tumores urológicos de las vías urinarias inferiores, litiasis o incontinencia urinaria) se abordan en otras guías clínicas de la EAU. La nueva guía clínica está redactada fundamentalmente para urólogos, si bien los médicos generales también pueden utilizarla.

Las recomendaciones de la Guía clínica de la EAU sobre los SVUI masculinos no neurógenos se basan en una búsqueda bibliográfica no estructurada, en la que se emplearon las bases de datos Pubmed-Medline, Web of Science y Cochrane entre 1966 y el 31 de diciembre de 2009, se incluyeron todos los idiomas y se aplicaron los términos de búsqueda 'ensayos clínicos (aleatorizados)', 'metaanálisis' y 'varones adultos'. Cada artículo identificado se analizó por separado, se clasificó y se etiquetó con un grado de comprobación científica, con arreglo a un sistema de clasificación modificado a partir de los Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, que varían entre metaanálisis (grado 1a, grado más alto de comprobación científica) y opinión de expertos (grado 4, grado más bajo de comprobación científica) (5). En cada subsección, las conclusiones extraídas a partir de los artículos pertinentes y los grados de comprobación científica se han valorado mediante un grado de recomendación, que varía entre una recomendación intensa (grado A) y una recomendación débil (grado C).

El nuevo equipo de la guía clínica ha finalizado completamente las secciones dedicadas al tratamiento conservador de los SVUI masculinos, que se presentan por primera vez. Las secciones dedicadas a fisiopatología y definiciones, evaluación y tratamiento quirúrgico de los SVUI no neurógenos en varones adultos siguen siendo objeto de debate, motivo por el que se publicarán más adelante (previsto para otoño de 2010). El equipo responsable de la guía clínica sobre los SVUI masculinos no neurógenos tiene la intención de actualizarla, con arreglo a la estructura y los sistemas de clasificación dados, cada dos años a partir de ese momento.

1.1 Bibliografía

1. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
3. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
4. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010].

2.1 Actitud expectante-tratamiento conductual

Muchos varones con SVUI no refieren un grado elevado de molestias y, por tanto, son idóneos para recibir un tratamiento conservador (ni médico ni quirúrgico), una política de asistencia que se denomina actitud expectante (AE). Es habitual que este tipo de tratamiento incluya los componentes siguientes: educación, tranquilización, vigilancia periódica y asesoramiento sobre los hábitos de vida. En muchos pacientes se considera el primer nivel de la cascada terapéutica y a la mayoría de los varones se les habrá ofrecido AE en algún momento. La AE representa una opción viable para muchos varones, ya que tan sólo unos pocos, si no se les trata, evolucionarán a una retención urinaria aguda y a complicaciones tales como insuficiencia renal y cálculos (1, 2). Asimismo, los síntomas de algunos varones pueden mejorar espontáneamente, mientras que los de otros permanecen estables durante muchos años (3).

2. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LOS SVUI MASCULINOS

2.2 Selección de los pacientes

Todos los varones con SVUI deben ser evaluados formalmente antes de iniciar cualquier forma de tratamiento a fin de identificar a aquellos con complicaciones que podrían beneficiarse de un tratamiento intervencionista. Los varones con SVUI no complicados leves o moderados (que no provocan un problema de salud grave), a los que no les molestan demasiado los síntomas, son adecuados para someterse a un ensayo de AE. Un estudio extenso en el que se comparó AE y resección transuretral de la próstata (RTUP) en varones con síntomas moderados reveló que, en los que se habían sometido a cirugía, mejoró la función vesical con respecto al grupo de AE (flujo y volumen de orina residual posmiccional [ORPM]), observándose los mejores resultados en aquellos con unos grados elevados de molestias. El 36 % de los pacientes acabó siendo objeto de cirugía en un plazo de 5 años, lo que dejó un 64 % con buena evolución en el grupo de AE (4). Aproximadamente el 85 % de los varones se mantendrá estable con AE al cabo de un año, una cifra que disminuye de forma progresiva hasta el 65 % a los 5 años (5, 6). No se conoce bien el motivo por el que algunos varones empeoran con AE y otros no; parece que unas molestias sintomáticas y unos volúmenes de ORPM cada vez mayores fueron los factores predictivos más intensos del fracaso.

2.3 Educación, tranquilización y vigilancia periódica

Hoy día, existe un grado de comprobación científica 1b respecto a que el autocuidado, como parte de la AE, reduce los síntomas y la progresión (7, 8) (tabla 1). En este estudio, los varones aleatorizados a recibir tres sesiones de autocuidado además de la asistencia habitual presentaron una mayor mejoría sintomática y una mejor calidad de vida al cabo de 3 y 6 meses que los tratados únicamente con la asistencia habitual. Estas diferencias se mantuvieron al cabo de 12 meses. Nadie está demasiado seguro de los elementos clave del autocuidado que son eficaces, si bien la mayoría de los expertos cree que estos elementos clave son:

- información sobre la enfermedad del paciente
- tranquilización respecto a que el cáncer no es la causa de los síntomas urinarios
- estructura de la vigilancia periódica.

Tabla 1: El autocuidado como parte de una actitud expectante reduce los síntomas y la progresión (7).

Ensayo	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	IPSS	Q _{máximo} (ml/s)	ORPM (ml)	Grado de comprobación científica
Brown y cols. (2007) (7)	52	Asistencia habitual	67	-1,3	-	-	1b
		Asistencia habitual más autocuidado	73	-5,7*†	-	-	

*Significativo en comparación con la asistencia habitual ($p \leq 0,05$); †significativo en comparación con el período basal ($p \leq 0,05$).

IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos; Q_{máximo} = flujo urinario máximo durante la uroflujometría libre; ORPM = orina residual posmiccional.

2.4 Asesoramiento sobre los hábitos de vida

La importancia exacta del asesoramiento sobre los hábitos de vida a la hora de conferir los beneficios observados en los estudios publicados hasta ahora sigue siendo dudosa. Algunas modificaciones menores de los hábitos de vida y el comportamiento pueden ejercer un efecto beneficioso sobre los síntomas y evitar un deterioro con necesidad de tratamiento médico o quirúrgico. El asesoramiento sobre los hábitos de vida puede obtenerse por vías informales y formales. Cuando se ofrece a varones, probablemente debe incluir todo lo siguiente:

- Reducción de la ingestión de líquidos a horas concretas con el objetivo de disminuir la frecuencia urinaria cuando resulta más incómoda, por ejemplo, por la noche o al salir en público. No debe disminuirse el consumo diario total recomendado de líquidos de 1.500 ml.
- Evitación o moderación del consumo de caféina y alcohol, que pueden ejercer un efecto diurético e irritante, lo que podría aumentar la producción de líquido e incrementar la polaquiuria, el tenesmo vesical y la nicturia.
- Uso de técnicas de relajamiento y de doble micción.
- Expresión uretral para evitar el goteo posmiccional.
- Técnicas de distracción, como compresión del pene, ejercicios respiratorios, presión perineal y 'trucos' mentales para olvidarse de la vejiga y el baño, a fin de ayudar a controlar los síntomas irritativos.

- Reentrenamiento vesical, mediante el cual se anima a los varones a ‘aguantar’ cuando tienen deseo sensitivo con el fin de aumentar la capacidad de la vejiga (hasta aproximadamente 400 ml) y el tiempo transcurrido entre las micciones.
- Revisión de la medicación y optimización de la hora de administración o sustitución de medicamentos por otros con menos efectos urinarios.
- Prestación de la ayuda necesaria cuando exista una alteración de la destreza, la movilidad o el estado mental.
- Tratamiento del estreñimiento.

2.5 Consideraciones prácticas

Los componentes del autocuidado aún no han sido objeto de estudio por separado. Los componentes anteriores del asesoramiento sobre los hábitos de vida se han obtenido de conformidad con metodología de consenso formal (9). Se necesitan más estudios sobre este tema.

2.6 Recomendaciones	GCC	GR
Los varones con síntomas leves son adecuados para ser objeto de una actitud expectante	1b	A
A los varones con SVUI se les debe ofrecer asesoramiento sobre los hábitos de vida antes del tratamiento o junto con éste	1b	A

2.7 Bibliografía

1. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated ‘prostatism’. *Br J Urol* 1981 Dec;53 (6):613-6. (Level 4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
2. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3-6. (Level 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
3. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate* 1990;3(Suppl):1-7. (Level 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
4. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998 Jul;160(1):12-6. (Level 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
5. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *New Engl J Med* 1995 Jan;332(2):75-9. (Level 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
6. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, D’Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol* 1999 Feb;53(2):314-6. (Level 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
7. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. *BMJ* 2007 Jan 6;334(7583):25. (Level 1b) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
8. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009 Oct;104(8):1104-8. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
9. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O’Flynn E, Emberton M. Defining the components of selfmanagement programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):254-63. (Level 4) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

3. FARMACOTERAPIA

3.1 Antagonistas de los receptores adrenérgicos α (alfabloqueantes)

3.1.1 Mecanismo de acción

Históricamente, se ha supuesto que los alfabloqueantes actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina liberada de forma endógena sobre las células musculares lisas de la próstata, con lo que se reduce el tono de la próstata y la obstrucción de la salida de la vejiga. La contracción de la próstata humana se encuentra mediada de manera predominante, aunque no exclusiva, por los receptores adrenérgicos α_{1A} (1). Sin embargo, se ha demostrado que los alfabloqueantes tienen un efecto escaso sobre la resistencia en la salida de la vejiga determinada por métodos urodinámicos (2) y que la mejoría relacionada con el tratamiento de los SVUI sólo se correlaciona escasamente con la obstrucción (3). En consecuencia, ha habido mucho debate acerca de la función de los receptores adrenérgicos α_1 situados fuera de la próstata (por ejemplo, en la vejiga o la médula espinal) y otros subtipos de receptores adrenérgicos α (receptores α_{1B} o α_{1D}) como mediadores de los efectos beneficiosos de los alfabloqueantes. Los receptores adrenérgicos α_1 presentes en los vasos sanguíneos, otras células musculares lisas no prostáticas y el sistema nervioso central se consideran mediadores de los efectos secundarios durante el tratamiento alfabloqueante y parece que intervienen los tres subtipos de receptores. Este concepto ha favorecido el uso de antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_{1A} . Sin embargo, aún queda por determinar si la selectividad α_{1A} es el único y principal factor responsable de una buena tolerabilidad.

3.1.2 Medicamentos disponibles

Tras el uso inicial de fenoxibenzamina y prazosina en el tratamiento de la HBP-SVUI, en la actualidad se utilizan principalmente cuatro alfabloqueantes:

- alfuzosina HCl (alfuzosina)
- mesilato de doxazosina (doxazosina)
- tamsulosina HCl (tamsulosina)
- terazosina HCl (terazosina).

Durante un tiempo, alfuzosina ha estado disponible clínicamente en Europa en tres formulaciones, doxazosina y tamsulosina en dos formulaciones cada una y terazosina en una formulación (tabla 2). Aunque diferentes formulaciones deparan distintos comportamientos farmacocinéticos y, quizá, perfiles de tolerabilidad, el efecto clínico global de las diferentes formulaciones es moderado. Aunque en algunos países también se dispone de indoramina, naftopidilo y, más recientemente, silodosina, sólo hay datos clínicos limitados en relación con estos medicamentos, por lo que no se comentan en esta guía clínica.

Tabla 2: Propiedades farmacocinéticas básicas y dosis habituales de los alfabloqueantes autorizados en Europa para tratar los síntomas de HBP.

Medicamento	$t_{\text{máximo}}$ (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Dosis diaria recomendada
Alfuzosina LI	1,5	4-6	3 x 2,5 mg
Alfuzosina LS	3	8	2 x 5 mg
Alfuzosina LP	9	11	1 x 10 mg
Doxazosina LI	2-3	20	1 x 2-8 mg
Doxazosina STGI	8-12	20	1 x 4-8 mg
Tamsulosina LM	6	10-13	1 x 0,4 mg

Tamsulosina SACVO	4-6	14-15	1 x 0,4 mg
Terazosina	1-2	8-14	1 x 5-10 mg

$t_{\text{máximo}}$ = tiempo hasta la concentración plasmática máxima; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación; LI = liberación inmediata; LS = liberación sostenida; STGI = sistema terapéutico gastrointestinal; LM = liberación modificada; SACVO = sistema de absorción controlada por vía oral.

3.1.3 Eficacia

Comparaciones indirectas realizadas entre alfabloqueantes, y algunas comparaciones directas, demuestran que todos los alfabloqueantes tienen una eficacia semejante en dosis apropiadas (4). En estudios controlados se ha constatado que los alfabloqueantes disminuyen normalmente la Puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS), tras un período de preinclusión, en un 35 %-40 % y que aumentan el flujo urinario máximo ($Q_{\text{máximo}}$) en un 20 %-25 % (tabla 3). Sin embargo, también se produjeron mejorías considerables en los grupos placebo correspondientes (4, 5). En estudios abiertos (sin período de preinclusión) se ha confirmado una mejoría de la IPSS de hasta el 50 % y un incremento del $Q_{\text{máximo}}$ de hasta el 40 % (4, 6). Aunque estas mejorías tardan unas semanas en desarrollarse plenamente, se demostró una eficacia estadísticamente significativa con respecto a placebo en cuestión de horas o días. Parece que los alfabloqueantes presentan una eficacia similar, expresada en forma de mejoría porcentual de la IPPS, en pacientes con síntomas leves, moderados e intensos (6). La eficacia de los alfabloqueantes no depende del tamaño de la próstata (7) y es semejante en todos los grupos de edad (6). Sin embargo, los alfabloqueantes no disminuyen el tamaño de la próstata y no previenen la retención urinaria aguda en estudios a largo plazo (8), de modo que, finalmente, algunos pacientes tendrán que ser tratados quirúrgicamente. No obstante, parece que la eficacia de los alfabloqueantes se mantiene durante un mínimo de 4 años.

Tabla 3: Ensayos aleatorizados y controlados con placebo de alfabloqueantes en varones con SVUI (medicamentos en orden cronológico; selección de ensayos).

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Variación de los síntomas (%)	Variación del $Q_{\text{máximo}}$ (ml/s)	Variación de la ORPM (%)	GCC
Jardin y cols. (1991) [14]	24	Placebo Alfuzosina 3 x 2,5 mg	267 251	-32 ^a -42 ^{a,b}	+1,3 ^a +1,4 ^a	-9 -32 ^{a,b}	1b
Buzelin y cols. (1997) [15]	12	Placebo Alfuzosina 2 x 2,5 mg	196 194	-18 -31 ^{a,b}	+1,1 +2,4 ^{a,b}	0 -17 ^{a,b}	1b
van Kerrebroeck y cols. (2000) [16]	12	Placebo Alfuzosina 3 x 2,5 mg Alfuzosina 1 x 10 mg	154 150 143	-27,7 -38,1 ^{a,b} -39,9 ^{a,b}	+1,4 +3,2 ^{a,b} +2,3 ^{a,b}	- - -	1b
MacDonald y Wilt (2005) [17]	4-26	Placebo Alfuzosina: todas las formulaciones	1039 1928	-0,9 ^b (Bo-yarski) † -1,8 ^b (IPSS) †	+1,2 ^b	-	1a
Kirby y cols. (2001) [18]	13	Placebo Doxazosina 1 x 1-8 mg LI Doxazosina 1 x 4-8 mg STGI	155 640 651	-34 ^a -45 ^{a,b} -45 ^{a,b}	+1,1 ^a +2,6 ^{a,b} +2,8 ^{a,b}	- - -	1b
McConnell y cols. (2003) [8]	234	Placebo Doxazosina 1 x 4-8 mg	737 756	-29 -39 ^b	+1,4 +2,5 ^b	- -	1b

Chappie y cols. (1996) [19]	12	Placebo	185	-25,5	+0,6	-13,4	1b
		Tamsulosina LM 1 x 0,4 mg	364	-35,1 ^{a,b}	+1,6 ^{a,b}	-22,4 ^{a,b}	
Lepor(1998) [20]	13	Placebo	253	-28,1	+0,5	-	1b
		Tamsulosina LM 1 x 0,4 mg	254	-41,9 ^{a,b}	+1,8 ^{a,b}	-	
		Tamsulosina LM 1 x 0,8 mg	247	-48,2 ^{a,b}	+1,8 ^{a,b}	-	
Chappie y cols. (2005) [21]	12	Placebo	350	-32	-	-	1b
		Tamsulosina LM 1 x 0,4 mg	700	-43,2 ^b	-	-	
		Tamsulosina SACVO 1 x 0,4 mg	354	-41,7 ^b	-	-	
		Tamsulosina SACVO 1 x 0,8 mg	707	-42,4 ^b	-	-	
Wilt y cols. (2002) [22]	4-26	Placebo Tamsulosina 1 x 0,4-0,8 mg	4122	-12 ^b (-1,1 Boyarski) † -11 ^b (-2,1 IPSS) †	+1,1 ^b	-	1a
Brawer y cols. (1993) [23]	24	Placebo	72	-11	+1,2	-	1b
		Terazosina 1 x 1-10 mg	69	-42 ^{a,b}	+2,6 ^{a,b}	-	
Roehrborn y cols. (1996) [24]	52	Placebo	973	-18,4	+0,8 ^a	-	1b
		Terazosina 1 x 1-10 mg	976	-37,8 ^{a,b}	+2,2 ^{a,b}	-	
Wilt y cols. (2000) [25]	4-52	Placebo Terazosina	5151	-37 ^b (-2,9 Boyarski) † -38 ^b (-3,9 IPSS) †	+1,7 ^b	-	1a

$Q_{\text{máximo}}$ = flujo urinario máximo (uroflujometría libre); ORPM = orina residual posmiccional; a = significativo en comparación con el valor basal (indizado siempre que se evaluó); b = significativo en comparación con placebo; † = valor absoluto.

3.1.4 Tolerabilidad y seguridad

Aunque alfuzosina, doxazosina y terazosina son similares en cuanto a estructura molecular y carencia de selectividad por el subtipo α_1 de receptores adrenérgicos, el perfil de efectos secundarios de alfuzosina se parece más al de tamsulosina que al de doxazosina y terazosina. Los mecanismos que explican esta tolerabilidad diferencial no se conocen en su totalidad, si bien, en el caso de alfuzosina y tamsulosina, podría intervenir una mejor distribución a los tejidos de las vías urinarias inferiores. Otros factores, como la selectividad por subtipos y los perfiles farmacocinéticos de determinadas formulaciones, también pueden contribuir al perfil de tolerabilidad de medicamentos concretos.

Los efectos secundarios más frecuentes de los alfabloqueantes son astenia, mareo e hipotensión (ortostática). Aunque una reducción de la presión arterial podría beneficiar a los pacientes hipertensos, al menos parte de la astenia y el mareo observados puede atribuirse a un descenso de la presión arterial. Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con doxazosina y terazosina y son mucho menos frecuentes con alfuzosina y tamsulosina (razón de posibilidades de acontecimientos adversos vasculares de 3,3, 3,7, 1,7 y 1,4, respectivamente; las dos últimas no alcanzaron significación estadística; [5]). En particular, es posible que los pacientes con enfermedades cardiovasculares coexistentes o tratados con medicamentos vasoactivos concomitantes sean vulnerables a la vasodilatación inducida por alfabloqueantes (9). Esto comprende antihipertensivos, como alfabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del

receptor de la angiotensina, pero también los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) prescritos para tratar la disfunción eréctil o los SVUI masculinos (9).

A pesar del uso desde hace mucho tiempo y generalizado de los alfabloqueantes, un acontecimiento ocular adverso, el síndrome del iris laxo intraoperatorio (SILI), se ha descubierto hace poco en el contexto de la cirugía de cataratas (10). Aunque el SILI se ha observado con todos los alfabloqueantes, la mayoría de los casos se han relacionado con tamsulosina. No está claro si esto refleja un mayor riesgo con tamsulosina que con otros alfabloqueantes, o más bien su uso más generalizado, especialmente dado que el cociente entre las dosis que producen efectos oculares y las que actúan sobre las vías urinarias inferiores es similar para todos los alfabloqueantes (11). Por consiguiente, parece prudente no iniciar un tratamiento alfabloqueante antes de una intervención de cataratas, mientras que el ya existente debe interrumpirse, aunque no está claro cuánto tiempo antes de practicar la operación. Hay que señalar que la aparición de un SILI complica la cirugía de cataratas y la hace técnicamente más difícil; sin embargo, no hay informes de un mayor riesgo para la salud de estos pacientes.

Dado que los SVUI y la disfunción eréctil suelen coexistir, el tratamiento médico de la HBP no debería alterar aun más la función sexual. En una revisión sistemática se llegó a la conclusión de que los alfabloqueantes no afectan negativamente a la libido y tienen un pequeño efecto beneficioso sobre la función eréctil, si bien a veces causan una eyaculación anormal (12). En un principio, se pensaba que la eyaculación anormal era retrógrada, pero datos más recientes demuestran que se debe a aneyaculación (relativa), siendo una edad temprana un factor de riesgo evidente. Aunque la eyaculación anormal se ha observado con más frecuencia con tamsulosina que con otros alfabloqueantes, esta diferencia no alcanzó significación estadística en estudios comparativos directos con alfuzosina y no se asocia a una reducción global de la función sexual general (12). El riesgo aparentemente mayor de eyaculación anormal con tamsulosina resulta curioso, ya que medicamentos incluso más selectivos por los receptores α_{1A} , como silodosina, entrañan un mayor riesgo (13); sin embargo, todos los alfabloqueantes se administran para bloquear con eficacia los receptores adrenérgicos α_{1A} . Por consiguiente, aún se ha de determinar el mecanismo que explica la eyaculación anormal.

3.1.5 Consideraciones prácticas

Los alfabloqueantes representan el tratamiento farmacológico de primera línea de los varones con SVUI. Todos los alfabloqueantes se comercializan en formulaciones apropiadas para administración una vez al día. A fin de reducir al mínimo los acontecimientos adversos, se recomienda un ajuste posológico para iniciar el tratamiento con doxazosina y terazosina; sin embargo, no resulta necesario con alfuzosina y tamsulosina. Debido a su rápido inicio de acción, en los pacientes con una intensidad fluctuante de los síntomas que no precisan tratamiento a largo plazo puede considerarse el uso intermitente de alfabloqueantes.

3.1.6 Recomendaciones	GCC	GR
A los varones con SVUI moderados o intensos se les deben ofrecer alfabloqueantes	1a	A

3.1.7 Bibliografía

1. Michel MC, Vrydag W. α_1 -, α_2 - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006 Feb;147:Suppl 2:S88-S119. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
2. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeneij LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003 Jul;62(1):1-9. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do α_1 -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30. (Level 2b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>

4. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081-8. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of a-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547-59. (Level 1a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332-5. (Level 3)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. Roehrborn CG. Three months' treatment with the a1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):121-5. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
9. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73. (Level 3)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
11. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, Suzuki M, Ohtake A, Yuyama H, Yanai-Inamura H, Ukai M, Watanabe M, Someya A, Sasamata M. In vivo studies on the effects of a1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006 Feb;372(5):346-53. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
12. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of a1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287-301.(Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
13. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new a1A-adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1019-24. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
14. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457-61. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
15. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC. Efficacy and safety of sustained release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190-8. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
16. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus afluzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):306-13. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
17. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780-8. (Level 1a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>

18. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192-200. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
19. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebocontrolled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *European Tamsulosin Study Group. Eur Urol* 1996;29(2):155-67. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
20. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Tamsulosin Investigator Group. Urology* 1998 Jun;51(6):892-900. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
21. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44. (Level 1b)
22. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002081. (Level 1a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
23. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929-35. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
24. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *HYCAT Investigator Group. Urology* 1996 Feb;47(2):159-68. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, Mac Donald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851. (Level 1a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>

3.2 Inhibidores de la 5 α -reductasa

3.2.1 Mecanismo de acción

Los efectos androgénicos sobre la próstata se encuentran mediados por la dihidrotestosterona (DHT), que se transforma principalmente en las células del estroma prostático a partir de su precursor testosterona por acción de la 5 α -reductasa, una enzima esteroidea unida al núcleo (1). Existen dos isoformas de esta enzima:

- 5 α -reductasa de tipo 1, con una expresión y actividad menores en la próstata y con actividad predominante en tejidos extraprostáticos, como la piel y el hígado;
- 5 α -reductasa de tipo 2, con una expresión y actividad predominantes en la próstata.

Finasterida sólo inhibe la 5 α -reductasa de tipo 2, mientras que dutasterida inhibe la 5 α -reductasade tipos 1 y 2 con una potencia parecida (inhibidor doble de la 5 α -reductasa). Sin embargo, sigue sin estar clara la importancia clínica de la doble inhibición. Los inhibidores de la 5 α -reductasa actúan induciendo la apoptosis de las células epiteliales de la próstata (2), lo que provoca una reducción del tamaño de la próstata en un 15 %-25 % y una concentración circulante de PSA de aproximadamente un 50 % después de 6-12 meses de tratamiento (3). La reducción media del volumen prostático puede ser incluso más pronunciada después del tratamiento a largo plazo.

3.2.2 Medicamentos disponibles

Hay dos inhibidores de la 5 α -reductasa disponibles para uso clínico: dutasterida y finasterida (tabla 4). La semivida de eliminación de dutasterida es más prolongada (3-5 semanas). Ambos inhibidores de la 5 α -reductasa son metabolizados por el hígado y se excretan por las heces. El tratamiento continuo reduce la concentración sérica de DHT en aproximadamente un 70 % con finasterida y un

95 % con dutasterida. Sin embargo, la concentración de DHT en la próstata disminuye a un valor similar (85 %-90 %) con ambos inhibidores de la 5 α -reductasa.

Tabla 4: Inhibidores de la 5 α -reductasa autorizados en Europa para tratar el adenoma de próstata (AP) debido a hiperplasia benigna de próstata (HBP); propiedades farmacocinéticas básicas y dosis habituales.

Medicamento	t _{máximo} (horas)	t1/2	Dosis diaria recomendada
Dutasterida	1-3	3-5 semanas	1 x 0,5 mg
Finasterida	2	6-8 horas	1 x 5 mg

3.2.3 Eficacia

En comparación con placebo, los efectos clínicos se observan tras una duración mínima del tratamiento de 6 a 12 meses. Al cabo de entre 2 y 4 años de tratamiento, los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los SVUI (IPSS) en un 15 %-30 %, disminuyen el volumen prostático en un 18 %-28 % y aumentan el Q_{máximo} de la uroflujometría libre en 1,5-2,0 ml/s en pacientes con SVUI debidos a un crecimiento de la próstata (tabla 5) (4-13).

La reducción de los síntomas por finasterida depende del tamaño inicial de la próstata y es posible que no sea más eficaz que placebo en los pacientes con próstatas menores de 40 ml (14).

Sin embargo, parece que dutasterida reduce la IPSS, el volumen prostático y el riesgo de retención urinaria aguda. También aumenta el Q_{máximo} incluso en los pacientes con volúmenes prostáticos de entre 30 y 40 ml en el período basal (15, 16). Una comparación indirecta entre estudios individuales y un ensayo comparativo directo inédito indica que dutasterida y finasterida son igual de eficaces en el tratamiento de los SVUI (3). En estudios comparativos con alfabloqueantes se ha demostrado que los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los síntomas más despacio y, en el caso de finasterida, con menos eficacia (5, 10, 17, 18). Un estudio a largo plazo con dutasterida en varones sintomáticos con un volumen prostático superior a 30 ml (el volumen prostático medio en el estudio CombAT fue de unos 55 ml) reveló que el inhibidor de la 5 α -reductasa redujo los SVUI en estos pacientes al menos tan o incluso más eficazmente que tamsulosina (11, 12). Cuanto mayor sea el volumen prostático basal (concentración sérica de PSA), más rápido y pronunciado es el efecto sintomático beneficioso de dutasterida (19); la reducción de la IPSS en los varones con un volumen prostático de 58 ml o más (PSA > 4,4) a los 15 meses de tratamiento o con posterioridad fue significativamente mayor que en aquellos con un volumen prostático (concentración de PSA) basal más bajo.

Los inhibidores de la 5 α -reductasa, pero no los alfabloqueantes, reducen el riesgo a largo plazo (> 1 año) de retención urinaria aguda o necesidad de cirugía (8, 10, 19, 20). La prevención de la progresión de la enfermedad con los inhibidores de la 5 α -reductasa ya se detecta con un tamaño de la próstata considerablemente menor de 40 ml (12, 13, 20). Aún ha de determinarse el mecanismo de acción exacto de los inhibidores de la 5 α -reductasa para reducir la progresión de la enfermedad, si bien con toda probabilidad es atribuible a una disminución de la resistencia en la salida de la vejiga. En estudios abiertos se han demostrado reducciones importantes de los parámetros miccionales después de una reevaluación urodinámica informática en varones que habían recibido tratamiento con finasterida durante al menos 3 años (21, 22).

Tabla 5: Ensayos aleatorizados con inhibidores de la 5 α -reductasa en varones con SVUI y adenoma de próstata por HBP.

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Variación de los síntomas (% de IPSS)	Variación del Q _{máximo} (ml/s)	Variación del volumen prostático (%)	GCC
Leporet y cols. (1996) [4]	52	Placebo	305	-16,5 ^a	+1,4	+1,3	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	310	-19,8 ^a	+1,6	-16,9 ^b	
Kirby y cols. (2003) [5]	52	Placebo	253	-33,1	+1,4	-	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	239	-38,6	+1,8	-	
Andersen y cols. (1995) [6]	104	Placebo	346	+1,5	-0,3	+11,5 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	348	-14,9 ^{a,b}	+1,5 ^{a,b}	-19,2 ^{a,b}	
Nickel y cols. (1996) [7]	104	Placebo	226	-4,2	+0,3	+8,4 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	246	-13,3 ^{a,b}	+1,4 ^{a,b}	-21 ^{a,b}	
McConnell y cols. (1998) [8]	208	Placebo	1503	-8,7	+0,2	+14 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	1513	-22 ^{a,b}	+1,9 ^{a,b}	-18 ^{a,b}	
Marberger y cols. (1998) [9]	104	Placebo	1452	-9,8 †	0,8	+9	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	1450	-21,4 † ^b	+1,4 ^{a,b}	-15 ^b	
McConnell y cols. (2003) [10]	234	Placebo	737	-23,8 ^a	+1,4 ^a	+24 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	768	-28,4 ^{a,b}	+2,2 ^{a,b}	-19 ^{a,b}	
Roehrborn y cols. (2002) [11]	104	Placebo	2158	-13,5 ^a	+0,6 ^a	+1,5 ^a	1b
		Dutasterida 1 x 0,5 mg	2167	-26,5 ^{a,b}	+2,2 ^{a,b}	-25,7 ^{a,b}	
Roehrborn y cols. (2008) [12]	104	Tamsulosina 1 x 0,4	1611	-27,4 ^a	+0,9	0	1b
		Dutasterida 1 x 0,5 mg	1623	-30,5 ^a	+1,9	-28 ^b	
Roehrborn y cols. (2010) [13]	208	Tamsulosina 1 x 0,4	1611	-23,2 ^a	+0,7	+4,6 ^{a,b}	1b
		Dutasterida 1 x 0,5 mg	1623	-32,3 ^a	+2,0	-28 ^b	

Q_{máximo} = flujo urinario máximo (uroflujometría libre); IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos; † puntuación de Boyarski; a = significativo en comparación con el valor basal (indizado siempre que se evaluó); b = significativo en comparación con placebo/control activo.

3.2.4 Tolerabilidad y seguridad

Los efectos adversos más importantes de los inhibidores de la 5 α -reductasa están relacionados con la función sexual y consisten en disminución de la libido, disfunción eréctil y, con menos frecuencia, trastornos de la eyaculación, como eyaculación retrógrada, falta de eyaculación o disminución del volumen seminal (3, 10, 13). La incidencia de disfunción sexual y otros acontecimientos adversos es baja e incluso disminuyó con la duración del ensayo. Aparece ginecomastia (aumento del tamaño mamario con sensibilidad en las mamas o los pezones) en el 1 %-2 % de los pacientes.

3.2.5 Consideraciones prácticas

El tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa sólo debe contemplarse en los varones con SVUI y una próstata aumentada de tamaño. Dada su acción de inicio lento, los inhibidores de la 5 α -reductasa sólo son adecuados para el tratamiento a largo plazo (muchos años). Su efecto sobre la concentración sérica de PSA debe tenerse en cuenta en el cribado del cáncer

de próstata. Cabe destacar que los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida) podrían disminuir la hemorragia durante la cirugía transuretral de próstata, probablemente a causa de sus efectos sobre la vascularización prostática (23).

3.2.6 Recomendaciones	GCC	GR
A los varones con SVUI moderados o intensos y con una próstata aumentada de tamaño se les deben ofrecer inhibidores de la 5 α -reductasa. Los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden evitar la progresión de la enfermedad en relación con la retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía	1b	A

3.2.7 Bibliografía

- Andriole G, Bruchoovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1399-1403. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
- Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):814-819. (Level 2b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
- Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003 Jan;61(1):119-26. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631-7. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
- Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996 Nov;155(9):1251-9. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb;338(9):557-63. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
- Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998 May;51(5):677-86. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-

98. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 Sep;60(3):434-41. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
 12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616-21. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
 13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombATstudy. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
 14. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398-405. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 15. Roehrborn CG, Lukkariinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5a-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
 16. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045-50. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
 17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
 18. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
 19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461-71. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
 20. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101 Suppl. 3:17-21. (Level 4)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
 21. Kirby RS, Vale J, Bryan J, Holmes K, Webb JA. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20-6. (Level 2b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
 22. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466-9. (Level 3)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
 23. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024-6. (Level 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

3.3 Antagonistas de los receptores muscarínicos

3.3.1 Mecanismo de acción

El neurotransmisor predominante en la vejiga urinaria es la acetilcolina, que estimula los receptores muscarínicos (receptores colinérgicos-m) en la superficie de las células musculares lisas del detrusor. Sin embargo, los receptores muscarínicos no sólo se expresan densamente en las células musculares lisas, sino también en otros tipos celulares, como las células epiteliales de las glándulas salivales, las células uroteliales de la vejiga o las células nerviosas del sistema nervioso central o periférico. En los seres humanos se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (M_1 - M_5), de los que los subtipos M_2 y M_3 se expresan de manera predominante en el músculo detrusor. Aunque alrededor del 80 % de estos receptores muscarínicos son del subtipo M_2 y el 20 % del M_3 , parece que tan sólo los M_3 intervienen en las contracciones vesicales en los seres humanos sanos (1, 2). La función de los subtipos M_2 sigue sin estar clara. Sin embargo, en varones con disfunción vesical neurógena y en animales de laboratorio con vejiga neurógena u obstrucción de la salida de la vejiga parece que los receptores M_2 también participan en las contracciones del músculo liso (3).

El músculo detrusor está inervado por nervios parasimpáticos que tienen su origen en las columnas laterales de la médula espinal sacra a la altura de S_2 - S_4 que, a su vez, se encuentran regulados por los centros supramedulares de la micción. El centro sacro de la micción está conectado con la vejiga urinaria por los nervios pélvicos que liberan acetilcolina después de la despolarización. La acetilcolina estimula los receptores muscarínicos postsinápticos, lo que da lugar a una liberación de calcio mediada por proteína G en el retículo sarcoplásmico y una apertura de los canales de calcio de la membrana celular y, por último, una contracción del músculo liso. La inhibición de los receptores muscarínicos por los antagonistas de los receptores muscarínicos inhibe o disminuye la estimulación de estos receptores y, por tanto, reduce las contracciones de las células musculares lisas de la vejiga. Los efectos antimuscarínicos también podrían ser inducidos o estar regulados por el urotelio vesical o por el sistema nervioso central (4, 5).

3.3.2 Medicamentos disponibles

Los siguientes antagonistas de los receptores muscarínicos se encuentran autorizados para tratar la vejiga hiperactiva y los síntomas por ocupación de la vejiga en ambos sexos (tabla 6):

- bromhidrato de darifenacina (darifenacina)
- fumarato de fesoterodina (fesoterodina)
- oxibutinina HCl (oxibutinina)
- propiverina HCl (propiverina)
- succinato de solifenacina (solifenacina)
- tartrato de tolterodina (tolterodina) y
- cloruro de trospio.

Esta clase de medicamentos sigue estando oficialmente contraindicada en los varones con HBP/ obstrucción de la salida de la vejiga dada la posibilidad de vaciamiento incompleto de la vejiga o aparición de retención urinaria.

Tabla 6: Medicamentos antimuscarínicos autorizados en Europa para tratar la vejiga hiperactiva y los síntomas por ocupación de la vejiga; propiedades farmacocinéticas básicas y dosis habituales.

Medicamento	$t_{\text{máximo}}$ [h]	t1/2 [h]	Dosis diaria recomendada
Darifenacina	7	13 – 19	1 x 7.5-15 mg
Fesoterodina	5	7	1 x 4-8 mg
Oxibutinina LI	0.5 - 1	2 – 4	3-4 x 2.5-5 mg
Oxibutinina LP	5	16	2-3 x 5 mg
Propiverina	2.5	13 – 20	2-3 x 15 mg
Propiverina LP	7	20	1 x 30 mg
Solifenacina	4 - 6	45 – 68	1 x 5-10 mg
Tolterodina LI	1 - 3	2-10	2 x 1-2 mg
Tolterodina LP	4	6 – 10	1 x 4 mg
Cloruro de trospio	4 - 6	5 – 15	3 x 10-15 mg 2 x 10-20 mg

LI = liberación inmediata; LP = liberación prolongada; $t_{\text{máximo}}$ = tiempo hasta la concentración plasmática máxima; t1/2 = semivida de eliminación; *la biodisponibilidad oral aumentó en un 50 % con respecto al compuesto original, mientras que la del metabolito activo se redujo en un 30 %; †la biodisponibilidad absoluta dependió del genotipo de CPY2D6, de modo que osciló entre el 17 % en los metabolizadores rápidos y el 65 % en los metabolizadores lentos.

3.3.3 Eficacia

En el pasado, los antagonistas de los receptores muscarínicos se han evaluado principalmente en mujeres porque se creía que los SVUI en ellas eran causados por la vejiga y, por tanto, tenían que tratarse con medicamentos específicos de la vejiga. Por el contrario, se pensaba que los SVUI en varones eran causados por la próstata y tenían que tratarse con medicamentos específicos de la próstata. Sin embargo, no existen datos científicos que respalden esta suposición (6). En un subanálisis de un ensayo abierto de 2.250 pacientes de ambos sexos con síntomas de vejiga hiperactiva tratados con tolterodina se comprobó que la edad, pero no el sexo, influye significativamente en el tenesmo vesical, la polaquiuria o la incontinencia de urgencia (7).

La eficacia del anticolinérgico tolterodina y, más recientemente también, de fesoterodina se ha evaluado en monoterapia en varones adultos con síntomas relacionados con la ocupación de la vejiga (síntomas de VHA), pero sin obstrucción de la salida de la vejiga (tabla 7). La duración máxima de los estudios fue de 25 semanas, aunque la mayoría duraron tan sólo 12 semanas. En ensayos abiertos con tolterodina también se redujo significativamente la polaquiuria diurna, la nicturia, la incontinencia de urgencia y la IPSS con respecto a los valores basales después de 12-25 semanas (8, 9). En un estudio abierto realizado en pacientes sin respuesta a alfabloqueantes, todas las respuestas del cuestionario IPSS mejoraron durante el tratamiento con tolterodina con independencia de los síntomas de ocupación de la vejiga o miccionales (8). En ensayos aleatorizados y controlados con placebo se demostró que tolterodina puede reducir significativamente la incontinencia de urgencia y la frecuencia diurna o durante 24 horas en comparación con placebo. También se constató que el tenesmo vesical relacionado con la micción disminuye de forma significativa con tolterodina (10-12). Aunque la nicturia, el tenesmo vesical o la IPSS se redujeron en la mayoría de los casos, estos parámetros no alcanzaron significación estadística en la mayor parte de los ensayos. Sin embargo, cuando el resultado del tratamiento se estratificó en función de la concentración de PSA (volumen

prostático), tolterodina redujo significativamente la frecuencia diurna, la frecuencia miccional durante 24 h y los síntomas de ocupación de la IPSS en los varones con una concentración de PSA inferior a 1,3 ng/ml, pero no fue así en aquellos con una concentración de 1,3 ng/ml o más, lo que indica que los varones con próstatas más pequeñas podrían beneficiarse en mayor grado de los medicamentos antimuscarínicos (13).

Tabla 7: Ensayos con medicamentos antimuscarínicos sólo en varones de edad avanzada con SVUI, fundamentalmente con síntomas de vejiga hiperactiva (ensayos en orden cronológico).

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	Frecuencia miccional [%]	Nicturia [%]	Incontinencia de urgencia [%]	IPSS [%]	GCC
Kaplan y cols. (2005) [8]	25	Tolterodina 1 x 4 mg/día (después del fracaso de alfabloqueantes)	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-	-35.3 ^a	2b
Roehrborn y cols. (2006) [16]	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	77	-12	-	-71 ^b	-	
Kaplan y cols. (2006) [11]	12	Placebo	374	-7.9	-17.6	-	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	371	-10.8 ^b	-18.8	-	-	
Kaplan y cols. (2006) [17]	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-13	-44.9	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	210	-16.5	-20.1	-85 ^b	-54	
Dmochowski y cols. (2007) [12]	12	Placebo	374	-5.6	-17.6	-	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	371	-8.7 ^b	-18.8	-	-	
Hofner y cols. (2007) [9]	12	Tolterodina 1x4 mg/d	741	-20 ^a	-42.9 ^a	-100 ^a	-37.9 ^a	2b
Herschorn y cols. (2009) [14]	12	Placebo	124	-10.2	-	-59.3	-	1b
		Fesoterodina 1x4 mg/d	111	-13.2 ^b	-	-84.5 ^b	-	
		Fesoterodina 1x8 mg/d	109	-15.6 ^b	-	-100 ^{b,c}	-	

IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos

a = significativo en comparación con el valor basal ($p < 0,01$; indizado siempre que se evaluó)

b = significativo en comparación con placebo ($p < 0,05$)

c = significativo en comparación con fesoterodina 4 mg ($p < 0,05$)

3.3.4 Tolerabilidad y seguridad

Los antagonistas de los receptores muscarínicos son bien tolerados en general y se asocian a un 3 %-10 % de retiradas de los estudios, lo que, en la mayoría de ellos, no fue significativamente diferente en comparación con placebo. Con respecto a placebo, los acontecimientos adversos relacionados con el medicamento aparecen con mayor frecuencia en el caso de sequedad de boca (hasta el 16 %), estreñimiento (hasta el 4 %), dificultades miccionales (hasta el 2 %), infección de las vías respiratorias superiores (hasta el 3 %) y mareo (hasta el 5 %).

El aumento de la orina residual posmiccional en los varones sin obstrucción de la salida de la vejiga es mínimo y no significativamente diferente en comparación con placebo (0 a 5 ml frente a -3,6 a 0 ml). No obstante, fesoterodina 8 mg deparó un mayor volumen de orina residual posmiccional (+20,2 ml) que placebo (-0,6 ml) o fesoterodina 4 mg (+9,6 ml) (14). La incidencia de retención urinaria en los varones sin obstrucción de la salida de la vejiga fue equiparable a la de placebo en los ensayos con tolterodina (0 % a 1,3 % frente al 0 % a 1,4 %). En los varones tratados con fesoterodina 8 mg, el 5,3 % manifestó síntomas indicativos de retención urinaria, una cifra mayor que con placebo o fesoterodina 4 mg (0,8 % cada uno); estos síntomas aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento y afectaron a los varones de 66 años de edad en adelante.

En los varones con obstrucción de la salida de la vejiga no se recomiendan los medicamentos antimuscarínicos debido a la reducción teórica de la fuerza vesical que podría asociarse a orina residual posmiccional o retención urinaria. Un estudio de seguridad controlado con placebo de 12 semanas en varones con obstrucción leve o moderada de la salida de la vejiga (mediana del índice de obstrucción de la salida de la vejiga, BOOI, en el grupo placebo o de tolterodina de 43 y 49 cm H₂O, respectivamente) reveló que tolterodina aumentó significativamente la cantidad de orina residual posmiccional (49 frente a 16 ml), pero no se asoció a un mayor número de episodios de retención urinaria aguda (3 % en ambos grupos del estudio) (15). Los efectos urodinámicos de tolterodina consistieron en volúmenes vesicales significativamente mayores hasta la primera contracción del detrusor, mayor capacidad vesical cistométrica máxima y disminución del índice de contractilidad vesical. El flujo urinario máximo se mantuvo inalterado en los grupos de tolterodina y placebo. Este ensayo aislado indicó que el tratamiento a corto plazo con medicamentos antimuscarínicos en los varones con obstrucción de la salida de la vejiga es seguro.

3.3.5 Consideraciones prácticas

Aunque los estudios efectuados en varones de edad avanzada con SVUI y síntomas de vejiga hiperactiva se llevaron a cabo exclusivamente con tolterodina o fesoterodina, es probable que con otros medicamentos antimuscarínicos también aparezca una eficacia y unos acontecimientos adversos similares. Siguen faltando estudios a largo plazo sobre la eficacia de los antagonistas de los receptores muscarínicos en varones con SVUI; así pues, estos medicamentos deben recetarse con precaución y se aconseja una reevaluación de la IPSS y la orina residual posmiccional.

3.3.6 Recomendaciones	GCC	GR
Los antagonistas de los receptores muscarínicos pueden contemplarse en los varones con SVUI moderados o intensos que manifiestan principalmente síntomas por ocupación de la vejiga	1b	B
Se recomienda precaución en los varones con obstrucción de la salida de la vejiga	4	C

3.3.7 Bibliografía

1. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5-6):243-8 (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, Takahashi S, Taketo MM. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579-84 (Level 2b).

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875-80 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
 4. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, et al. Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203-12 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
 5. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353-7 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
 6. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651-8 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
 7. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027-31. (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
 8. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
 9. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627-33 (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
 10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1133-9 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
 11. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006 Aug;68(2):328-32 (level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
 12. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007 Apr; 51(4):1054-64 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
 13. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
 14. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2009 Nov: [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
 15. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006 Mar;175(5):999-1004 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
 16. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006 May;97(5):1003-6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
 17. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

3.4 Extractos de plantas: fitoterapia

3.4.1 Mecanismo de acción

La fitoterapia comprende el uso médico de varios extractos de diferentes plantas. Siguen siendo controvertidos los componentes de los extractos que son responsables del alivio sintomático en los SVUI masculinos. Se piensa que los compuestos más importantes son fitosteroles, β -sitosterol, ácidos grasos y lectinas (1). En estudios in vitro se ha demostrado que los extractos de plantas:

- ejercen efectos antiinflamatorios, antiandrogénicos o estrogénicos
- disminuyen la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)
- inhiben la aromataasa, lipoxigenasa, proliferación de células prostáticas estimulada por factores de crecimiento, receptores adrenérgicos α , 5α -reductasa, receptores colinérgicos muscarínicos, receptores dihidropiridínicos o receptores vainilloides
- mejoran la función del detrusor
- neutralizan los radicales libres (1-3).

Sin embargo, la mayoría de los efectos in vitro no se han confirmado in vivo y los mecanismos de acción exactos de los extractos de plantas siguen sin estar claros.

3.4.2 Medicamentos disponibles

Los preparados fitoterápicos están compuestos de raíces, semillas, polen, corteza o frutos de una sola planta (monopreparados); en otros se combinan los extractos de dos o más plantas en un único comprimido (preparados combinados). En la preparación de los extractos se utilizan muchas plantas diferentes; de ellas, las que se emplean con mayor frecuencia son:

- *Cucurbita pepo* (semillas de calabaza)
- *Hypoxis rooperi* (patata silvestre africana)
- *Pygeum africanum* (corteza del ciruelo africano)
- *Secale cereale* (polen de centeno)
- *Serenoa repens* (sinónimo, *Sabal serrulata*; bayas de la palma enana americana, palmito)
- *Urtica dioica* (raíces de la ortiga mayor).

Los distintos fabricantes utilizan diferentes técnicas de extracción, distribuyen los principios activos con diferentes propiedades cualitativas y cuantitativas y combinan dos o más compuestos vegetales en un comprimido. Los extractos de una misma planta producidos por diferentes empresas no tienen necesariamente los mismos efectos biológicos ni clínicos, de modo que los efectos de una marca no puedan extrapolarse a otras (4). Para complicar la situación, incluso dos lotes diferentes del mismo fabricante pueden contener distintas concentraciones de principios activos y causar efectos biológicos diferentes (5). Por tanto, las propiedades farmacocinéticas pueden variar significativamente entre diferentes extractos de plantas.

3.4.3 Eficacia

Cada grupo de extractos de plantas se comenta por separado debido a las razones antes mencionadas (tabla 8). Siempre que es posible, se menciona el nombre comercial para poner de manifiesto posibles diferencias entre los productos. En general, no se ha demostrado que ningún medicamento fitoterapéutico reduzca de forma significativa el tamaño de la próstata y en ningún ensayo se ha comprobado una reducción de la obstrucción de la salida de la vejiga ni una disminución de la progresión de la enfermedad.

- **Cucurbita pepo:** tan sólo en un estudio se ha evaluado la eficacia de los extractos de semillas de calabaza (Prosta Fink™ forte) en pacientes con HBP-SVUI (6). Se asignó aleatoriamente a un

total de 476 pacientes a recibir placebo o Prostat Fink™ forte. Tras un seguimiento de 12 meses, la IPSS y la frecuencia de micciones diurnas disminuyeron significativamente en el grupo tratado con semillas de calabaza. Sin embargo, los parámetros uroflujométricos ($Q_{\text{máximo}}$), la orina residual posmiccional, el volumen prostático, la concentración de PSA, la nicturia o la puntuación de CdV no difirieron significativamente entre los grupos.

- **Hypoxis rooperi:** estos extractos fitofarmacológicos contienen una mezcla de fitosteroles unidos a glucósidos, de los que el β -sitosterol es el compuesto más importante (Harzol™, Azuprost™). Se han publicado cuatro ensayos aleatorizados y controlados con placebo de entre 4 y 26 semanas de duración que se resumen en un informe Cochrane (7). Las dosis diarias de los extractos de plantas oscilaron entre 60 y 195 mg. En dos estudios se evaluaron los síntomas (8, 9) y en los cuatro se investigó el $Q_{\text{máximo}}$ y la orina residual posmiccional. En un metaanálisis se calcularon unas diferencias medias ponderadas de -4,9 puntos para la IPSS, +3,9 ml/s para el $Q_{\text{máximo}}$ y -28,6 ml para la orina residual posmiccional a favor del β -sitosterol. El tamaño de la próstata se mantuvo inalterado en todos los ensayos. Desde la publicación del informe Cochrane en el año 2000 no se han llevado a cabo más ensayos.
- **Pygeum africanum:** en un informe Cochrane sobre los resultados clínicos de los extractos de *Pygeum africanum* (monopreparados o preparados combinados) se resumieron los resultados de 18 ensayos aleatorizados y controlados con placebo (10). En la mayoría de los ensayos se utilizó el extracto de *Pygeum africanum* Tadenan™. El metaanálisis contó con 1.562 varones, pero los estudios individuales fueron de pequeño tamaño y sólo duraron entre 30 y 122 días. La mayoría de los ensayos se realizaron en los decenios 1970-1980 y 1980-1990 y no se emplearon cuestionarios validados como la IPSS. Los varones tratados con *Pygeum africanum* tuvieron el doble de probabilidades de notificar una mejoría de los síntomas (riesgo relativo [RR], 2,07) con respecto a los que recibieron placebo. La diferencia ponderada media de $Q_{\text{máximo}}$ fue de +2,5 ml/s y la del volumen de orina residual posmiccional fue de -13,2 ml a favor de *Pygeum africanum*. Desde la publicación del informe Cochrane en el año 2002 no se han llevado a cabo más ensayos.
- **Secale cereale:** en un informe Cochrane se analizaron los resultados clínicos del principal producto de *Secale cereale*, Cernilton™, y contó con 444 varones incluidos en dos ensayos controlados con placebo y dos ensayos comparativos (Tadenan™, Paraprost™) de entre 12 y 24 semanas de duración (11). Los varones tratados con Cernilton™ tuvieron el doble de probabilidades de beneficiarse del tratamiento en comparación con placebo (RR, 2,4). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre Cernilton™ y placebo en cuanto a $Q_{\text{máximo}}$, orina residual posmiccional o volumen prostático. Desde la publicación del informe Cochrane en el año 2000 no se han llevado a cabo más ensayos controlados con placebo con el monopreparado de *Secale cereale*.
- **Sabal serrulata/Serenoa repens:** en un informe Cochrane actualizado recientemente se resumieron los resultados de 30 ensayos aleatorizados en los que participaron 5.222 varones (12). Se comparó *Serenoa repens* (principalmente Permixon™ o Prostaserene™) en monopreparados o preparados combinados con placebo, otros extractos de plantas (*Pygeum africanum*, *Utica dioica*), el inhibidor de la 5α -reductasa finasterida o el alfabloqueante tamsulosina. El seguimiento medio de estos ensayos osciló entre 4 y 60 semanas. En el informe Cochrane se llegó a la conclusión de que *Serenoa repens* no fue superior a placebo, finasterida ni tamsulosina en cuanto a la mejoría de la IPSS, el $Q_{\text{máximo}}$ o la reducción del tamaño de la próstata. Unos grados similares de mejoría de la IPSS o el $Q_{\text{máximo}}$ en los ensayos con finasterida o tamsulosina podrían interpretarse como equivalencia de los tratamientos (13). En cuanto a la nicturia, *Serenoa repens* fue significativamente mejor que placebo (diferencia ponderada media, -0,78).
- **Utica dioica:** en dos estudios se investigó la eficacia de monopreparados de ortiga mayor en comparación con placebo (14, 15). En un ensayo se evaluó a 246 varones con HBP-SVUI durante 52 semanas (14); sólo la IPSS disminuyó significativamente en el grupo de fitoterapia (Bazoton™ uno), mientras que el $Q_{\text{máximo}}$ y la orina residual posmiccional no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos al final del estudio. En el segundo ensayo se evaluó a 620 pacientes con HBP-SVUI durante 26 semanas (15); la IPSS, el $Q_{\text{máximo}}$ y la orina residual posmiccional mejoraron significativamente en comparación con placebo.

- **Preparados combinados:** se han realizado ensayos, especialmente con la combinación de extractos de Sabal serrulata y Utica dioica (PRO 160/120, Prostatgutt™ forte). Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas reveló una mejoría significativa de la IPSS en el grupo de fitoterapia (diferencia de -2 puntos IPSS) (16); la reducción del Q_{máximo} fue similar en los dos grupos. En un ensayo de extensión abierto de 24 semanas de los mismos pacientes, en el que todos ellos recibieron PRO 160/120, se constataron mejorías parecidas de la IPSS a las 48 semanas en ambos grupos (-7 puntos IPSS). Un segundo ensayo, en el que se aleatorizó a recibir PRO 160/120 o finasterida, deparó resultados semejantes en cuanto a IPSS y Q_{máximo} en ambos grupos (17).

Tabla 8: Ensayos con extractos de plantas en pacientes con HBP-SVUI (selección; en orden alfabético).

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes (n)	Variación de los síntomas (IPSS)†	Variación del Q _{máximo} (ml/s)	ORPM (ml)	GCC
Bach (2000) [6]	52	placebo	243	-5.5	n.s.	n.s.	1b
		Cucurbita pepo (Prosta Fink™ forte)	233	-6.7 a	n.s.	n.s.	
Berger y cols. (1995) [8]	24	placebo	100	-2.3	+1.1	-16.8	1b
		Hypoxis rooperi (Harzol™)	100	-7.4 a	+5.2 a	-35.4 a	
Klippel y cols. (1997) [9]	26	placebo	89	-2.8	+4.3	-4.1	1b
		Hypoxis rooperi (Azuprostat™)	88	-8.2 a	+8.8 a	-37.5 a	
Wilt y cols. (2000) [7]	4-26	placebo	475	-4.9 b	+3.9 b	-28.6 b	1a
		Hypoxis rooperi					
Wilt y cols. (2002) [10]	4-18	placebo	1562	2.07 b	+2.5 b	-13.2 b	1a
		Pygeum africanum (β-sitosterol)					
Wilt y cols. (2000) [11]	12-24	placebo	444	2.4 b	-1.6	-14.4	1a
		Secale cereale (Cernilton™)					
Wilt y cols. (2002) [18]	4-48	placebo	3139	-1.41 b	+1.86 b	-23 b	1a
		Serenoa repens/ Sabal cerrulata					
Bent y cols. (2006) [19]	52	placebo	113	-0.7	-0.01	-19	1b
		Serenoa repens	112	-0.7	+0.42	-14	
Carraro y cols. (1996) [20]	26	finasterida	545	-6.2	+3.2*	-	1b
		Serenoa repens (Permixon™)	553	-5.8	+2.7	-	
Debruyne y cols. (2002) [21]	52	tamsulosina	354	-4.4	+1.9	-	1b
		Serenoa repens (Permixon™)	350	-4.4	+1.8	-	

Schneider y Rubben (2004) [14]	52	placebo	122	-4.7	+2.9	-4	1b
		Urtica dioica (Bazoton uno™)	124	-5.7 ^a	+3.0	-5	
Safarinejad (2005) [15]	26	placebo	316	-1.5	+3.4	0	1b
		Urtica dioica	305	-8.0 ^a	+8.2 ^a	-37	
Lopatkin y cols. (2005) [16]	24	placebo	126	-4	+1.9	-	1b
		Sabal cerrulata + Urtica dioica (Prostatgutt™ forte)	127	-6 ^b	+1.8	-	
Sokeland y Albrecht (1997) [17]	48	finasterida	244	-5.6	+2.8	-17.1	1b
		Sabal cerrulata + Urtica dioica (Prostatgutt™ forte)	245	-4.8	+2.0	-10.2	

IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos; $Q_{\text{máximo}}$ = flujo urinario máximo (uroflujometría libre); ORPM = orina residual posmiccional; n.s. = no significativo; RR = riesgo relativo

†Valores absolutos; a = reducción significativa en comparación con placebo/grupo de tratamiento de comparación ($p < 0,05$); b = a favor del extracto de plantas.

3.4.4 Tolerabilidad y seguridad

Los efectos secundarios durante la fitoterapia suelen ser leves y similares a los observados con placebo en cuanto a intensidad y frecuencia. Los acontecimientos adversos graves no guardaron relación con la medicación del estudio. Los síntomas digestivos fueron los efectos secundarios notificados con mayor frecuencia. En las formulaciones con Hypoxis rooperi, apareció disfunción eréctil en el 0,5 % de los pacientes. Las retiradas de los ensayos fueron casi iguales en los grupos de placebo y fitoterapia.

3.4.5 Consideraciones prácticas

Los productos fitoterapéuticos son un grupo heterogéneo de extractos de plantas que se utilizan para mejorar la HBP-SVUI. El uso de la fitoterapia sigue siendo problemático debido a las diferentes concentraciones de principios activos presentes en distintas marcas del mismo producto. Por consiguiente, no parece que estén justificados los metaanálisis de extractos de la misma planta y los resultados de estos análisis han de interpretarse con precaución.

3.4.6 Recomendaciones

El comité de guías clínicas no puede emitir recomendaciones específicas sobre la fitoterapia de los VSUI masculinos debido a la heterogeneidad de los productos y los problemas metodológicos relacionados con los metaanálisis

3.4.7 Bibliografía

1. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16-20. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
2. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and Serenoa repens. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201-9. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>

3. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004 Nov;172 (5 Pt 1):1792-9 (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
4. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of Serenoa repens extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
5. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
6. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437-43. (Level 1b)
7. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000; (2): CD001043. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796740>
8. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol study group. *Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529-32. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540705>
9. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80 (3):427-32. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313662>
10. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
11. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001042. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
12. Tacklind J, Mac Donald R, Rutks I, Wilt TJ Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001423. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370565>
13. Wilt T, MacDonold R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 4: CD002081. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
14. Schneider T, Rübben H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton[®]-uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. *Urologe A* 2004 Mar;43(3):302-6. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15045190>
15. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5(4):1-11. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635963>
16. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schläfke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005 Jun;23(2):139-46. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928959>
17. Sökeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). *Urologe A* 1997 Jul;36(4):327-33. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9340898>
18. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002; (3): CD001423. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626>
19. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(6):557-66. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467543>

20. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 Oct;29(4):231-40. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876706>
21. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an α -blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May;41(5):497-506. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074791>

3.5 Análogos de la vasopresina: desmopresina

3.5.1 Mecanismo de acción

La hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP) desempeña una función clave en la homeostasis del agua corporal y el control de la producción de orina al unirse a los receptores V_2 en los conductos colectores renales. La AVP aumenta la reabsorción de agua y la osmolalidad urinaria y disminuye la excreción de agua y el volumen total de orina. La AVP puede utilizarse terapéuticamente para manipular la cantidad de excreción urinaria; no obstante, la AVP también ejerce efectos vasoconstrictores e hipertensores mediados por los receptores V_1 y tiene una semivida sérica muy corta, lo que hace que esta hormona no resulte adecuada para tratar la nicturia o poliuria nocturna.

3.5.2 Medicamentos disponibles

El acetato de desmopresina (desmopresina) es un análogo sintético de la AVP con una afinidad elevada por los receptores V_2 y propiedades antidiuréticas. Se trata del único medicamento autorizado como tratamiento antidiurético (tabla 9). En comparación con la AVP, desmopresina no presenta una afinidad importante por los receptores V_1 ni efectos hipertensores. Desmopresina puede utilizarse mediante infusión intravenosa, aerosol nasal, comprimido o formulación MELT. La que se administra por vía nasal u oral se absorbe rápidamente y, posteriormente, se elimina inalterada en un 55 % por los riñones (1). Desmopresina se emplea desde hace más de 30 años en el tratamiento de la diabetes insípida y la enuresis nocturna primaria. Más recientemente, se ha aprobado en la mayoría de los países europeos para tratar la nicturia en un entorno poliúrico en pacientes adultos de ambos sexos. Tras su ingestión antes de acostarse, disminuye la excreción de orina durante la noche y, por tanto, retrasa el deseo de orinar y disminuye el número de micciones nocturnas (2, 3). Los efectos clínicos, en cuanto a reducción del volumen de orina y aumento de la osmolalidad urinaria, persisten unas 8-12 horas (2).

Tabla 9: Antidiuréticos autorizados en Europa para tratar la nicturia debida a poliuria nocturna; propiedades farmacocinéticas básicas y dosis habituales.

Medicamento	$t_{\text{máximo}}$ (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Dosis diaria recomendada
Desmopresina	1-2	3	1 x 0,1-0,4 mg por vía oral antes de acostarse

$t_{\text{máximo}}$ = tiempo hasta la concentración plasmática máxima; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación

3.5.3 Eficacia

En la mayoría de los ensayos clínicos sobre desmopresina, ésta se ha utilizado en una formulación oral. Un estudio de determinación de dosis reveló que el volumen nocturno de orina/diuresis nocturna se redujo más con 0,2 mg que con 0,1 mg de desmopresina administrada por vía oral; sin embargo, este estudio también puso de manifiesto que una dosis de 0,4 mg tomada una vez antes de acostarse careció de efectos adicionales sobre la diuresis nocturna en comparación con una dosis de 0,2 mg

(4). En los ensayos clínicos fundamentales, el medicamento se ajustó de 0,1 a 0,4 mg en función de la respuesta clínica individual. Desmopresina redujo significativamente la diuresis nocturna en 0,6-0,8 ml/minuto (-40 %), disminuyó el número de micciones nocturnas en 0,8-1,3 (-40 %) (-2 en el ensayo abierto a largo plazo) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera micción nocturna en aproximadamente 1,6 horas (-2,3 en el ensayo abierto a largo plazo) (tabla 10). Además, redujo significativamente el volumen nocturno de orina, así como el porcentaje excretado por la noche del volumen de orina (5, 8).

Los efectos clínicos de desmopresina fueron más marcados en los pacientes con poliuria nocturna más intensa y con una capacidad vesical dentro del intervalo normal en el período basal. La diuresis de 24 horas se mantuvo inalterada durante el tratamiento con desmopresina (6). Los efectos clínicos permanecieron estables durante un período de seguimiento de 10-12 meses y volvieron a los valores basales tras la retirada del estudio (12). Una proporción significativamente mayor de pacientes se consideró 'fresco' por la mañana tras el uso de desmopresina (razón de posibilidades, 2,71) (11).

Tabla 10: Ensayos clínicos con desmopresina en varones adultos con poliuria nocturna.

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento, es decir, dosis oral diaria antes de acostarse a menos que se indique lo contrario	Pacientes (n)	Variación del volumen nocturno de orina (ml/min)	Variación de las micciones nocturnas (n)	Tiempo hasta la primera micción (horas)	GCC
Asplund y cols. (1998) [4]	3	1 x 0.1 mg	23*	-0.5 (-31%)	-	-	2b
		1 x 0.2 mg	23*	-0.7 (-44%)	-	-	
		2 x 0.2 mg	23*	-0.6 (-38%)	-	-	
Cannon y cols. (1999) [5]	6	Placebo	20	-	+0.1 (+3%)	-	1b
		1 x 20 µg intranasal	20	-	-0.3 (-10%)	-	
		1 x 40 µg intranasal	20	-	-0.7 (-23%) ^a	-	
Asplund y cols. (1999) [6]	2	Placebo	17*	-0.2 (-11%)	-0.2 (-11%)	+0.2	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	17*	-0.8 (-44%) ^a	-0.8 (-42%) ^a	+1.6	
Chancellor y cols. (1999) [7]	12	1 x 20-40 µg intranasal	12	-	-1.8 (-50%)	-	2b
Mattiasson y cols. (2002) [8]	3	Placebo	65	-0.2 (-6%)	-0.5 (-12%)	+0.4	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	86	-0.6 (-36%) ^a	-1.3 (-43%) ^a	+1.8 ^a	
Kuo 2002 [9]	4	1 x 0.1 mg	30*	-	-2.72 (-48.5)	-	2b
Rembratt y cols. (2003) [10]	0.5	1 x 0.2 mg	72*	-0.5	-1.0	+1.9	2b

van Kerrebroeck y cols. (2007) [11]	3	Placebo	66	-	-0.4 (-15%)	+0.55	1b
		1 x 0.1-0.4 mg	61	-	-1.25 (-39%) ^a	+1.66 ^a	
Lose y cols. (2004) [12]‡	52	1 x 0.1-0.4 mg	132	-	-2	+2.3	2b

*La mayoría de los participantes en el estudio eran varones; ‡únicamente datos de varones; a = significativo en comparación con placebo.

3.5.4 Tolerabilidad

El número absoluto de acontecimientos adversos asociados al tratamiento con desmopresina fue mayor en comparación con placebo, pero normalmente de naturaleza leve. Los acontecimientos adversos más frecuentes en estudios a corto (hasta 3 semanas) y largo (12 meses) plazo fueron cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, mareos, sequedad de boca e hiponatremia. Estos acontecimientos fueron similares al perfil de seguridad definido de desmopresina en el tratamiento de la poliuria por otras enfermedades. En el ensayo de tratamiento a largo plazo se notificó edema periférico (2 %) e hipertensión arterial (5 %) (12).

Se observó hiponatremia (concentración sérica de sodio < 130 mmol/l) especialmente en los pacientes de 65 años de edad en adelante y pareció surgir con menor frecuencia en los varones que en las mujeres de la misma edad (3). Aparece hiponatremia de cualquier grado, no necesariamente acompañada de síntomas, en cerca del 5 % (13) al 7,6 % de los pacientes (14) poco después del inicio del tratamiento. El riesgo de hiponatremia aumenta significativamente con la edad (razón de posibilidades, 1,16 por año de edad), con una menor concentración sérica de sodio en el período basal (razón de posibilidades, 0,76) y con un mayor volumen de orina de 24 horas basal según el peso corporal (razón de posibilidades, 1,09) (13). La probabilidad de presentar hiponatremia en los pacientes menores de 65 años es inferior al 1 %, en tanto que el riesgo de los pacientes de edad avanzada aumenta hasta el 8 % con una concentración normal de sodio y hasta el 75 % en aquellos con una concentración baja de sodio en el período basal (13).

Por consiguiente, el tratamiento de los varones de 65 años de edad en adelante no debe iniciarse sin controlar la concentración sérica de sodio. En el momento de iniciar el tratamiento o modificar la dosis, los varones de edad avanzada con valores normales de natremia deben ser vigilados mediante determinaciones de Na⁺ los días 3 y 7 de tratamiento, así como un mes después. Cuando la concentración sérica de sodio sigue siendo normal y no se prevé un ajuste de la dosis, el Na⁺ debe controlarse cada 3-6 meses a partir de entonces (15). Además, ha de informarse a los pacientes de los síntomas prodrómicos de hiponatremia, tales como cefalea, náuseas o insomnio.

3.5.5 Consideraciones prácticas

Desmopresina debe tomarse una vez al día antes de acostarse. Como la dosis óptima difiere entre los pacientes, el tratamiento con desmopresina debe iniciarse con una dosis baja (0,1 mg/día) y puede aumentarse gradualmente cada semana hasta alcanzar la eficacia máxima. La dosis diaria máxima recomendada es de 0,4 mg/día. Los pacientes han de evitar beber líquidos al menos 1 hora antes de utilizar desmopresina y hasta 8 horas después. En los varones de 65 años o más de edad no debe utilizarse desmopresina cuando la concentración sérica de sodio se encuentra por debajo del valor normal. En el resto de varones de 65 años o más ha de medirse la concentración sérica de sodio los días 3 y 7, así como al cabo de un mes, y, en caso de seguir siendo normal, cada 3-6 meses a partir de entonces.

3.5.6 Recomendaciones	GCC	GR
Desmopresina puede utilizarse para tratar la nicturia en un entorno poliúrico	1b	A

3.5.7 Bibliografía

1. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, Paulsen O. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1993 Feb;38(2):177-82. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435898>
2. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, Norgaard JP, Djurhuus JC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 Aug; 60(6):397-402. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>
3. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):804-9. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>
4. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* 1998 Nov;82(5):642-6. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839577>
5. Cannon A, Carter PG, McConnell AA, Abrams P. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int* 1999;84:20-4. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744454>
6. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999 Apr;83:591-5. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>
7. Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, Watanabe T, Tai HL, Kumon H. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. *Tech Urol* 1999 Dec;5(4):191-4. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591256>
8. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002 Jun;89(9) 855- 62. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010228>
9. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002 Apr;59:485-9. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927295>
10. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642-6. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699476>
11. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Rijs A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221-9. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773>
12. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021-5. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311028>
13. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105-9. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>
14. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302-5. (Level 1a).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227644>
15. Bae JH, Oh MM, Shim KS, Cheon J, Lee JG, Kim JJ, Moon DG. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200-3. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499799>

3.6 Tratamientos combinados

3.6.1 Alfabloqueantes + inhibidores de la 5 α -reductasa

3.6.1.1 Mecanismo de acción

El tratamiento combinado con alfabloqueantes e inhibidores de la 5 α -reductasa tiene como objetivos combinar los efectos diferenciales de ambos grupos farmacológicos para generar eficacia sinérgica en cuanto a mejoría de los síntomas y prevención de la progresión de la enfermedad.

3.6.1.2 Medicamentos disponibles

El tratamiento combinado consta de un alfabloqueante (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina; véanse sus propiedades farmacocinéticas en la sección 3.1.2) junto con un inhibidor de la 5 α -reductasa (dutasterida o finasterida; véanse sus propiedades farmacocinéticas en la sección 3.2.2). El alfabloqueante ejerce efectos clínicos en el plazo de horas o días, mientras que el inhibidor de la 5 α -reductasa necesita varios meses para mostrar una eficacia clínica importante. Todas las combinaciones farmacológicas posibles, hasta ahora finasterida junto con alfuzosina, doxazosina o terazosina y dutasterida junto con tamsulosina, se han evaluado en ensayos clínicos. Ambos compuestos muestran efectos de clase en cuanto a eficacia y acontecimientos adversos. No se han descrito diferencias en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del uso combinado de ambos medicamentos con respecto a cada uno de ellos por separado.

3.6.1.3 Eficacia

En varios estudios se ha investigado la eficacia del tratamiento combinado en comparación con la eficacia de un alfabloqueante, inhibidor de la 5 α -reductasa o placebo en monoterapia (tabla 11). En los estudios iniciales con un seguimiento de 6 a 12 meses se empleó la variación de los síntomas (IPSS) como criterio de valoración principal (1-3). En estos ensayos se demostró de forma sistemática que el alfabloqueante fue superior a finasterida en cuanto a reducción de los síntomas, mientras que el tratamiento combinado fue superior al alfabloqueante en monoterapia. En estudios con un grupo placebo, el alfabloqueante fue sistemáticamente más eficaz que placebo, mientras que finasterida no fue sistemáticamente más eficaz que placebo. Los datos correspondientes a la evaluación al cabo de un año del estudio MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), que se han publicado, aunque sin un análisis expreso de este momento, revelaron resultados parecidos (4).

Más recientemente, se ha publicado un análisis de los datos a los 4 años del estudio MTOPS, así como los resultados a los 2 y 4 años del estudio CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) (4-6). En este último ensayo participaron varones de edad avanzada con próstatas de mayor tamaño y concentraciones séricas más altas de PSA, por lo que parece que representan varones con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. A diferencia de los estudios anteriores con tan sólo 6 a 12 meses de seguimiento, los datos a largo plazo han demostrado que el tratamiento combinado es superior a cualquiera de las monoterapias en cuanto a reducción de los síntomas y mejoría del Q_{máximo}, así como superior al alfabloqueante en cuanto a reducción del riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía (4-6). El estudio CombAT constató que el tratamiento combinado es superior a cualquiera de las monoterapias en cuanto a mejoría de los síntomas y Q_{máximo} desde el mes 9, así como superior al alfabloqueante en cuanto a reducción del riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía después de 8 meses (6). Parece que los diferentes resultados obtenidos en los ensayos CombAT y MTOPS son consecuencia de los distintos criterios de inclusión y exclusión y no de los tipos de alfabloqueantes o inhibidores de la 5 α -reductasa. Dutasterida o finasterida en monoterapia redujeron el volumen prostático con tanta eficacia como el tratamiento combinado (-20 % al -27 %).

En tres estudios se abordó la cuestión de la suspensión del alfabloqueante (7-9). En uno se evaluó la combinación de tamsulosina y dutasterida y el efecto de la suspensión de tamsulosina después de 6 meses (7). Tras el cese del alfabloqueante, casi tres cuartas partes de los pacientes no comunicaron un empeoramiento de los síntomas. Sin embargo, los pacientes con síntomas intensos (IPSS \geq 20) en el período basal podrían beneficiarse de un tratamiento combinado más prolongado. En un ensayo publicado más recientemente se evaluaron los resultados sintomáticos de la monoterapia

con finasterida al cabo de 3 y 9 meses de la suspensión del tratamiento combinado durante 9 meses (finasterida más alfabloqueante) (8). La mejoría de los SVUI tras el tratamiento combinado se mantuvo a los 3 meses (diferencia de IPSS, 1,24) y 9 meses (diferencia de IPSS, -0,44).

En un estudio retrospectivo se evaluó la probabilidad de suspensión del alfabloqueante, que se basó en la decisión individual del paciente, durante un período de 12 meses en varones ≥ 65 años que recibieron alfabloqueantes en combinación con dutasterida o finasterida (9). Los que recibieron dutasterida suspendieron el tratamiento alfabloqueante un 64 % más rápido que los tratados con finasterida en cualquier momento. A los 12 meses, el 62 % de los pacientes recibía tratamiento con dutasterida en monoterapia en comparación con un 43,7 % de tratados con finasterida en monoterapia.

El tratamiento combinado fue superior a la monoterapia en los estudios MTOPS y CombAT en cuanto a la prevención de la progresión clínica global, según lo definido por un aumento de la IPSS de al menos 4 puntos, retención urinaria aguda, infección urinaria, incontinencia o incremento de la creatinina sérica ≥ 50 % en comparación con los valores basales. En relación con el tratamiento combinado en el estudio MTOPS frente al CombAT, se observaron las reducciones siguientes:

- riesgo global de progresión de la enfermedad, 66 % frente al 44 %
- progresión sintomática, 64 % frente al 41 %
- retención urinaria aguda, 81 % frente al 68 %
- incontinencia urinaria, 65 % frente al 26 %
- cirugía relacionada con la HBP, 67 % frente al 71 %.

La monoterapia con un inhibidor de la 5α -reductasa pareció reducir los riesgos de retención urinaria aguda y cirugía relacionada con la próstata con tanta eficacia como el tratamiento combinado (diferencias no significativas), aunque los efectos preventivos fueron más pronunciados con el tratamiento combinado (4, 6). Los resultados del estudio MTOPS indicaron que el alfabloqueante en monoterapia también podría reducir el riesgo de progresión de los síntomas.

Tabla 11: Ensayos aleatorizados con un alfabloqueante, un inhibidor de la 5α -reductasa y la combinación de ambos medicamentos en varones con SVUI y adenoma de próstata debido a hiperplasia benigna de próstata. (Nota: las citas bibliográficas 5 y 6 reflejan distintos momentos del mismo estudio.)

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Variación de los síntomas (% IPSS)	Variación del $Q_{\text{máximo}}$ (ml/s)	Variación del volumen prostático (%)	GCC
Lepor y cols. (1996) [1]	52	Placebo	305	-16.5 ^a	+1.4	+1.3	1b
		Terazosina 1 x 10 mg	305 -	37.7 ^{a,b,d}	+2.7 ^{b,d}	+1.3	
		Finasterida 1 x 5 mg	310 -	19.8 ^a	+1.6	-16.9 ^{b,c}	
		Terazosina 1 x 10 mg + Finasterida 1 x 5 mg	309	-39 ^{a,b,d}	+3.2 ^{b,d}	-18.8 ^{b,c}	

Debruyne y cols. (1998) [2]	26	Alfuzosina 2 x 5 mg	358	-41.2 ^d	+1.8	-0.5	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	344	-33.5	+1.8	-10.5 ^c	
		Alfuzosina 2 x 5mg + Finasterida 1 x 5 mg	349	-39.1 ^d	+2.3	-11.9 ^c	
Kirby y cols. (2003) [3]	52	Placebo	253	-33.1	+1.4	-	1b
		Doxazosina 1 x 1-8 mg	250	-49.1 ^{b,d}	+3.6 ^{b,d}	-	
		Finasterida 1 x 5 mg	239	-38.6	+1.8	-	
		Doxazosina 1 x 1-8 mg + Finasterida 1 x 5mg	265	-49.7 ^{b,d}	+3.8 ^d	-	
McConnell y cols. (2003) [4]	234	Placebo	737	-23.8 ^a	+1.4 ^a	+24 ^a	1b
		Doxazosina 1 x 1-8 mg	756	-35.3 ^{a,b,d}	+2.5 ^{a,b}	+24 ^a	
		Finasterida 1 x 5 mg	768	-28.4 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-19 ^{a,b,c}	
		Doxazosina 1 x 1-8 mg + Finasterida 1 x 5 mg	786	-41.7 ^{a,b,c,d}	+3.7 ^{a,b,c,d}	-19 ^{a,b,c}	
Roehrborn y cols. (2008) [5]	104	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-27.4	+0.9	0	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-30.5	+1.9	-28 ^c	
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg + Dutasterida 1 x 0.5 mg	1610	-39.2 ^{c,d}	+2.4 ^{c,d}	-26.9 ^c	
Roehrborn y cols. (2009) [6]	208	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-23.2	+0.7	+4.6	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-32.3	+2.0	-28 ^c	
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg + Dutasterida 1 x 0.5 mg	1610	-38 ^{c,d}	+2.4 ^c	-27.3	

Q_{máximo} = flujo urinario máximo (uroflujometría libre); IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos; a = significativo en comparación con el valor basal (indizado siempre que se evaluó); b = significativo en comparación con placebo; c = significativo en comparación con la monoterapia con un alfabloqueante; d = significativo en comparación con la monoterapia con un inhibidor de la 5 α -reductasa.

3.6.1.4 Tolerabilidad y seguridad

En ambos estudios CombAT y MTOPS, los acontecimientos adversos globales relacionados con la medicación fueron significativamente más frecuentes durante el tratamiento combinado que con cualquiera de las monoterapias. Los acontecimientos adversos observados durante el tratamiento combinado fueron los habituales de un alfabloqueante y un inhibidor de la 5 α -reductasa. Las frecuencias de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron significativamente mayores con el tratamiento combinado (4).

3.6.1.5 Consideraciones prácticas

En comparación con la monoterapia con un alfabloqueante o inhibidor de la 5 α -reductasa, el tratamiento combinado depara una mayor mejoría de los SVUI, un aumento del Q_{máximo} y una mejor prevención de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento combinado también se acompaña de más acontecimientos adversos. Así pues, el tratamiento combinado ha de utilizarse principalmente en los varones que manifiestan SVUI moderados o intensos y presentan riesgo de progresión de la enfermedad (mayor volumen prostático, mayor concentración de PSA, edad avanzada, etc.). El tratamiento combinado sólo debe utilizarse cuando se prevé un tratamiento a largo plazo (más de 12 meses); esta cuestión ha de comentarse con el paciente antes del tratamiento. En los varones con SVUI moderados puede contemplarse la suspensión del alfabloqueante después de 6 meses.

3.6.1.6 Recomendaciones	GCC	GR
El tratamiento combinado con un alfabloqueante y un inhibidor de la 5 α -reductasa debe ofrecerse a los varones con SVUI moderados o intensos, hipertrofia de próstata y Q _{máximo} reducido (varones con probabilidad de presentar progresión de la enfermedad). El tratamiento combinado no se recomienda como tratamiento a corto plazo (< 1 año)	1b	A

3.6.1.7 Bibliografía

1. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
2. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud- Ricouard C; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
3. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1):119-26. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
4. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616-21. (Level 1b).

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
 7. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461-6. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
 8. Nickel JC, Barkin J, Koch C, Dupont C, Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16-21. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
 9. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, Shah MB, Davis EA. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):S160-6. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>

3.6.2 Alfabloqueantes + antagonistas de los receptores muscarínicos

3.6.2.1 Mecanismo de acción

El tratamiento combinado con un alfabloqueante y un antagonista de los receptores muscarínicos pretende antagonizar los receptores adrenérgicos α_1 y los receptores colinérgicos muscarínicos (M_2 y M_3) en las vías urinarias inferiores, de modo que se emplea la eficacia de ambos grupos terapéuticos para lograr efectos sinérgicos.

3.6.2.2 Medicamentos disponibles

El tratamiento combinado consiste en un alfabloqueante (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina; véanse sus propiedades farmacocinéticas en el capítulo 3.1.2) junto con un antagonista de los receptores muscarínicos (darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina o cloruro de trospio; véanse sus propiedades farmacocinéticas en el capítulo 3.3.2). Sin embargo, hasta la fecha sólo las combinaciones de los alfabloqueantes doxazosina, tamsulosina o terazosina con los antagonistas de los receptores muscarínicos oxibutinina, propiverina, solifenacina o tolterodina se han evaluado en estudios clínicos. Hasta ahora, ambos grupos de medicamentos tienen que tomarse en forma de comprimidos independientes ya que aún no se dispone de un comprimido combinado. No se han descrito diferencias en cuanto a propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del uso combinado de ambos medicamentos en comparación con su utilización por separado.

3.6.2.3 Eficacia

Se han publicado al menos nueve ensayos sobre la eficacia del tratamiento combinado con alfabloqueantes y antagonistas de los receptores muscarínicos en varones adultos con SVUI (1-8). Además, se ha publicado un estudio con el alfabloqueante naftopidilo (no autorizado en la mayoría de los países europeos) con y sin anticolinérgicos (9). Tan sólo uno de estos ensayos contó con un grupo placebo (grado 1 b) y en él también se evaluó la combinación frente al alfabloqueante así como frente al antagonista de los receptores muscarínicos (4); en todos los demás ensayos se comparó la eficacia del tratamiento combinado con la del alfabloqueante en monoterapia (grado 2b; tabla 12). La duración máxima de los estudios fue de 25 semanas, si bien la mayoría fueron de tan sólo 4-12 semanas.

La combinación de medicamentos fue, en general, más eficaz en lo que respecta a reducir la frecuencia miccional, la nicturia o la IPSS que los alfabloqueantes o el placebo en monoterapia. Además, el tratamiento combinado redujo significativamente los episodios de incontinencia urinaria de urgencia y el tenesmo vesical y aumentó significativamente la calidad de vida (4).

La mejoría sintomática global en el grupo de tratamiento combinado fue significativamente mayor que con placebo con independencia de la concentración sérica de PSA, mientras que tolterodina en monoterapia mejoró de forma significativa los síntomas, predominantemente en los varones con una concentración sérica de PSA inferior a 1,3 ng/ml (10). En tres estudios se investigó la eficacia del tratamiento combinado en pacientes con SVUI persistentes durante el tratamiento con alfabloqueantes mediante la adición de un antagonista de los receptores muscarínicos al tratamiento existente con un alfabloqueante (estrategia complementaria) (6-8). En estos ensayos se demostró que los SVUI persistentes pueden reducirse significativamente mediante el uso adicional de un antagonista de los receptores muscarínicos (tolterodina), sobre todo cuando se ha confirmado una hiperactividad del detrusor (tabla 12). La calidad de vida comunicada por el paciente, los efectos beneficiosos del tratamiento, las molestias por los síntomas o la percepción del trastorno vesical por el paciente mejoraron significativamente en el grupo de tratamiento combinado.

Tabla 12: Eficacia de los antagonistas de los receptores muscarínicos junto con alfabloqueantes.

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	Polaquiuria [%]	Nicturia [%]	IPSS [%]	GCC
Saito y cols. (1999) [1]	4	Tamsulosina 1 x 0.2 mg/d	59	-29.6	-22.5	-	1b
		Tamsulosina 1 x 0.2 mg/d + 1b propiverina 1 x 20 mg/d	75	-44.7	-44.4 ^a	-	
Lee y cols. (2005) [3]	8	Doxazosina 1 x 4 mg/d	67	-11.8	-37.5	-54.9	1b
		Doxazosina 1 x 4 mg/d propiverina 1 x 20 mg/d	131	-27.5 ^a	-46.7	-50.7	
Kaplan y cols. (2006) [4]	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-44.9	1b
		Tolterodina 1 x 4 mg/d	210	-16.5	-20.1	-54	
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d	209	-16.9	-40.3	-64.9 ^b	
		Tolterodina 1 x 4 mg/d + Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d	217	-27.1 ^b	-39.9 ^b	-66.4 ^b	
MacDiarmid y cols. (2008) [5]	12	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + placebo	209	-	-	-34.9	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + oxibutinina 1 x 10 mg/d	209	-	-	-51.9 ^b	
Kaplan y cols. (2005) [7]‡	25	Tolterodina 1 x 4 mg/d	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-35.3	2b

Yang y cols. (2007) [8]‡	6	Tolterodina 2 x 2 mg/d	33	-	-	-35.7 ^a	2b
Kaplan y cols. (2009) [11]‡	12	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + placebo	195	-6.2 ^a	-	-29	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + solifenacina 5 mg/d	202	-9.1 ^a	-	-31.8	

IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos

‡SVUI persistentes durante un tratamiento con alfabloqueantes (estrategia complementaria)

a = significativo en comparación con el período basal ($p \leq 0,05$, indizado siempre que se evaluó)

b = reducción significativa en comparación con placebo ($p < 0,05$)

3.6.2.4 Tolerabilidad y seguridad

Los acontecimientos adversos de ambos grupos farmacológicos aparecen durante el tratamiento combinado con alfabloqueantes y antagonistas de los receptores muscarínicos. El efecto secundario notificado con mayor frecuencia en todos los ensayos fue la xerostomía. Algunos efectos secundarios (por ejemplo, xerostomía o ausencia de eyaculación) surgen con más frecuencia y no pueden explicarse simplemente por la suma de las frecuencias de acontecimientos adversos de cada medicamento. La orina residual posmiccional aumentó en la mayoría de los ensayos. Aunque el incremento medio de la orina residual posmiccional fue bajo (+6 a +24 ml), algunos varones presentaron mayores residuos posmiccionales o incluso retención urinaria (0,9 % al 3,3 %). Aún no se sabe qué varones corren riesgo de presentar orina residual posmiccional o retención urinaria durante el tratamiento combinado.

3.6.2.5 Consideraciones prácticas

Es probable que los efectos de clase sean responsables del aumento de la eficacia y la calidad de vida en los pacientes tratados con alfabloqueantes y antagonistas de los receptores muscarínicos. La determinación de la orina residual posmiccional se recomienda durante el tratamiento combinado para evaluar su aumento o la presencia de retención urinaria.

3.6.2.6 Recomendaciones	GCC	GR
El tratamiento combinado con alfabloqueantes y antagonistas de los receptores muscarínicos puede contemplarse en los pacientes con SVUI moderados o intensos cuando el alivio de los síntomas ha sido insuficiente con la monoterapia con cualquiera de los medicamentos	1b	B
El tratamiento combinado debe prescribirse con precaución a los varones con sospecha de obstrucción de la salida de la vejiga	2b	B

3.6.2.7 Bibliografía

1. Saito H, Yamada T, Oshima H, et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525-36 (Level 1b).
2. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817-20 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>

3. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334-8 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>
4. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
5. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. Efficacy and safety of extended-release Oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002-10 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
6. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253-6 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
7. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
8. Yang Y, Zhao SF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007 Mar;120(5):370-4 (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
9. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280-5 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
10. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
11. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825-3 (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>

3.7 Medicamentos nuevos

3.7.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5 (con o sin alfabloqueantes)

3.7.2 Mecanismo de acción

El óxido nítrico (NO) representa un neurotransmisor no adrenérgico ni colinérgico importante en el cuerpo humano y participa en la transmisión de señales en las vías urinarias humanas. El NO es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por NO sintasas (NOS), que se clasifican, en función de sus tejidos originales de detección, en neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) y de células inmunitarias (NOS inducible, iNOS). Una vez sintetizado, el NO difunde a las células y estimula la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) mediada por la enzima guanilil ciclasa. El GMPc puede activar proteína cinasas, canales iónicos y fosfodiesterasas fijadoras de GMPc (PDE), lo que provoca relajación de las células musculares lisas por medio de una disminución del Ca^{2+} intracelular y una desensibilización de las proteínas contráctiles (1). Los efectos del GMPc son interrumpidos por isoenzimas PDE que catalizan la hidrólisis del GMPc a una forma inactiva. Los inhibidores de la PDE elevan la concentración y prolongan la actividad del GMPc intracelular, con lo que reducen el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra. Hasta la fecha se han identificado 11 PDE diferentes,

de las que las PDE 4 y 5 son las predominantes en la zona de transición de la próstata, la vejiga y la uretra humanas (2, 3). El NO también podría intervenir en el ciclo de la micción al inhibir vías reflejas en la médula espinal y la neurotransmisión en la uretra, próstata o vejiga (4).

3.7.3 Medicamentos disponibles

En Europa se ha autorizado el uso de tres inhibidores selectivos de la PDE5 por vía oral (citrato de sildenafilo [sildenafil], tadalafilo y vardenafilo HCl [vardenafilo]) en el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar (sildenafil y tadalafilo), pero estos medicamentos aún no han sido autorizados oficialmente para el tratamiento de los SVUI masculinos (tabla 13). Los inhibidores de la PDE5 disponibles difieren fundamentalmente en su perfil farmacocinético (5). Todos los inhibidores de la PDE5 se absorben rápidamente a partir del tubo digestivo, presentan una unión elevada a las proteínas plasmáticas, se metabolizan básicamente en el hígado y se eliminan de forma predominante por las heces. Sin embargo, sus semividas difieren notablemente. En los pacientes con disfunción eréctil, los inhibidores de la PDE5 se toman a demanda, si bien tadalafilo también se encuentra autorizado para uso diario en una dosis más baja (5 mg) que a demanda.

Tabla 13: Inhibidores de la PDE5 autorizados en Europa para tratar la disfunción eréctil; propiedades farmacocinéticas básicas y dosis utilizadas en los ensayos clínicos.

Medicamentos	t _{máximo} (horas)	t 1/2 (horas)	Dosis diarias en los ensayos clínicos de pacientes con SVUI masculinos
Sildenafil	1 * (0.5-2)	3-5	1 x 25-100 mg
Tadalafilo	2 (0.5-12)	17.5	1 x 2.5-20 mg
Vardenafil	1 * (0.5-2)	4-5	2 x 10 mg

t_{máximo} = tiempo hasta la concentración plasmática máxima; t1/2 = semivida de eliminación;
*dependiente del consumo de alimentos (es decir, absorción más lenta del medicamento y aumento del t_{máximo} en aproximadamente 1 hora después de una comida grasa)

3.7.4 Eficacia

Un análisis a posteriori de los pacientes con disfunción eréctil tratados con sildenafil puso de manifiesto inicialmente que el inhibidor de la PDE5 fue capaz de disminuir significativamente los SVUI concomitantes y de aumentar la calidad de vida (CdV) relacionada con los síntomas vesicales, según lo determinado mediante el cuestionario IPSS (6, 7); la mejoría de los SVUI fue independiente de la mejoría de la función eréctil. Durante los últimos años se han publicado ensayos aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia de los tres inhibidores de la PDE5 por vía oral disponibles en los que han investigado las variaciones de los síntomas (IPSS), parámetros uroflujométricos (Q_{máx}) y la orina residual posmiccional (6-16). La duración máxima de los estudios fue de 12 semanas. En estos ensayos se demostró que todos los inhibidores de la PDE5 redujeron de forma significativa y sistemática la IPSS en un 17 %-35 % (tabla 2). Los síntomas de ocupación de la vejiga y miccionales disminuyeron por igual durante el tratamiento con inhibidores de la PDE5. La orina residual posmiccional se mantuvo inalterada en la mayoría de los ensayos. El Q_{máximo} de uroflujometría libre aumentó de forma dependiente de la dosis (tadalafilo [16]), pero no fue significativamente diferente respecto a placebo (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo). A diferencia de los ensayos con un grado 1b de MBDC que se indican en la tabla 14, en dos estudios uroflujométricos unicéntricos se constataron mejorías del Q_{máximo}

y Q_{promedio} tras la administración oral de 50 ó 100 mg de sildenafil en hasta el 76 % de los varones (aumento medio del $Q_{\text{máximo}}$, 3,7-4,3 ml o 24 %-38 %) (17, 18). Los inhibidores de la PDE5 mejoraron de forma significativa la CdV con respecto a los pacientes que recibieron placebo.

En tres estudios se comparó la eficacia de los inhibidores de la PDE5 (sildenafil o tadalafil) con o sin alfabloqueantes (alfuzosina o tamsulosina) (9, 12, 13). Estos ensayos se llevaron a cabo en un número pequeño de pacientes y con un seguimiento limitado de 6 a 12 semanas. La combinación farmacológica mejoró la IPSS, el $Q_{\text{máximo}}$ y la orina residual posmiccional en mayor medida que el medicamento de cada grupo en monoterapia (tabla 14), aunque la diferencia en comparación con el inhibidor de la PDE5 o el alfabloqueante en monoterapia tan sólo fue estadísticamente significativa en uno de los tres ensayos (12).

Tabla 14: Eficacia de los inhibidores de la PDE5 en varones adultos con SVUI que participaron en ensayos clínicos con un grado 1b de MBDC.

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	IPSS	$Q_{\text{máximo}}$ (ml/s)	ORPM (ml)	GCC
McVary y cols. 2007 [8]‡	12	Placebo	180	-1.93	+0.16	-	1b
		Sildenafil 1 x 50-100 mg/día o 1 x 50-100 mg antes del coito	189	-6.32 *	+0.32	-	
Kaplan y cols. 2007 [9]‡	12	Alfuzosina 1 x 10 mg/día	20	-2.7 (-15.5%) †	+1.1 †	-23 †	1b
		Sildenafil 1 x 25 mg/día	21	-2.0 (-16.9%) †	+0.6	-12	
		Alfuzosina 1 x 10 mg/día + Sildenafil 1 x 25 mg/día	21	-4.3 (-24.1%) †	+4.3 †	-21 †	
McVary y cols. 2007 [10]	12	Placebo	143	-1.7 (-9.3%)	+0.9	-2.6	1b
		Tadalafil 1 x 5-20 mg/día	138	-3.8 (-21.7%) *	+0.5	+1.4	
Roehrborn y cols. 2008 [11]	12	Placebo	212	-2.3 (-13.3%)	+1.2	+4.81	1b
		Tadalafil 1 x 2.5 mg/día	209	-2.7 (-22.2%) *	+1.4	+12.1	
		Tadalafil 1 x 5 mg/día	212	-4.9 (-28.2%) *	+1.6	+6.6	
		Tadalafil 1 x 10 mg/día	216	-5.2 (-29.1%) *	+1.6	+10.6	
		Tadalafil 1 x 20 mg/día	209	-5.2 (-30.5%) *	+2.0	-4	
Becharay cols. 2008 [12]	12	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/día	15	-6.7 † (-34.5%)	+2.1 †	-35.2 †	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/día + Tadalafil 1 x 20 mg/día	15	-9.2 † ^a (-47.4%)	+3.0 †	-38.7 †	

Liguori y cols. 2009 [13]†	12	Alfuzosina 1 x 10 mg/día	22	-5.2 † (-27.2%)	+1.7 †	-	1b
		Tadalafilo 1 x 20 mg cada 2 días	21	-1.3 (-8.4%)	+1.2 †	-	
		Alfuzosina 1 x 10 mg/día + Tadalafilo 1 x 20 mg every 2 días	23	-6.3 † (-41.6%)	+3.1 †	-	
Porst y cols. 2009 [14]†	12	Placebo	115	-2.1	+1.9	-6.8	1b
		Tadalafilo 1 x 2.5 mg/día	113	-3.6 *	+1.4	+8.6 *	
		Tadalafilo 1 x 5 mg/día	117	-4.2 *	+1.7	-1.8	
		Tadalafilo 1 x 10 mg/día	120	-4.7 *	+1.3	+3.8	
		Tadalafilo 1 x 20 mg/día	116	-4.7 *	+2.0	-14	
Stief y cols. 2008 [15]	8	Placebo	113	-3.6 (-20%)	+1.0	+1.92	1b
		Vardenafilo 2 x 10 mg	109	-5.8 (-34.5%) *	+1.6	-1.0	

IPSS = Puntuación internacional de síntomas prostáticos; $Q_{\text{máximo}}$ = flujo urinario máximo durante la uroflujometría libre; MBDC = medicina basada en datos científicos; ORPM = orina residual posmiccional; ‡en el ensayo participaron pacientes con DE y SVUI; *significativo en comparación con placebo ($p \leq 0,05$); †significativo en comparación con el período basal ($p \leq 0,05$ (indizado siempre que se evaluó.); °significativo en comparación con alfabloqueante (tamsulosina, $p < 0,05$).

3.7.5 Tolerabilidad y seguridad

En general, los inhibidores de la PDE5 pueden causar cefalea, rubefacción, mareo, dispepsia, obstrucción nasal, mialgias, hipotensión, síncope, acúfenos, conjuntivitis o trastornos de la visión (visión borrosa, alteración de la coloración). Sin embargo, las frecuencias de efectos secundarios varían entre cada inhibidor de la PDE5. La probabilidad de presentar priapismo o retención urinaria aguda se considera mínima.

Los inhibidores de la PDE5 están contraindicados en los pacientes tratados con nitratos o nicorandilo, un abridor de los canales de potasio, debido a que se produce vasodilatación adicional, lo que podría causar hipotensión, isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria o ictus (5). Además, todos los inhibidores de la PDE5 no deben utilizarse en los pacientes que toman los alfabloqueantes orterazosina o doxazosina, padecen angina de pecho inestable, han sufrido recientemente un infarto de miocardio (en los 3 meses precedentes) o ictus (en los 6 meses precedentes) o tienen insuficiencia miocárdica de clase ≥ 2 de la NYHA, hipotensión, presión arterial mal controlada, insuficiencia hepática o renal significativa o si existe una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOINA) con pérdida súbita de visión o ha aparecido después del uso previo de inhibidores de la PDE5. Sildenafil y vardenafilo también se encuentran contraindicados en los pacientes con retinitis pigmentaria. Se aconseja precaución al emplear inhibidores de la PDE5 junto con otros medicamentos que son metabolizados por la misma vía de eliminación hepática (CYP3A4), lo que conlleva un aumento de la concentración sérica del inhibidor de la PDE5.

3.7.6 Consideraciones prácticas

Hasta ahora, los inhibidores de la PDE5 tan sólo se han autorizado oficialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento fuera de esta indicación (por ejemplo, SVUI masculinos) sigue siendo experimental y no debe emplearse de manera sistemática en el ámbito clínico. Todavía falta experiencia a largo plazo en pacientes con SVUI. Aún ha de determinarse la utilidad de los inhibidores de la PDE5 en el contexto de otros medicamentos potentes disponibles

(por ejemplo, alfabloqueantes, inhibidores de la 5 α -reductasa o antagonistas de los receptores muscarínicos). No se dispone de información suficiente sobre combinaciones de inhibidores de la PDE5 y otros medicamentos para los SVUI.

3.7.7 Recomendaciones	GCC	GR
Los inhibidores de la PDE5 reducen los SVUI masculinos moderados e intensos	1b	
Los inhibidores de la PDE5 se encuentran restringidos actualmente a los varones con disfunción eréctil, con hipertensión arterial pulmonar o a los que manifiestan SVUI y participan en ensayos clínicos		A

3.7.8 Bibliografía

1. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603-9. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Ückert S, Kütthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484-90. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Ückert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740-5. (Level 2b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43-53. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):967-75. (Level 4).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836-9. (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
7. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662-7. (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
8. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1071-7. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
9. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1717-23. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401-7. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
11. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1228-34. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
12. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2170-8. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>

13. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, Pomara G, Maio G, Vecchio D, Ocello G, Ollandini G, Bucci S, Belgrano E. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009 Feb;6(2):544-52. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>
14. Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Viktrup L. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):727-35. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409693>
15. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1236-44. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281145>
16. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):502-7. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>
17. Güler C, Tüzel E, Dogantekin E, Kiziltepe G. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008;80(2):181-5. (Level 3).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362490>
18. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):287-92. (Level 1b).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>

3.8 Otros medicamentos nuevos

Actualmente, hay varios medicamentos nuevos en fase de investigación clínica (ensayos en fase II-III) y, hasta la fecha, ninguno de ellos ha sido autorizado para tratar los SVUI masculinos. Estos medicamentos nuevos actúan sobre:

- la próstata, por ejemplo, antagonistas de la gonodoliberina, antagonistas de los receptores de estrógenos, inductores de la apoptosis, vacunas, agonistas de la vitamina D o tratamientos de restitución androgénica
- la vejiga, por ejemplo, agonistas de los receptores adrenérgicos β_3
- el sistema nervioso, por ejemplo, bloqueantes neuromusculares o antagonistas de los receptores de la taquicicina. Los resultados publicados acerca de estos medicamentos son preliminares y escasos. Por consiguiente, estos medicamentos nuevos se excluyeron de análisis ulteriores, pero volverán a evaluarse para la siguiente edición de la guía clínica sobre los SVUI masculinos.

3.9 Resumen del tratamiento conservador

La elección del tratamiento depende de:

- hallazgos identificados durante la evaluación
- preferencias terapéuticas de cada paciente
- capacidad de la modalidad terapéutica de modificar los hallazgos evaluados
- expectativas en cuanto a rapidez de inicio, eficacia, efectos secundarios, calidad de vida y progresión de la enfermedad. En la tabla 15 se ofrece información diferencial acerca de las opciones de tratamiento conservador descritas en la guía clínica de la EAU sobre los SVUI masculinos no neurógenos. Obsérvese que las modalidades terapéuticas pueden combinarse, con aparición de diferentes efectos.

Tabla 15: Opciones de tratamiento conservador para los SVUI masculinos no neurógenos.

Tratamiento	Inicio	SVUI	Uroflujometría ($Q_{m\acute{a}x}$)	Tamaño de la próstata	ORPM	Progresión de la enfermedad
Tratamiento conservador						
Actitud expectante, tratamiento conductual	(+)	+	(+)	-	(+)	?
Alfabloqueantes	+++	++	++	-	(+)	+++ (Síntomas)
Inhibidores de la 5 α -reductasa	(+)	+	++	+ - +++	(+)	+++ (Retención urinaria)
Antagonistas de los receptores muscarínicos	++	++ (Síntomas de ocupación)	-	-	++ (aumento)	?
Extractos de plantas	++	+	(+)	-	- / (+)	+
Alfabloqueantes + inhibidores de la 5 α -reductasa	++	++	++	+ -+++	(+)	+++ (Síntomas + retención)
Alfabloqueantes + antagonistas de los receptores muscarínicos	+++	++	++	-	(+)	?
Inhibidores de la PDE-5	++	+	-	-	-	?

Leyenda de la tabla

Rapidez de inicio:

- (+) Muy lento (muchos meses)
- + Lento (meses)
- ++ Intermedio (semanas)
- +++ Rápido (días)
- ++++ Muy rápido (horas)

Influencia:

- Sin influencia
- (+) Influencia escasa
- + Influencia leve
- ++ Influencia moderada
- +++ Influencia intensa
- ++++ Influencia muy intensa
- ? Desconocido

Abreviaturas

SVUI = síntomas de las vías urinarias inferiores; $Q_{m\acute{a}x}$ = flujo urinario máximo; ORPM = orina residual posmiccional

4. SEGUIMIENTO

4.1 Actitud expectante-tratamiento conductual

A los pacientes que opten por seguir una estrategia de AE se les debe revisar al cabo de 6 meses y luego anualmente, siempre que no se produzca un empeoramiento de los síntomas o la aparición de indicaciones absolutas del tratamiento quirúrgico. Se recomienda realizar las pruebas siguientes:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

4.2 Tratamiento médico

Los pacientes tratados con alfabloqueantes, antagonistas de los receptores muscarínicos o una combinación de alfabloqueantes y antagonistas de los receptores muscarínicos o inhibidores de la 5 α -reductasa deben ser revisados entre 4 y 6 semanas después de iniciar la administración del medicamento a fin de determinar la respuesta al tratamiento. Cuando los pacientes obtienen alivio sintomático en ausencia de efectos secundarios problemáticos se puede continuar con los alfabloqueantes, los antagonistas de los receptores muscarínicos o las combinaciones.

A estos pacientes se les debe revisar al cabo de 6 meses y luego anualmente, siempre que no se produzca un empeoramiento de los síntomas o la aparición de indicaciones absolutas del tratamiento quirúrgico. En las visitas de seguimiento se recomienda realizar las pruebas siguientes:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

A los pacientes tratados con inhibidores de la 5 α -reductasa se les debe revisar después de 12 semanas y al cabo de 6 meses a fin de determinar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. Las visitas de seguimiento son similares a las necesarias con los medicamentos mencionados anteriormente. En las visitas de seguimiento se recomienda realizar las pruebas siguientes:

- IPSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual posmiccional.

En los pacientes tratados con desmopresina debe determinarse la concentración sérica de sodio los días 3 y 7, así como al cabo de un mes y, si dicha concentración sigue siendo normal, cada 3-6 meses a partir de entonces. En las visitas de seguimiento se recomienda realizar las pruebas siguientes:

- Concentración sérica de sodio
- Gráfico de frecuencia-volumen.

4.3 Recomendaciones	GCC	GR
El seguimiento de todas las modalidades de tratamiento conservador se basa en datos empíricos o consideraciones teóricas, pero no en investigaciones basadas en datos científicos	3-4	C

5. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Esta lista no incluye todas las abreviaturas más frecuentes.

AE	actitud expectante
AP	adenoma de próstata
AVP	arginina vasopresina
BOOI	Índice de obstrucción de la salida de la vejiga
CombAT	combinación de Avodart® y tamsulosina
CV	calidad de vida
DHT	dihidrotestosterona
eNOS	óxido nítrico sintasa endotelial
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico
HBP	hiperplasia benigna de próstata
IPSS	Puntuación internacional de síntomas prostáticos
LI	liberación inmediata
LM	liberación modificada
LP	liberación prolongada
LS	liberación sostenida
MBDC	medicina basada en datos científicos
MTOPS	Medical Therapy of Prostatic Symptoms
nNOS	óxido nítrico sintasa neuronal
NO	óxido nítrico
NOINA	neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica
NOS	NO sintasa
ns	no significativo
OBP	obstrucción benigna de la próstata
ORPM	orina residual posmiccional
PDE	fosfodiesterasa
PSA	antígeno prostático específico
Qmáx	flujo urinario máximo durante la uroflujometría libre
RR	riesgo relativo
RTUP	resección transuretral de la próstata
SACVO	sistema de absorción controlada por vía oral
SHBG	globulina transportadora de hormonas sexuales
SILI	síndrome del iris laxo intraoperatorio
STGI	sistema terapéutico gastrointestinal
t _{1/2}	semivida de eliminación
tmáx	tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre los SVUI masculinos han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.