

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB)

Herney Andrés García P.
Gabriel Manrique

La próstata hace parte del grupo de los órganos sexuales accesorios, junto con las glándulas seminales y las glándulas bulbouretrales.

El líquido prostático contiene fructosa, citrato, prostaglandinas, zinc, proteínas, inmunoglobulina, proteasas, esterasas, fosfatasas, antígeno prostático específico (PSA) y espermina; en resumen, provee las condiciones necesarias óptimas para la fertilización.

La próstata está compuesta por diferentes tipos de células, que se pueden clasificar de la siguiente manera:

Epiteliales

a. **Secretoras:** Son las encargadas de producir PSA, fosfatasa ácida y leucin aminopeptidasa.

b. **Basales:** Funcionan como células madre, son ricas en queratina y ATP.

c. **Neuroendocrinas:** Dispuestas en menor proporción, son las encargadas de regular la secreción de aminas biogénicas, de serotonina, TSH, calcitonina y somatostatina.

Estroma y matriz celular

Claramente hay diferencias entre el tejido conectivo de la membrana basal, que es colágeno tipo IV y V, y el del estroma prostático, que es colágeno tipo I y II.

A continuación se describirán las zonas de la próstata; cada una tiene una aplicación clínica diferente (Figura 7.1):

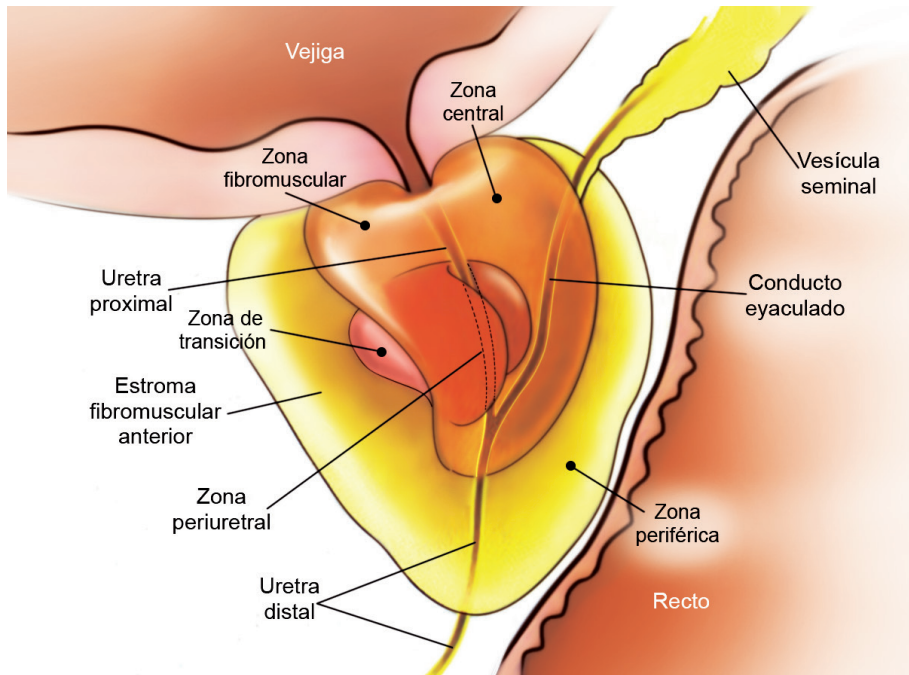


Figura 7.1. Zonas de la próstata.

- **Zona periférica:** Comprende el 70% de la glándula, éste es el sitio donde hay mayor probabilidad de desarrollar cáncer.
- **Zona central:** Comprende el 25% del tejido prostático, es atravesada por los conductos eyaculadores.
- **Zona de transición:** Comprende el 5% de los elementos glandulares, éste es el sitio donde más frecuentemente se desarrolla la hiperplasia prostática benigna (HPB).
- **Zona fibromuscular:** Área carente de glándulas que se localiza hacia la parte anterior de la próstata.

Definamos entonces ahora la hiperplasia prostática benigna (HPB) como una entidad nosológica cuya base es el espécimen quirúrgico donde se evidencia el crecimiento del adenoma prostático, da lugar a la sintomatología obstructiva y finalmente al estudio patológico. Se evidencian cambios de hiperplasia en el adenoma.

Para continuar con el proceso de definir la HPB, fue descrito por Hald et al. que se requerían tres condiciones para determinar esta entidad:

1. Síntomas obstructivos bajos.
2. Aumento del tamaño del adenoma.
3. Obstrucción demostrable del tracto urinario bajo.

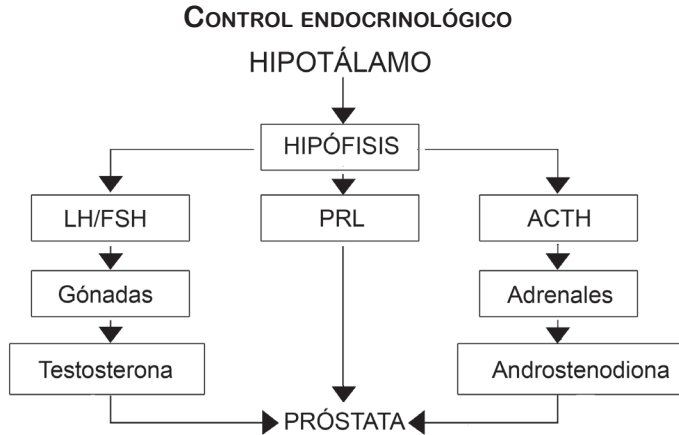


Figura 7.2. Control endocrino de la próstata.

La principal fuente de testosterona son los testículos, más del 95% proviene de las células de Leydig; el 98% está unida a proteínas.

El metabolito activo es la dihidrotestosterona (DHT) que es el producto de someter la testosterona a la enzima 5 alfa reductasa, de la cual existen 2 tipos: La tipo II se encuentra en los órganos sexuales accesorios, principalmente en el estroma prostático. La tipo I se halla en la piel, en el epitelio prostático y en el hígado.

Menos del 1% de la testosterona es producto de la dihidroepiandrosterona producida por las glándulas adrenales. La androstenodiona, producida también por las adrenales, no se puede convertir directamente en DHT pero es realizada a través de los tejidos periféricos.

FISIOPATOLOGÍA

Numerosas hipótesis se tienen acerca del crecimiento benigno de la próstata, se genera un aumento tanto del estroma como de las células epiteliales. Pero para comprender este proceso se describen las hipótesis a continuación:

Hiperplasia: Hay un desequilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis (muerte celular programada). En condiciones normales los andrógenos circulantes promueven proliferación y diferenciación celular, así como son capaces de inhibir la muerte celular.

Andrógenos: A pesar de que los niveles de testosterona plasmáticos disminuyen con la edad, es claro que los receptores y los niveles de dihidrotestosterona intraprostática permanecen altos.

Estrógenos: Hay evidencia que sugiere que los estrógenos por sí solos no causan la hiperplasia, sin embargo ellos sensibilizan a los receptores androgénicos para mejorar su actuación.

Factores de crecimiento: Existe un aumento de la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina y el factor de crecimiento tumoral alfa y beta.

Células inflamatorias: El tejido prostático con hiperplasia tiene un infiltrado de células T, sin embargo no es claro si estos pacientes han tenido episodios de prostatitis.

Factores genéticos: Hay un factor heredable, autosómico dominante; paciente con familiar en primer grado con HPB tiene un OR 4.2. Significa que al tener familiares con HPB es 4.2 veces más propenso a padecerlo.

Receptores: Existe un aumento marcado de los receptores alfa adrenérgicos en el adenoma sintomático.

Finalmente, ahora que ya se conocen las probables etiologías de la HPB, se requiere el conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

La HPB se da en la zona de transición periuretral y la cápsula prostática genera resistencia a la expansión tisular, de esta forma se llega a obstrucción del tracto de salida.

La vejiga, entonces, también genera una respuesta fisiológica a esta obstrucción crónica, el músculo detrusor se hipertrofia y a la cistoscopia se evidencian elevaciones de la mucosa que son llamadas trabeculaciones y son el resultado de la hipertrofia con aumento de fibras de colágeno.

Son dos los cambios que finalmente se producirán en la función vesical:

1. Inestabilidad del detrusor o disminución de la distensibilidad.
2. Disminución de la contractilidad del detrusor.

Los síntomas de la HPB son secundarios tanto a la obstrucción como a la disfunción vesical.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia aumenta rápidamente después de la 4a década de la vida; a los 80 años el 80% de los hombres sufrirán de HPB y a los 90 años serán el 100%.

Sin embargo, dado que no hay una definición clara, ya que los síntomas son inespecíficos y la definición histológica no se puede aplicar a los estudios poblacionales, no se puede establecer con seguridad diagnóstica la prevalencia de HPB en la población general.

Existen diferentes escalas de puntuación para evaluar los síntomas y la calidad de vida en los pacientes que sufren de esta entidad, no se debe utilizar para hacer diagnóstico. La más utilizada es el Índice de Síntomas Prostáticos Internacional (IPSS por sus siglas en inglés), cuyo sistema de evaluación clasifica los síntomas en leve (0 - 7), moderado (8 - 19) y severo (mayor a 20).

DIAGNÓSTICO

Los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) pueden ser dados por muchas patologías; es tarea del médico identificar por medio de una adecuada historia clínica y un exhaustivo examen físico si los síntomas sugieren una patología obstructiva por la próstata. Los detalles de la semiología urológica están descritos en el capítulo que lleva su nombre.

Sin embargo, aquí me gustaría recalcar algunos aspectos importantes del tacto rectal así como algunos exámenes complementarios que son requeridos en la evaluación del paciente con HPB.

El tacto rectal es una herramienta fundamental en la evaluación clínica de esta entidad; a pesar de esto la correlación entre observadores es muy pobre; el tacto nos ofrece información suficiente sobre la cual se pueden tomar decisiones.

Uroanálisis/ Urocultivo: Se tomarán solamente en caso de síntomas que sugieran infección del tracto urinario.

IPSS: El Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) evalúa la presencia y severidad de los síntomas del tracto urinario inferior, principalmente relacionado con los síntomas de vaciado (obstructivos). Los valores del IPSS se correlacionan con el deterioro en la calidad de vida: a mayor puntaje de la escala, peor calidad de vida presenta el paciente. No se realiza como diagnóstico, pero sí para evaluar la severidad de los síntomas y para el seguimiento.

Bioquímica: La evaluación de la función renal con niveles de creatinina y nitrógeno uréico en sangre se deben realizar en caso de sospechar de falla renal secundaria al proceso obstructivo crónico.

Antígeno prostático (PSA): En la actualidad no se considera una herramienta de tamizaje para cáncer de próstata; por el contrario, se debe tomar según los signos y los síntomas clínicos de cada paciente que ingresa a nuestra consulta. También tener en cuenta que se sugiere, según consenso de expertos, realizar esta evaluación entre los 50 y los 70 años de edad del paciente.

Los valores normales son de 0 a 4 mg/dl, valores por encima de 10 mg/dl hacen sospechar cáncer de próstata y requieren biopsia. En valores entre 4 - 10 mg/dl podría ser necesaria la realización de la relación PSA libre y PSA total; un porcentaje de PSA libre menor del 18% hace sospechar cáncer y se requiere biopsia. Igualmente, un crecimiento mayor a 0.75 mg/dl en un año con niveles normales de PSA serán motivo de estudio por el médico urólogo (se ampliará este aspecto en la sección de urología oncológica).

Uroflujometría: Es un examen no invasivo que muestra el patrón del flujo urinario en una micción espontánea, para que su interpretación sea confiable el volumen miccional debe ser mayor o igual a 150 cc. Un flujo urinario disminuido puede ser debido a la obstrucción del tracto urinario bajo o por hipocontractilidad del detrusor, lo que haría necesario la realización de un estudio urodinámico completo posteriormente.

Urodinamia: No está indicada como examen prequirúrgico, a no ser que se encuentren antecedentes que sugieran patología funcional de la vejiga o en pacientes jóvenes.

Residuo postmiccional: Se evalúa con ecografía y es significativo si el valor es por encima del 10 - 20% del volumen miccional. Residuos vesicales altos con un flujo de tipo obstructivo, probablemente se beneficiaría con una intervención quirúrgica.

Cistoscopia: Es el examen anatómico de la vía urinaria baja; se realiza bajo visualización directa. Tiene indicaciones específicas como son: Hematuria, estrechez uretral, sospecha de patología oncológica, antecedente de cirugía de tracto urinario bajo, paciente con síntomas moderados o severos en quienes se considera la opción quirúrgica.

Imagenología: El estudio básico del tracto urinario superior, fácil, económico y rápido de realizar es la ecografía renal y de vías urinarias. Se debe realizar en caso de hematuria, infección urinaria, insuficiencia renal, antecedente de cirugía de tracto urinario.

INDICACIONES DE CIRUGÍA

Absolutas

- Retención urinaria (se puede realizar un intento de retiro de sonda con alfa bloqueadores).
- Infección urinaria recurrente.
- Hematuria macroscópica.
- Litiasis vesical.
- Falla renal secundaria a la obstrucción del tracto urinario bajo.

Relativa

- Persistencia en los síntomas con alteraciones importantes en la calidad de vida a pesar del tratamiento médico instaurado.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Las opciones de tratamiento son:

1. Manejo farmacológico.
2. Manejo quirúrgico.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Indicado en pacientes en los que no está indicada la cirugía. El tratamiento farmacológico de la HPB comprende tres grupos de medicamentos, a saber: los inhibidores de la enzima 5 alfa-reductasa, los bloqueadores alfa adrenérgicos y los fitopreparados; estos medicamentos se han venido utilizando solos y en años recientes se ha visto la utilización combinada de los alfa-bloqueadores y los inhibidores de la 5 alfa-reductasa.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos

La próstata posee un componente estromal rico en músculo liso con abundantes adrenorreceptores alfa 1; esto sirve de hipótesis para entender la fisiopatología de la obstrucción en la HPB, según lo demostró Caine en 1986. Inicialmente se usaron la fenoxibenzamina y el prazosín, ambos bloqueadores alfa no selectivos, que si bien producían alguna mejoría, no eran tolerados por su marcado efecto hipotensor; estos 2 medicamentos ya no se recomiendan.

Existen en el mercado cuatro alfa-bloqueadores: terazosina, doxazosina, tamsulosina y alfuzosina. Su perfil farmacológico es similar, mejoran

los síntomas de 4 a 6 puntos en la tabla y el flujo urinario máximo en 2 a 3 ml/s; este efecto se ve ya a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento, no tienen ningún efecto sobre el nivel del PSA ni previenen el crecimiento glandular; la mejoría en el puntaje de síntomas se da mínimo al mes después del inicio de la terapia.

Terazosina: La mayoría de los experimentos clínicos se han realizado con este medicamento. Requiere titular la dosis hasta un máximo de 10 mg cada día. Mejora la tasa de flujo urinario y disminuye los síntomas obstructivos e irritativos. Se mantienen los cambios por 42 meses. Los efectos adversos son mareo, hipotensión postural y síncope.

Doxazosina: Actualmente se encuentra en el mercado una presentación de liberación prolongada, por lo que ya no es necesario realizar titulación y se toma una vez en el día. Los beneficios y efectos adversos son similares a la terazosina.

Tamsulosina: El un alfa-bloqueador selectivo y el más utilizado en la actualidad; su manejo debe ser mínimo por 3 meses. No requiere titulación, tiene menor riesgo de hipotensión postural, sin embargo, la eyaculación retrógrada es un efecto adverso importante que es más notorio en personas jóvenes. Su dosis es 0.4 mg cada día.

Alfuzosina: Uno de los más potentes; se utiliza a dosis de 10 mg al día, tiene menor riesgo de hipotensión postural y con 2 semanas de tratamiento se mantienen los cambios hasta por 36 meses.

Por lo menos una tercera parte de los pacientes no se benefician del manejo farmacológico y si el paciente no mejora después de 8 a 12 semanas, no se debe continuar el tratamiento.

Inhibidores de la 5 alfa-reductasa

El metabolismo de la testosterona dentro de la célula epitelial del acino prostático implica la conversión a dihidrotestosterona que es el metabolito activo que induce el crecimiento celular; este proceso está mediado por la 5 alfa-reductasa, la cual tiene los subtipos I y II.

El finasteride bloquea selectivamente la 5 alfa-reductasa tipo II, lo cual lleva, con el uso continuo, a una reducción efectiva de 20 a 30% en el volumen de la glándula, mejoría de 3 a 4 puntos en la tabla de síntomas, aumento de 1,5 a 2,5 ml/s en el flujo urinario máximo y disminuye el riesgo de hematuria; sin embargo, estos efectos aparecen de 6 a 12 meses después de iniciada la terapia. Además se debe tener en cuenta que se produce una reducción del 50% en el nivel del PSA total si bien la relación PSA total/PSA libre no se altera; por lo tanto, debe medirse el antígeno al comienzo

del tratamiento. Los efectos secundarios se presentan en la esfera sexual con disminución de la libido en 6%, disfunción eréctil en 8% y disminuye el volumen del eyaculado en 4%. La dosis es de 5 mg cada día.

El dutasteride, es un bloqueador de la 5 alfa-reductasa de los tipos I y II, con un perfil farmacológico similar al del finasteride, con efectos clínicos similares. La dosis es de 0.5 mg cada día.

TERAPIA COMBINADA

La combinación de un alfa-bloqueador y un inhibidor de la 5 alfa-reductasa ha demostrado ser más efectiva en el manejo de los pacientes con obstrucción demostrable prostática y síntomas de tracto urinario inferior.

FITOPREPARADOS

Debido a la tendencia a usar opciones “naturales”, están proliferando una serie de compuestos preparados a base de extractos de diversas plantas como *serenoa repens*, *pygeum africanum*, *hipoxis rooperi*, los cuales supuestamente tienen propiedades antiflogísticas, inhibidoras de la 5 alfa-reductasa, antiandrogénicas, bloqueadoras del metabolismo del colesterol sin que ninguna de ellas haya podido ser probada en experimentos clínicos serios. El efecto placebo constituye un factor importante en la popularidad de estas formas de tratamiento.

MANEJO QUIRÚRGICO

Las técnicas quirúrgicas en el momento son: La resección transuretral de la próstata (RTUP), la cirugía abierta (transvesical o suprapúbica) y la retropúbica (o tipo Millin), entre otras técnicas mínimamente invasivas, sin embargo el estándar de oro es la RTUP.

La prostatectomía por vía abierta consiste en la enucleación del adenoma prostático; se puede realizar por vía suprapúbica a través de la vejiga, o retropúbica a través de una incisión en la cápsula prostática. De ambas formas se deja la cápsula prostática, se realiza hemostasia y se deja una sonda uretral.

La adenomectomía perineal es una técnica que ya no se utiliza en la actualidad.

La cirugía abierta tiene indicaciones que son: Próstatas mayores o iguales a 50 g, presencia de cálculos intravesicales que no sean susceptibles de

manejo endoscópico, presencia de trastornos ortopédicos que impidan la posición de litotomía.

Esta técnica no está exenta de complicaciones y la más frecuente e inmediata es el sangrado intraoperatorio y la hematuria postquirúrgica que pueden incluso llevar a la muerte del paciente.

La RTUP consiste en la resección del adenoma prostático a través de la uretra; la resección se realiza a través de un generador de corriente eléctrica de alta frecuencia que emite corrientes de corte y de electrocoagulación. Esta técnica, como ya fue descrito, es el estándar de oro y se debe realizar en próstatas de hasta 40 g o cuyo tiempo quirúrgico no sea mayor de 60 - 90 minutos. Existen diferentes técnicas para realizar esta resección pero el objetivo final es realizarlo en orden.

Las complicaciones son similares a la de la adenomectomía abierta, sin embargo se presenta el llamado síndrome post-RTU que se produce por la absorción del líquido de irrigación (Glicina) que lleva a hiponatremia dilucional e hipervolemia. Entre otros síntomas se encuentran: Inquietud, confusión, inestabilidad hemodinámica, desaturación, convulsiones, coma, paro cardiorrespiratorio. Este síndrome se encuentra directamente relacionado con el tiempo de resección del adenoma.

Actualmente, se puede realizar la RTUP con solución salina y un equipo bipolar, que disminuyen el riesgo del síndrome post-RTU, así como el riesgo de arritmias y puede prolongarse un poco más el tiempo quirúrgico y realizar prostatectomías de hasta 80 g.

Entre otras herramientas quirúrgicas mínimamente invasivas se encuentran: El láser verde (green laser), láser KTP, láser Holmium, y la adenomectomía laparoscópica; sin embargo, ninguna de ellas ha mostrado ser mejor que la RTUP.

MENSAJES PARA RECORDAR

- La hiperplasia prostática benigna es una patología muy prevalente, principalmente en pacientes de edad avanzada.
- El diagnóstico se basa en la epidemiología, la presencia de síntomas y la evidencia de obstrucción del flujo urinario.
- El compromiso de la calidad de vida del paciente es un factor importante a tener en cuenta para la elección del tratamiento.
- Las indicaciones de cirugía son: Litiasis intravesical, falla renal, hematuria, retención urinaria, infección urinaria, persistencia de síntomas a pesar de manejo médico.

- El manejo médico se realiza con alfa-bloqueadores, inhibidores de la 5 alfa-reductasa o la combinación de ambos.
- El manejo quirúrgico estándar es la RTUP, sin embargo hay indicaciones claras para cirugía abierta.

BIBLIOGRAFÍA

AUA Practice Guidelines Committee. *AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and treatment recommendations*. J Urol 2003; 170:530-547.

Barkin J, Guimaraes 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 alpha-reductase inhibitor dutasteride*. Eur Urol 2003; 44(4):461-466.

Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM. *Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial*. Control Clin Trials 2003; 24:224-243.

Chung W, Nehra A, Jacobsen SJ. *Epidemiologic evidence evaluating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction in the Olmsted County Study of Urinary Tract Symptoms and Health Status Among Men*. J Urol 2003; 169:323A.

Carson III C, Rittmaster R. *The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia*. Urology 2003; 61(4 Suppl 1):2-7.

Chatterjee B. *The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Mol Cell Biochem 2003; 253:89-101.

De Reijke TM, Klarsov P. *Comparative efficacy of two alpha-adrenoceptor antagonists, doxazosin and alfuzosin, in patients with lower urinary tract symptoms from benign prostatic enlargement*. BJU Int 2004; 93:757-762.

Djavan B, Fong YK, Harik M. *Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years*. Urology 2004; 64:1144-1148.

Debruyne F, Barkin J, Van Erps P. *Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol 2004; 46:488-495.

Gupta A, Aragaki C, Gotoh M. *Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men*. J Urol 2005; 173:503-506.

Hedelin H, Johansson N, Stroberg P. *Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prosta-*

te volume and serum prostate-specific antigen in clinical routine. Scand J Urol 2005; 39:154-159.

Kirby RS, O'Leary MP, Carson C. *Efficacy of extended-release doxazosin and doxazosin standard in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia and sexual dysfunction.* BJU Int 2005; 95:103-109.

Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P. *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; 61:119-126.

Kirby RS. *A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia.* BJU Int 2003; 91:41-44.

McConnell J, Roehrborn C, Bautista OM. *The long-term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med 2003; 349:2385-2396.

Roehrborn C, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. *Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials.* Urology 2001; 58:210-216.

Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC. *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia.* Urology 2002; 60:434-441.

Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC. *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia.* Urology 2002; 60:434-441.

Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T. *Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia.* Urology 2004; 63:709-715.

Roehrborn CG, Malice M-P, Cook TJ, Girman CJ. *Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large studies.* Urology 2001; 58:210-216.

Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. *Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: A systematic review of efficacy and adverse effects.* J Urol 2002; 167:177-183.