

Criterios de derivación en **OPB** para **AP**





Criterios de derivación en OPB para Atención Primaria

Este libro está protegido por el derecho de autor. Queda rigurosamente prohibida, sin autorización escrita de los titulares del copyright, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia, o cualquier otro.

A efectos de transparencia, le informamos que GSK no ha intervenido en el diseño de la publicación ni en la selección de los autores, por lo que no se hace responsable ni suscribe los contenidos de este o las manifestaciones libremente expresadas por los autores. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

ÍNDICE

Prólogo	5
Comité científico	7
Algoritmos	9
Diagnóstico de la Obstrucción Prostática Benigna	13
Tratamiento farmacológico de los STUI/OPB	48
Seguimiento de la Obstrucción Prostática Benigna	101
Detección y seguimiento de pacientes con STUI/OPB desde la Farmacia Comunitaria	115
Glosario	136

Criterios de derivación en **OPB** para **AP**

Estimados compañeros:

Os presentamos el Documento Criterios de derivación en Obstrucción Prostática Benigna que cumple este año 3 lustros desde la primera edición, documento que apareció con el título Criterios de Derivación en HBP para Atención Primaria, como tal, ha sido sin duda, el libro de cabecera de los profesionales médicos, a la hora de tratar y hacer seguimiento de estos pacientes. Un documento fruto del consenso de 4 SSCC médicas y en esta nueva actualización se incorpora una quinta sociedad científica, SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria) ya que su papel es indudable en el buen control, adherencia al tratamiento y otras muchas facetas de estas patologías. Esta nueva edición se ha adaptado a las novedades y nuevas evidencias que se han publicado durante estos últimos años. Estos avances han hecho que cambie el título inicial del documento, ya que la denominación HBP (Hiperplasia Benigna de Próstata) es un término histológico que se ha sustituido por uno más clínico Obstrucción Prostática Benigna.

En el documento que os presentamos se ha revisado toda la evidencia publicada y se ha consensuado y discutido hasta las comas y tiempos verbales de las diferentes afirmaciones y recomendaciones por parte de todos los autores hasta llegar a un consenso.

Los autores y las sociedades que hemos elaborado el documento nos sentimos muy orgullosos de ver cómo este documento ha ayudado a una mejora en el manejo asistencial de la patología prostática y ha beneficiado a tantos pacientes a lo largo de estos 15 años.

Por último agradecer a GSK su colaboración para la distribución del documento y su compromiso con la formación urológica.

Un saludo

Dr. José Luis Álvarez-Ossorio Fernández.

Jefe de Servicio Urología Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Profesor Asociado Universidad de Cádiz. Presidente Asociación Española de Urología.

Dr. Francisco José Brenes Bermúdez.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Miembro del Grupo de trabajo de Urología (Nefrología y Vías Urinarias) de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Dr. Francisco Brotons Muntó.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Jefe de Zona Básica del CS. Trinitat, Valencia. Coordinador del GdT semFYC de Nefrourología.

Dr. Alberto Budía Alba.

Jefe de Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia). Profesor Asociado de la Universitat de València. Coordinador del Grupo Nacional de Litiasis de la AEU. EULIS Board Member.

Dr. Francisco Javier Chantada Abal.

Licenciado en Farmacia, rama sanitaria, por la Universidad de Santiago de Compostela. Título de Especialista en Ortopedia por la Universidad de Santiago de Compostela. Farmacéutico Titular en Farmacia Chantada Abal, Teo (A Coruña). Vocal de Sefac Galicia.

Dr. Javier Cremades Alcaraz.

Farmacéutico Comunitario en Aspe (Alicante). Coordinador de la Subcomisión de Revisión del Uso de los Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC).

Dr. Antonio Fernández-Pro Ledesma.

Médico General y de Familia. Centro de Salud Menasalbas. Toledo. Presidente de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Dr. Higinio Flores Tirado.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Residencias. Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce. Responsable del Área Nefrourológica de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Dr. Asier Leivar Tamayo.

Urólogo. Hospital Universitario La Paz. Coordinador de Urología. Hospital Vithas Madrid Aravaca.

Dr. José María Molero García.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud San Andrés. Madrid. Miembro del GdT semFYC de NefroUrología y SoMaMFyC.

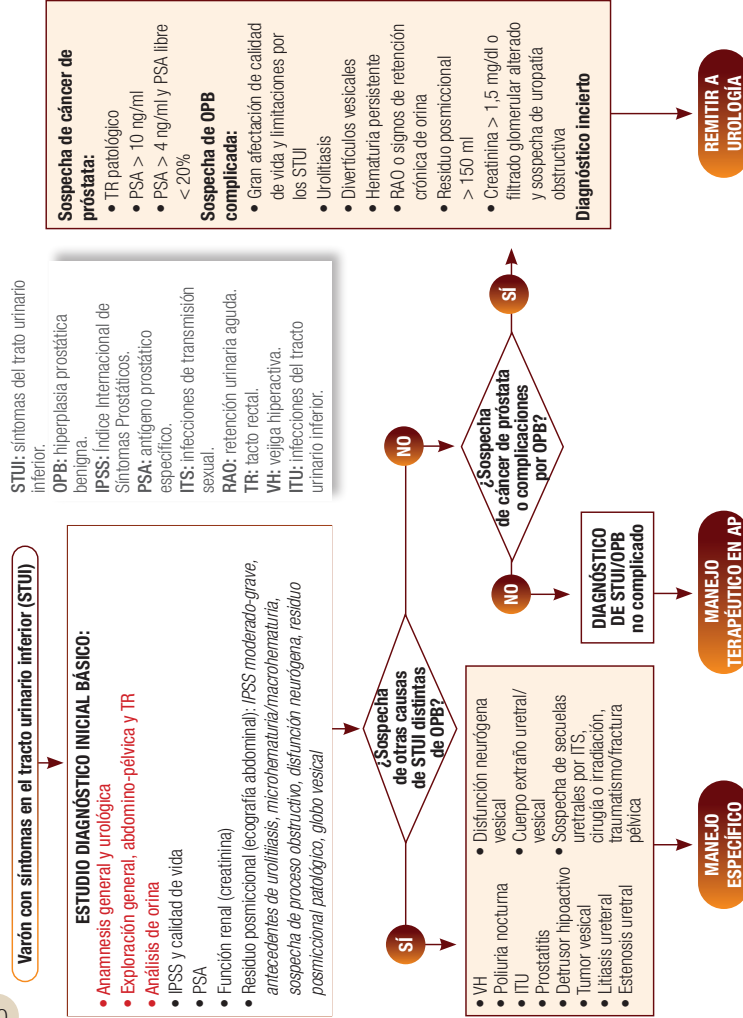
Dra. Noemí Pérez León.

Especialista en medicina familiar y comunitaria. CAP Gran Sol. Badalona. Coordinadora del Grupo de trabajo de Urología (Nefrología y Vías Urinarias) de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

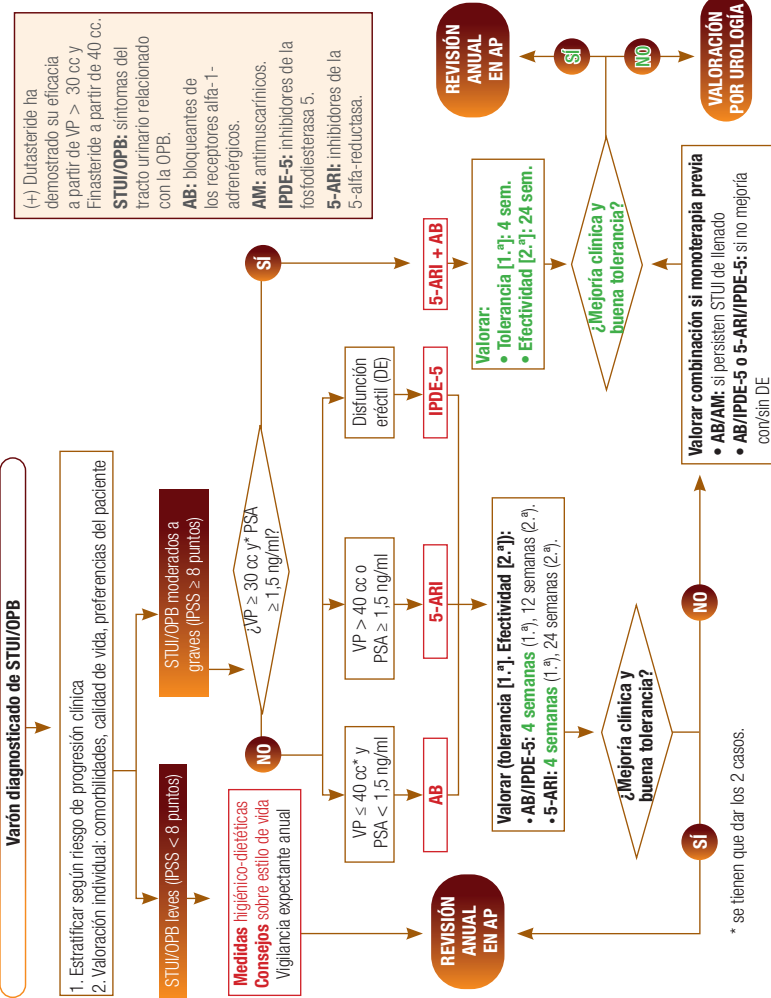
(*) Ordenados alfabéticamente

Algoritmos

Algoritmo diagnóstico. Diagnóstico inicial en varón con STUI/OPB y criterios de derivación entre AP y Urología

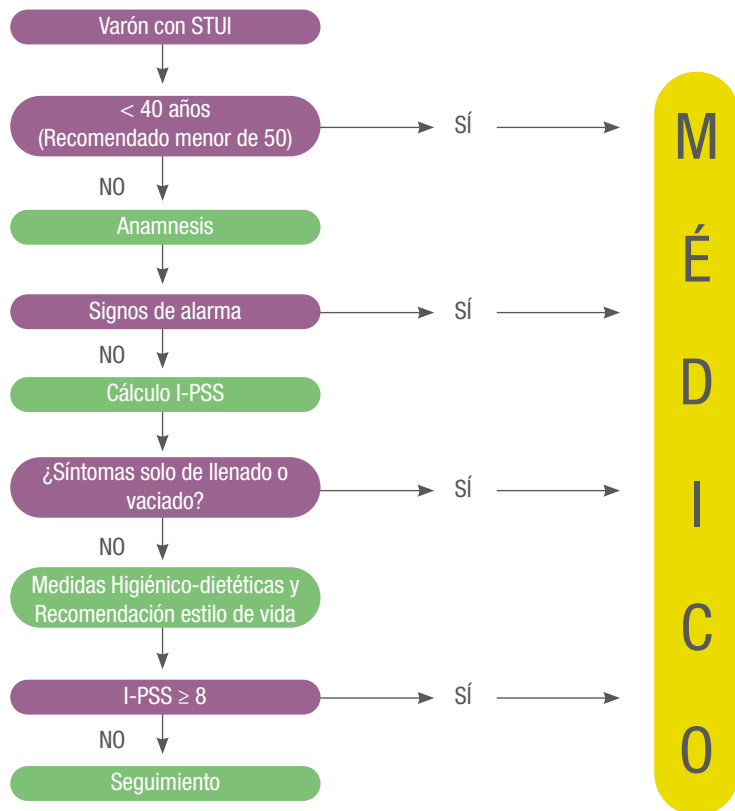


Algoritmo de tratamiento. Manejo terapéutico de los STUI relacionados con OPB



* se tienen en cuenta los 2 casos.

Algoritmo de detección temprana de STUI/OPB en FC



Diagnóstico
de la
Obstrucción
Prostática
Benigna

Criterios de derivación en OPB para AP

1. Introducción

El objetivo principal de este documento de consenso es el abordaje diagnóstico y terapéutico de los varones de 50 o más años de edad, afectados por Obstrucción Prostática Benigna (OPB).

Se tendrá en consideración durante su evaluación el diagnóstico diferencial con otras patologías que clínicamente puedan manifestarse con sintomatología en algunos aspectos similares; como la vejiga hiperactiva (VH), que debe ser diagnosticada y tratada conforme a las recomendaciones, documentos y guías que existan sobre este síndrome.

La Obstrucción Prostática Benigna (OPB) es una patología con una elevada prevalencia ^(1, 2), que afecta sobre todo a varones mayores de 50 años de edad, y genera alteraciones en su calidad de vida ⁽³⁾. La edad es un factor importante en la aparición y desarrollo de la OPB. Por ello, y debido al envejecimiento progresivo de la población, se espera que su prevalencia sea creciente ^(1, 3).

Estrictamente, el término HBP es un concepto histopatológico, ya que describe el crecimiento de la próstata ⁽²⁾. Sin embargo, se considera que la OPB es un síndrome clínico que se caracteriza *por un crecimiento benigno de la próstata, que genera una obstrucción a la salida de la orina, y que se manifiesta clínicamente con una serie de síntomas que conocemos como síntomas del tracto urinario inferior (STUI)* ⁽³⁾.

Los STUI son el equivalente de las siglas en inglés LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*), que Abrams ⁽⁴⁾ propuso para describir

y clasificar distintos síntomas del tracto urinario que presentaba el varón y que podían ser producidos por distintas causas.

En una gran proporción de varones, el crecimiento de la glándula prostática contribuye a la aparición de los STUI, aunque estos no siempre se producen por OPB ^(5, 6).

Diversos estudios han puesto en duda la relación causal entre la próstata y la patogénesis de todos los STUI ^(5, 6). Los STUI no siempre están relacionados con el crecimiento de la próstata; la disfunción de la vejiga por hiperactividad o hipoactividad, también puede causar STUI, así como otras anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario y sus tejidos circundantes ⁽⁶⁾.

La inflamación de la próstata en algunas circunstancias puede desempeñar un papel en la patogénesis y progresión de la OPB; incluso muchas afecciones no urológicas también facilitan la presencia de determinados síntomas urinarios, especialmente con la aparición de nocturia ⁽⁶⁾. Los STUI se relacionan con el síndrome metabólico ⁽⁶⁾. Se ha observado que los hombres con STUI de moderados a graves pueden presentar un mayor riesgo de eventos cardíacos ⁽⁶⁾.

La causa de los STUI, como vemos, es multifactorial; pueden ser la manifestación clínica de diversas patologías, como son: vejiga hiperactiva (VH), poliuria nocturna, patología infecciosa e inflamatoria, hipoactividad del detrusor, patología urológica, cancerígena, neurológica, metabólica, fármacos, etc.⁽⁶⁾; como se puede observar en la Tabla 1, por lo que el término *prostatismo* no debería en ningún caso utilizarse para describir los STUI en el varón ⁽⁴⁾.

Así pues, los STUI al igual que la OPB están fuertemente asociados con el envejecimiento ⁽¹⁾, por lo que es muy probable que los costes asociados y la carga asistencial aumenten con los cambios demográficos futuros ⁽⁶⁾.

Tabla 1. Causas más frecuentes de STUI en el varón

Obstrucción Prostática Benigna	Tumor de vejiga
Vejiga hiperactiva	Litiasis uretral
Poliuria nocturna	Estenosis uretral
Infección del tracto urinario	Disfunción neurógena vesical
Prostatitis	Cuerpo extraño
Detrusor hipoactivo	Otras causas: síndrome metabólico, diabetes, etc.

Adaptado y modificado de referencia 6.

Los STUI no son exclusivos del varón. Los resultados de diversos estudios epidemiológicos muestran que la presencia de los STUI no se diferencia por sexo o raza y se manifiestan con parecida frecuencia en la mujer ^(7, 8).

Ante la variabilidad de los STUI, la *International Continence Society* (ICS), en su documento de consenso sobre terminología de los STUI, los clasifica en tres grupos, como se puede observar en la Tabla 2 ⁽⁷⁾:

1. Síntomas de llenado.
2. Síntomas de vaciado.
3. Síntomas posmiccionales.

Tabla 2. Clasificación de los STUI ⁽⁷⁾

STUI de llenado	STUI de vaciado	STUI posmiccionales
Urgencia	Chorro débil	Sensación de vaciado incompleto
Nocturia	Micción en regadera	Goteo posmiccional
Frecuencia	Chorro intermitente	—
Incontinencia	Retardo miccional	—
—	Esfuerzo miccional	—
—	Goteo terminal	—

EPILUTS, una gran encuesta realizada a 30.000 hombres y mujeres en Estados Unidos, Reino Unido y Suecia, reveló una enorme superposición entre los diferentes tipos de síntomas mencionados ⁽⁸⁾. En el varón, el crecimiento prostático benigno es la causa principal de los STUI ^(6, 8).

Distinguir y clasificar correctamente los síntomas de vaciado vesical, almacenamiento vesical y síntomas posmiccionales, permitirá que los médicos decidan sobre cuál debe ser el enfoque más adecuado para el tratamiento de los STUI masculinos ^(9, 10).

La mayoría de los hombres de edad avanzada tienen al menos un STUI ^(6, 8, 10). Sin embargo, los síntomas suelen ser leves o poco molestos ⁽⁶⁾. En algunos individuos, los STUI persisten y progresan durante largos períodos de tiempo.

Se ha observado que la nocturia es el STUI más frecuente por el que los pacientes suelen acudir de forma voluntaria a la consulta médica ⁽¹¹⁾. En un estudio epidemiológico, el estudio D-Impact, realizado en España, Italia y Francia, se detectó que la prevalencia global de la OPB para aquellos pacientes que consultaban voluntariamente por STUI fue del 66 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes países (Francia, 65 %; Italia, 63,9 %; y España, 69,1 %) ⁽¹¹⁾. Cuando se les preguntaba directamente a los pacientes, la nocturia estaba presente en el 71 % y el flujo débil en el 62 % ⁽¹¹⁾.

Los STUI más molestos (los de llenado) pueden aparecer hasta en un 30% de los hombres mayores de 65 años. Es el grupo de edad que potencialmente requiere más tratamiento ⁽¹²⁾.

Hay diversas hipótesis que explican la aparición de los STUI de llenado en la OPB.

Parece ser que la hipertrofia de la pared vesical secundaria al sobreesfuerzo derivado de la obstrucción lleva asociada una

denervación progresiva y una inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga ⁽⁶⁾. Se producen una serie de cambios a nivel de la sensibilidad de los receptores tanto muscarínicos como en los alfa-vesicales ^(10, 13).

Otros lo achacan a cambios generados por el envejecimiento y consideran que son cambios inherentes fundamentalmente a la edad, por lo que se puede deducir que los síntomas de llenado no aparecen por el efecto obstructivo prostático *per se*, sino que aparecen por el efecto irritativo que ejerce la OPB sobre el trigono y la base de la vejiga ^(10, 13).

La aparición de los STUI de vaciado y posmiccionales se explica por el efecto obstructivo que ejerce el aumento del tamaño prostático y el aumento del tono de la musculatura lisa sobre el tracto de salida ^(10, 13).

La OPB suele manifestarse con sintomatología mixta. La presencia de un solo tipo de síntomas nos hará dudar de que estos se deban a OPB ^(3, 13, 14). De hecho, los STUI masculinos con síntomas predominantes de llenado vesical y la VH masculina podrían representar un mismo problema ^(6, 12).

En la práctica clínica, en los pacientes diagnosticados de OPB adquiere especial relevancia conocer la influencia de los síntomas miccionales sobre su calidad de vida e identificar la repercusión que sobre estos pueda tener la presencia de otros parámetros, como las comorbilidades, la polimedicación, etc. ⁽¹³⁾.

2. Diagnóstico de la OPB

Para conocer la relación de los STUI con la OPB es necesario evaluarlos cuidadosamente, para obtener la mayor rentabilidad posible de cada una de las pruebas que podemos utilizar en su

diagnóstico ^(1-3, 6, 12-14). Las pruebas diagnósticas nos ayudarán en la evaluación del riesgo de progresión de la enfermedad, en la planificación del tratamiento y su seguimiento ^(1, 2, 6).

Las pruebas

Todas las guías de buena práctica clínica en OPB ⁽¹³⁾ coinciden en reconocer las siguientes pruebas como **obligatorias**:

- Anamnesis detallada.
- Examen físico completo, sobre todo abdomino-genital, que incluya la realización del tacto rectal (TR).
- Análisis de orina.

Difieren en la realización de otras exploraciones, porque sus recomendaciones no están dirigidas a Atención Primaria (AP), como se observa en la Tabla 3 ⁽¹³⁾.

En AP el resto de pruebas diagnósticas se pueden clasificar en función de la prioridad en su realización en diferentes categorías (Tabla 4) ^(13, 14):

- 1. Recomendadas:** cuando su uso se generaliza a todos los pacientes con STUI al existir suficiente evidencia del beneficio de su empleo.
- 2. Opcionales:** su elección dependerá de los resultados obtenidos en las pruebas iniciales recomendadas y del profesional que la solicita.
- 3. No recomendadas:** no existe suficiente evidencia de beneficio con su uso rutinario. Se utilizará únicamente en circunstancias especiales o en ensayos clínicos.

En el estudio diagnóstico de la OPB, no se recomiendan pruebas como eco transrectal, cistoscopia, citología, urodinámica, urografía, TC, RMN, etc., al ser todas ellas pruebas útiles en el diagnóstico de patologías generalmente distintas a la OPB ^(1, 3, 6, 12-14).

Tabla 3. Pruebas diagnósticas STUI/OPB y grados de recomendación según las distintas guías, documentos de consenso y recomendaciones ⁽¹³⁾

PRUEBA	CUA (1)	AUA (2)	EUA ⁽⁶⁾	NICE (12)	PAS HBP (13)	CD/ HBP (14)
HC, ExF y TR	OB	OB	OB	OB	OB	OB
Urianálisis	OB	OB	OB	OB	OB	OB
IPSS	R	OB	R	R	R	R
PSA	R	R	R*	R*	R	R
Creatinina	OP	OP	R	OP	R	R
Uroflujometría	OP	OP	R	NR	OP	OP
VPM	OP	OP	R	NR	R	R
Ecografía abdominal	NR	OP	OP	NR	R	R
Diario miccional	R	OP	R	R	OP	OP
Valoración de la función sexual	OP	OP	R	-	OP	OP

Modificada y adaptada de cita 13.

CUA: Canadian Urological Association.

AUA: American Urological Association.

EUA: European Urological Association.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

PAS/ HBP: Pautas de actuación y seguimiento en Hiperplasia Benigna Prostática.

CD/HBP: criterios de derivación en Hiperplasia Benigna Prostática.

HC, ExF y TR: historia clínica, examen físico y tacto rectal.

IPSS: Índice Internacional de la Sintomatología Prostática.

PSA: antígeno protático específico.

VPM: volumen posmiccional.

OB: obligatoria.

R: recomendada.

R*: recomendada con información al paciente sobre posible detección de cáncer prostático en caso de valores elevados.

OP: opcional.

NR: no recomendada.

Desde la AP se puede diagnosticar la OPB no complicada sin necesidad de utilizar inicialmente en su diagnóstico pruebas que no sean accesibles a la actividad de la AP ^(11, 13, 14). Utili-

Tabla 4. Clasificación de pruebas diagnósticas OPB ^(13, 14)

Obligatorias	Recomendadas	Opcionales	No recomendadas
Historia clínica	IPSS	Flujometría	Citología
Examen físico	PSA	Diario miccional	Cistoscopia
Tacto rectal	Función renal	Función sexual (SHIM- IIFE)	Eco transrectal
Urianálisis	Residuo posmiccional	—	Urografía endovenosa
—	Eco-abdominal (en varones con STUI moderado-graves)	—	TAC
—	—	—	RMN transrectal

zando las pruebas obligatorias y recomendadas, se obtiene un valor predictivo positivo cercano al 80 % ⁽¹¹⁾.

La utilización de las pruebas opcionales dependerá de la accesibilidad a estas y de los resultados que se obtengan en las pruebas obligatorias y recomendadas ^(13, 14).

El diagnóstico y tratamiento temprano de la OPB ha demostrado tener un impacto positivo en los varones con riesgo de progresión, reduciendo el empeoramiento de los síntomas y de la calidad de vida y disminuyendo la incidencia de complicaciones (disfunción vesical irreversible, insuficiencia renal, infecciones recurrentes, retención aguda de orina [RAO], litiasis, hematuria) y la necesidad de cirugía por el empeoramiento clínico de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

Tubaro et al ⁽¹⁵⁾ recientemente han desarrollado una herramienta de cribado para detectar STUI/OPB en varones mayores de 50 años y facilitar el manejo de los STUI/OPB. Estos autores han validado un cuestionario de 3 ítems puntuados de 0 a 5 con el fin de distinguir entre aquellos pacientes con STUI por OPB de

aquellos otros con STUI debidos a otras causas; permitiendo al médico de familia realizar un diagnóstico precoz y sencillo de STUI/OPB con un adecuado valor predictivo positivo, minimizando el riesgo de progresión de la enfermedad al optimizar los resultados del tratamiento.

Cuando el cuestionario se complementa con la medida del PSA, una puntuación de más de tres puntos y un PSA >2 ng/mL ha demostrado un Valor Predictivo Positivo (VPP) superior al 88 % ⁽¹⁵⁾.

El contenido del cuestionario se encuentra recogido en la Figura 1.

Figura 1. Cuestionario rápido de cribado para OPB (Tubaro et al) ⁽¹⁵⁾

Preguntas	Nunca	Rara vez	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Siempre o casi siempre
1. ¿Le ha costado empezar a orinar cuando llevaba un rato aguantándose?	0	1	2	3	4	5
2. ¿Le ha costado empezar a orinar por la noche?	0	1	2	3	4	5
3. El chorro de orina ha sido más débil por la noche?	0	1	2	3	4	5

a) Suma las puntuaciones de las preguntas 1, 2 y 3.

b) Si el resultado es > 3, posible STUI/HPB

La farmacia comunitaria puede ser un lugar muy adecuado para la utilización de este cuestionario de cribado, como detección de la OPB en los pacientes varones que presenten STUI ⁽¹⁶⁾.

Es importante que desde la farmacia comunitaria y las consultas de AP se conozcan las características de estos STUI y sus repercusiones, así como los distintos valores y parámetros diagnósticos que pueden indicar un mayor o menor riesgo de progresión ⁽¹⁶⁾.

2.1. Pruebas diagnósticas obligatorias y recomendadas en pacientes con STUI /OPB

2.1.a Anamnesis general y de los STUI

(Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

La historia clínica tiene una gran importancia en la evaluación de la OPB ^(13, 14), puesto que nos permite descartar otras posibles causas de STUI.

En la historia clínica se debe recoger el motivo de la consulta, antecedentes patológicos médicos y quirúrgicos, así como la evolución de la enfermedad actual. Se debe investigar sobre la toma de fármacos que puedan favorecer la presencia de STUI como diuréticos, antimuscarínicos (AM), calcioantagonistas, ansiolíticos, simpaticomiméticos, antihistamínicos, antidepresivos, sedantes/benzodiacepinas u opiáceos ^(1, 6, 13, 14).

Se debe evaluar la presencia de enfermedades sistémicas que produzcan síntomas urinarios como la diabetes *mellitus* (poliuria), insuficiencia cardíaca (nocturia) o la presencia de enfermedades neurológicas que aumenten la sospecha de la presencia de una vejiga neurógena (enfermedad de Parkinson, esclerosis

múltiple, accidente cerebrovascular, lesiones medulares, patología de discos intervertebrales lumbosacros) o de una poliuria nocturna ^(6, 13).

Además, es preciso valorar hábitos higiénicos-dietéticos o estilos de vida que puedan favorecer la presencia de STUI (consumo excesivo de líquidos, de cafeína, alcohol o tabaco), por la frecuente asociación con otros trastornos urológicos.

En la valoración inicial de todo paciente con STUI se debe preguntar sobre la presencia de disfunciones sexuales, como la disfunción eréctil (DE) y otras alteraciones de la esfera sexual ^(1, 6, 13, 14). Asimismo, se debe descartar la presencia de alteraciones de la función vesical (hiperactividad, hipoactividad, incontinencia de orina) ^(13, 14).

Se preguntará sobre antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) ^(13, 14).

Tras la anamnesis, se remitirá a la consulta especializada en Urología a aquellos pacientes que presenten algunas características que requieran ampliar el estudio diagnóstico (Tabla 5) ^(13, 14).

Tabla 5. Motivos de derivación tras anamnesis

Edad inferior a 50 años
Antecedentes de cirugía pélvica
Enfermedades de transmisión sexual que hayan afectado a la uretra
Instrumentación uretral previa, con antecedentes o posibilidad de estenosis
Traumatismos uretrales
Diabetes <i>mellitus</i> mal controlada con neuropatía y afectación vesical
Enfermedades neurológicas: (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente vásculo-cerebral, lesiones medulares, etc.).

2.1.b Evaluación de la intensidad y afectación de calidad de vida de los STUI (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

La evaluación de los síntomas son útiles para cuantificar los STUI y para identificar qué tipo de síntomas predominan ⁽⁶⁾.

Para la valoración de la intensidad de los STUI, se recomienda la utilización del **Cuestionario IPSS** (*International Prostate Symptoms Score*) ^(6, 17, 18) (Figura 2).

Se trata de un cuestionario universalmente utilizado, desarrollado, aprobado y validado en Estados Unidos en el año 1992. Inicialmente se le denominó *The American Urological Association Symptom Index* ⁽¹⁷⁾. Está validado y traducido al castellano ⁽¹⁸⁾.

El cuestionario debe ser cumplimentado por el paciente. No es un test diagnóstico de OPB, pero tiene una gran importancia en la valoración diagnóstica inicial, en el tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con STUI/OPB.

Los **objetivos del IPSS** son:

1. Cuantificar y objetivar los síntomas subjetivos del paciente.
2. Puntuar la afectación en la calidad de vida.
3. Monitorizar la progresión de la enfermedad.
4. Valorar la respuesta al tratamiento.

El IPSS consta de 7 preguntas con 5 opciones de respuesta, que valoran los diferentes tipos de STUI: de llenado (*preguntas 2, 4, 7*) de vaciado (*preguntas 3, 5, 6*) y posmiccionales (*pregunta 1*): además se adiciona una pregunta 8 sobre la calidad de vida relacionada con los STUI.

Con base en las respuestas, la intensidad de los síntomas se clasifican en:

- Leves: 0-7 puntos.
- Moderados: 8-19 puntos.
- Graves: 20-35 puntos.

Los hombres con síntomas de moderados a graves IPSS > 8 presentan un riesgo tres veces mayor de retención aguda de orina (RAO) ⁽¹⁹⁾.

La progresión clínica de la OPB suele asociarse con un empeoramiento de los síntomas (aumento ≥ 4 puntos en el IPSS) ^(9, 13, 19).

En los varones en los que el IPSS nos muestre síntomas predominantes de llenado, podría estar indicada la utilización de cuestionarios más específicos orientados para la detección de la VH. En AP pueden ser adecuados cuestionarios de cribado validados al castellano, como el OAB-8 y el OAB-3 ⁽²⁰⁾.

Según los datos aportados en un reciente estudio epidemiológico realizado en España, el cuestionario IPSS para la evaluación de los síntomas al diagnóstico tan solo se utiliza en un 25 % de los casos, tanto en Urología como en AP. La utilización solo del criterio clínico parece infraestimar la gravedad de los síntomas. La proporción de pacientes que empeoraron sus síntomas durante el seguimiento, fue unas cuatro veces mayor cuando no se empleaba el cuestionario IPSS ⁽²¹⁾.

Figura 2. I-PSS, versión española ⁽¹⁸⁾

PREGUNTAS	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las 2 horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

Puntuación IPSS total

Calidad de vida	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Total
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0	1	2	3	4	5	6

2.1.c Exploración física general y abdomino-pélvico-genital, con tacto rectal (TR) (Nivel de evidencia: bajo, muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

La exploración del paciente con STUI debe ser lo más completa posible, especialmente enfocada a identificar signos de patología nefrourológica. Por ello, además de una exploración general, se debe explorar toda el área abdomino-pélvico-genital para descartar: patología renal o ureteral, presencia de globo vesical o masas pélvicas, patologías testiculares o del epidídimo (epididimitis, hidrocele, varicocele y masas induradas), valoración del meato uretral para descubrir posibles obstrucciones al flujo (estenosis, hipospadias) o la presencia de supuraciones del glande, fimosis y la presencia de cáncer de pene ^(3, 6, 13, 14) (nivel de evidencia muy bajo; índice de la fuerza: fuerte).

En la valoración inicial de todos los varones con STUI debe realizarse un TR (nivel de evidencia bajo; índice de la fuerza: fuerte⁽⁶⁾). Mediante el TR se valorará la mucosa rectal (masas rectales o anales, fisuras, hemorroides), el tono del esfínter anal, la sensibilidad a la palpación de la próstata (dolorosa en prostatitis y no dolorosa en la OPB), tamaño (agrandado en OPB), la consistencia (pétreo en el carcinoma, blanda en la OPB), los límites (irregular en carcinoma, bien delimitada en OPB) y la movilidad (móvil en OPB, adherida en carcinoma) ⁽²²⁾. Cualquier hallazgo sospechoso en la exploración del TR debe remitirse a Urología para descartar la presencia de un cáncer de próstata ^(3, 13, 14).

Al realizar el tacto y en varones con sospecha de neuropatía/vejiga neurógena, podemos comprobar la integridad neurológica de la metámera S2-4, mediante la valoración del reflejo bulbo-cavernoso (al pellizcar el glande, se contrae el esfínter anal). Este reflejo estará alterado en pacientes con neuropatía sobre todo diabética, que puede generar atonía vesical ^(13, 14).

La próstata normal tiene un tamaño de unos 15-20 cc. Paulatinamente con la edad, y a partir de los 30 años, se presenta un crecimiento histológico progresivo ^(13, 14). Existe relación entre el tamaño de la próstata > 40 cc y la aparición de un aumento del riesgo de complicaciones como RAO y necesidad de tratamiento quirúrgico ^(6, 19).

El TR sobrestima el volumen en las próstatas pequeñas y subestima el volumen en próstatas grandes. Aunque sí que tiene capacidad para discriminar entre próstatas < o > de 50 cc ^(6, 13, 14).

2.1.d Urinoanálisis (tira reactiva o sedimento) (nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

El objetivo del examen de orina en pacientes con STUI es la realización del diagnóstico diferencial con otras patologías del tracto urinario y para descartar complicaciones ^(1-3, 12-14). Es útil para detectar la presencia de nitritos, glucosuria, leucocituria, hematuria y proteinuria ^(3, 6, 12-14). Se realiza mediante una tira reactiva de orina. Es una prueba sencilla, muy sensible, pero poco específica (frecuentes falsos positivos). La presencia de hematuria debe confirmarse mediante sistemático de orina, sedimento y anormales ^(13, 14).

Algunos autores, cuestionan el valor de la tira de orina para el diagnóstico de la ITU en los hombres con STUI que no presentan disuria y polaquiuria aguda ⁽⁶⁾.

En un paciente con OPB, la hematuria suele ser consecuencia de la congestión glandular o de la presencia de otras patologías asociadas, como enfermedad neoplásica o litiasis ^(1, 2, 6, 13, 14). Por este motivo, la presencia de hematuria será indicación de solicitar otras pruebas, sobre todo para descartar un carcinoma vesical ^(1, 6).

La leucocituria puede ser indicativa de infección, por lo que se deberá realizar un urocultivo. Si resultara negativo, solicitaremos una citología de orina para descartar tuberculosis genitourinaria ^(3, 13, 14).

2.1.e Función renal (nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

La función renal puede estar alterada en el 11 % de los pacientes con OPB ^(6, 13). Menos del 1 % de los varones con STUI cuyo origen no es neurológico presentan insuficiencia renal (IR) ⁽¹⁷⁾. Su presencia obliga a estudios de imagen de IR por OPB (creatinina > 1,5 mg/dl). Es una de las causas de indicación de derivación a Urología y tratamiento quirúrgico ^(13, 14).

En los hombres con STUI de predominio de vaciado, la presencia asociada de diabetes *mellitus* o hipertensión fueron las causas más probables de la elevación de creatinina. Los pacientes con IR tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones posoperatorias ⁽⁶⁾.

No existe un consenso generalizado sobre la necesidad de determinar la función renal en los pacientes con STUI ^(1-3, 6, 12-14), considerándose en alguna de las recomendaciones como una prueba opcional ^(1, 2, 12).

Este comité científico aconseja en los pacientes con STUI el estudio de la función renal mediante la determinación de la creatinina sérica, si se sospecha un proceso obstructivo que genere IR, con base en la anamnesis y el examen físico, ante la presencia de hidronefrosis y ante la posibilidad de un tratamiento quirúrgico ^(6, 13, 14). En la actualidad se consideran más indicativos de fallo renal los valores de filtrado glomerular ^(6, 12-14).

2.1.f Antígeno prostático específico (PSA) (Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽⁶⁾

La determinación de PSA en los varones con STUI tiene gran utilidad en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Debe realizarse en la valoración inicial de todos los varones con STUI, pues es un marcador de riesgo de progresión y de complicaciones por la OPB ⁽¹⁴⁾. El PSA sérico es un método aceptable para estimar el grado de agrandamiento de la próstata ⁽²²⁾. Valores de PSA > 1,4 ng/ml triplican el riesgo de RAO ⁽²³⁾. Además, durante el diagnóstico y seguimiento se podría determinar en aquellos varones en los que pueda variar su evolución con el posible diagnóstico de un cáncer de próstata ^(1, 6, 12). El paciente debe ser informado de la solicitud de esta prueba.

El PSA es un marcador específico de tejido prostático, no de cáncer. Tiene una baja especificidad, ya que se encuentra elevado en pacientes que presentan otras patologías prostáticas ⁽¹³⁾, como la OPB y la prostatitis y puede ser normal en pacientes con carcinoma prostático. Existe relación significativa entre el PSA y el volumen prostático ⁽⁶⁾, remarcando la importancia de este parámetro como eficaz marcador de crecimiento prostático ^(1,6). El PSA sérico es un predictor más fuerte del crecimiento de la próstata que el volumen de la próstata ⁽⁶⁾. El valor predictivo positivo (PPV) del PSA para la detección de OPB obstructiva es del 68 % ⁽⁶⁾.

Como umbrales de valores de PSA para detectar volúmenes prostáticos superiores a 30 cc en relación con la edad se proponen estos valores ^(6, 24):

- **PSA** ≥1,4 ng/ml en hombres con edades comprendidas entre los 50-59 años.
- **PSA** ≥1,5 ng/ml en hombres con edades comprendidas entre los 60-69 años.

- **PSA** ≥1,7 ng/ml en hombres con edades de 70 o más años.

Como umbrales de valores de PSA para detectar volúmenes prostáticos superiores a 40 cc en relación con la edad se proponen estos valores ^(6, 24):

- PSA > 1,6 ng/ml, en hombres con edades comprendidas entre los 50-59 años.
- PSA > 2,0 ng/ml, en varones con edades comprendidas entre los 60-69 años.
- PSA > 2,3 ng/ml, para hombres con edades de 70 o más años.

No existe un umbral de PSA que descarte con seguridad la presencia de un cáncer de próstata. Las cifras de PSA consideradas de normalidad, según consenso, varían con la edad. A partir de los 60 años de edad se consideran valores de normalidad un PSA < 4 ng/ml ⁽¹³⁾, aunque hasta un 25 % de los hombres que se diagnostican de cáncer de próstata pueden tener valores de PSA < 4 ng/ml ^(13, 14). Igualmente, un nivel más alto de PSA no confirma la presencia de cáncer ^(13, 14):

- Un tercio de los varones con cifras de PSA entre 4 y 10 ng/ml tienen resultados positivos en la biopsia para cáncer de próstata.
- Más del 25 % de los varones con OPB presentan cifras de PSA > 4 ng/ml por el volumen glandular aumentado.
- Los varones de edad avanzada presentan cifras de PSA ligeramente más altas que los hombres más jóvenes ⁽²⁵⁾.

La actuación clínica frente a los niveles de PSA va a depender del valor detectado en la valoración inicial ^(13, 14) (Figura 3).

Antes de tomar una decisión, cualquier valor > 4 ng/ml debe confirmarse en 4-6 semanas para descartar otras causas de

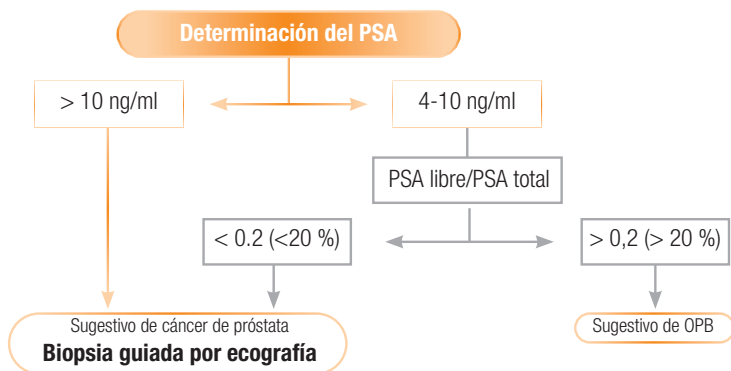
elevación transitoria de PSA (infecciones genitourinarias, retención urinaria, instrumentalización urológica, masaje prostático vigoroso) ^(13, 14).

- Valor de PSA > 10 ng/ml confirmado: obliga a la remisión a Urología para la realización de una biopsia guiada por ecografía ^(13, 14).
- Valor PSA entre 4 y 10 ng/ml confirmado: se aconseja recurrir a otras determinaciones que aumenten la sensibilidad del PSA para el diagnóstico de cáncer de próstata ^(13, 14).

Este comité científico recomienda la determinación de PSA libre y el cálculo del cociente PSA libre/PSA total. Un cociente < 20 % es sugestivo de cáncer de próstata y > 20 % de OPB. En el caso de PSA libre < 20 %, se recomienda la remisión a urología para valorar la realización de una biopsia ^(13, 14).

En el caso de seguimiento a largo plazo de pacientes con PSA en valores límites, otra variable a tener en cuenta será el valor que aporta la cinética del PSA (velocidad de su ascenso anual),

Figura 3. Actitud según valores de PSA (Adaptado de citas 13, 14)



de forma que cuando se incrementa en más de 1 ng/ml/año será un indicador más de riesgo para derivar el paciente a Urología para valorar la opción de una biopsia prostática.

El valor del PSA es de gran utilidad en varones con STUI/OPB, pues ayuda a predecir la evolución natural de la OPB ^(1, 6, 26). Se utiliza para evaluar el riesgo de cirugía relacionado con la OPB o desarrollo de RAO ⁽⁶⁾.

2.1.g Medición del RPM mediante ecografía abdominal (nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: débil a favor) ⁽⁶⁾

Un nivel basal elevado de volumen posmiccional se asocia con un mayor riesgo de deterioro de los síntomas ⁽⁶⁾. Los cambios del volumen posmiccional a lo largo del seguimiento permite la identificación de pacientes con riesgo de RAO ⁽⁶⁾. Por este motivo, este comité científico aconseja la determinación basal del residuo posmiccional (RPM) en los pacientes con mayor riesgo de progresión (síntomatología moderada a grave) ⁽¹⁴⁾.

Aunque puede valorarse mediante sondaje vesical, la ecografía es el método de elección para la medida semicuantitativa del RPM ⁽²⁷⁾. Se consideran poco significativos los residuos inferiores a 50 ml, y potencialmente patológicos los superiores. Por encima de 100 ml se aconseja al paciente una segunda micción y volver a realizar la exploración ⁽²⁸⁾. La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica que facilita la evaluación de la forma de la próstata y del volumen prostático con más precisión que otras exploraciones y nos permite objetivar las repercusiones y anomalías que se generan sobre el tracto urinario inducidas por la OPB ^(28, 29).

La ecografía clínica urológica es una herramienta que complementa la anamnesis y la exploración física, en los pacientes con STUI/OPB, lo que facilita la toma de decisiones en cualquier entorno de atención médica. Esta técnica, con una sistemática de estudio definida, aporta información sobre hallazgos patológicos o complicaciones a cualquier nivel del tracto urinario, como calcificaciones, divertículos, quistes o masas renales, un globo vesical o un RPM elevado, entre otros.

Por este motivo, además de para medir el RPM, este comité recomienda la realización de ecografía abdominal en pacientes con STUI / OPB en los que se sospeche la presencia de complicaciones (Tabla 6) ^(13, 14).

Además, es una exploración que sirve para determinar con mayor exactitud que el TR el volumen prostático en paciente con STUI / OPB. Por este motivo este comité científico aconseja su utilización con este fin en pacientes en los que el volumen prostático tenga unas implicaciones terapéuticas (STUI moderados a graves) ⁽¹⁴⁾.

Tabla 6. Indicaciones de ecografía abdominal ^(13, 14)

Sospecha de residuo posmiccional patológico
Sospecha de uropatía obstructiva
Sospecha de patología neuropática
Sintomatología grave
Macrohematuria o microhematuria
Globo vesical
Antecedentes de urolitiasis

2.2. Pruebas diagnósticas opcionales en pacientes con STUI / OPB

2.2. a. **Flujometría** (*nivel de evidencia: moderado. Grado de la recomendación: débil a favor*) ⁽⁶⁾

Es una prueba urodinámica no invasiva utilizada para evaluar el funcionamiento del tracto urinario inferior mediante la cuantificación del flujo urinario máximo (Qmax). Para su medición se requiere un volumen miccional superior a 150 ml e inferior a 500 ml. La precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) sobre la obstrucción del tracto urinario inferior varía en función del valor del Qmax. Se consideran cifras normales valores ≥ 15 ml/seg de Qmax. Un valor de Qmax < 10 ml/seg es indicativo de obstrucción.

Valores comprendidos entre 15-10 ml/seg son sugestivos de obstrucción. Qmax < 12 ml/seg aumenta el riesgo de padecer una RAO por cuatro ⁽¹⁹⁾. No obstante, estos valores pueden ser normales en varones mayores de 70 años de edad. Esta prueba no distingue entre obstrucción orgánica producida por OPB y disfunción del detrusor ⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, está limitada como

prueba de diagnóstico, ya que no puede discriminar entre los distintos mecanismos subyacentes.

Además del Qmax, hay otros parámetros que mejoran la especificidad de la prueba, como los valores de tiempo de flujo, tiempo de vaciado y flujo medio, así como la morfología de la curva flujo-volumen, que es distinta para cada patología⁽¹³⁾. Es una prueba poco accesible a los médicos de AP, que aporta gran información sin ninguna yatrogenia⁽¹⁴⁾. Tiene utilidad en la correlación de los síntomas con los hallazgos objetivos de obstrucción, especialmente cuando hay discordancia y para el seguimiento de los resultados del tratamiento⁽⁶⁾. No obstante, la información que aporta se puede obtener de forma indirecta mediante la cuantificación del RPM⁽¹⁴⁾. La no accesibilidad desde AP a la flujometría no debe ser impedimento para su implicación en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con STUI / OPB⁽¹⁴⁾.

2.2.b Hábitos miccionales y de ingesta de líquidos: **diario miccional** *(nivel de evidencia: bajo. Grado de la recomendación: fuerte a favor)*⁽⁶⁾

Es una prueba opcional en la valoración de los STUI sugestivos de OPB^(1, 14). Útil sobre todo en pacientes con nocturia, en pacientes en los que predominen los STUI de llenado y en pacientes con pérdida involuntaria de orina^(6, 13). Si se estima oportuno, debe evaluarse mediante diario miccional (gráfico de frecuencia-volumen) (Figura 4).

Se monitorizan durante 3 a 7 días la ingesta de líquidos, número de micciones, etc. *(nivel de evidencia moderado. Índice de la fuerza: fuerte)*⁽⁶⁾.

2.2.c Valoración de la función eréctil^(1, 6, 13) *(nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: débil a favor)*

Diferentes estudios muestran que existe una fuerte asociación entre los STUI y la disfunción eréctil (DE)⁽³⁰⁾. En el estudio Multinational Survey of the Aging Male (MSAM 7), que utiliza el Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE), se comprobó una relación directa de la DE con la gravedad de los STUI, independientemente de la edad⁽³¹⁾.

En varones afectos de OPB que en la anamnesis refieran algún grado de DE, aconsejamos que esta sea evaluada con el cuestionario SHIM (Figura 5). Se trata de un cuestionario abreviado del IIFE⁽³²⁾. Consta de 5 preguntas en las que se valoran distintos aspectos de la erección, se puntúa cada respuesta de 0 a 5. Se considera alterada la erección si la puntuación es < 22.

DIARIO MICCIONAL. Fecha ____ / ____ / ____

[illegible]

Figura 5. Cuestionario SHIM

En los últimos 6 meses

1. ¿Cómo calificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?		Muy baja 1
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	Sin actividad sexual 0	Casi nunca / nunca 1
3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	No intentó el acto sexual 0	Casi nunca / nunca 1
4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	No intentó el acto sexual 1	Extremadamente difícil 2
5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	No intentó el acto sexual 0	Casi nunca / nunca 1

Baja 2	Moderada 3	Alta 4	Muy alta 5
Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad) 4	Casi siempre / siempre 5
Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad) 4	Casi siempre / siempre 5
Muy difícil 3	Difícil 4	Ligeramente difícil 5	No difícil 6
Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad) 4	Casi siempre / siempre 5

PUNTUACIÓN TOTAL:

Si su puntuación es menor o igual que 21, usted está mostrando signos de disfunción eréctil. Su médico puede mostrarle varias alternativas de tratamiento que pueden mejorar su situación.

Tras la valoración diagnóstica de los varones con STUI secundarios a OPB, derivaremos a urología, para ampliar su estudio, si presenta alguna de estas características recogidas en la Tabla 7 ⁽¹⁴⁾.

Tabla 7 ^(13, 14). Criterios de derivación desde AP a Urología tras el diagnóstico inicial

Sospecha de cáncer de próstata:
- TR patológico o PSA > 10 ng/ml
- PSA entre 4 y 10 ng/ml y cociente PSA libre / PSA total < 20 %
Diagnóstico incierto
Urolitiasis
Divertículos vesicales
Hematuria persistente
Signos de retención crónica de orina
Retención aguda de orina
Residuo miccional > 150 ml
Función renal alterada con sospecha de uropatía obstructiva, creatinina > 1,5 mg/dl o filtrado glomerular alterado secundario a la obstrucción

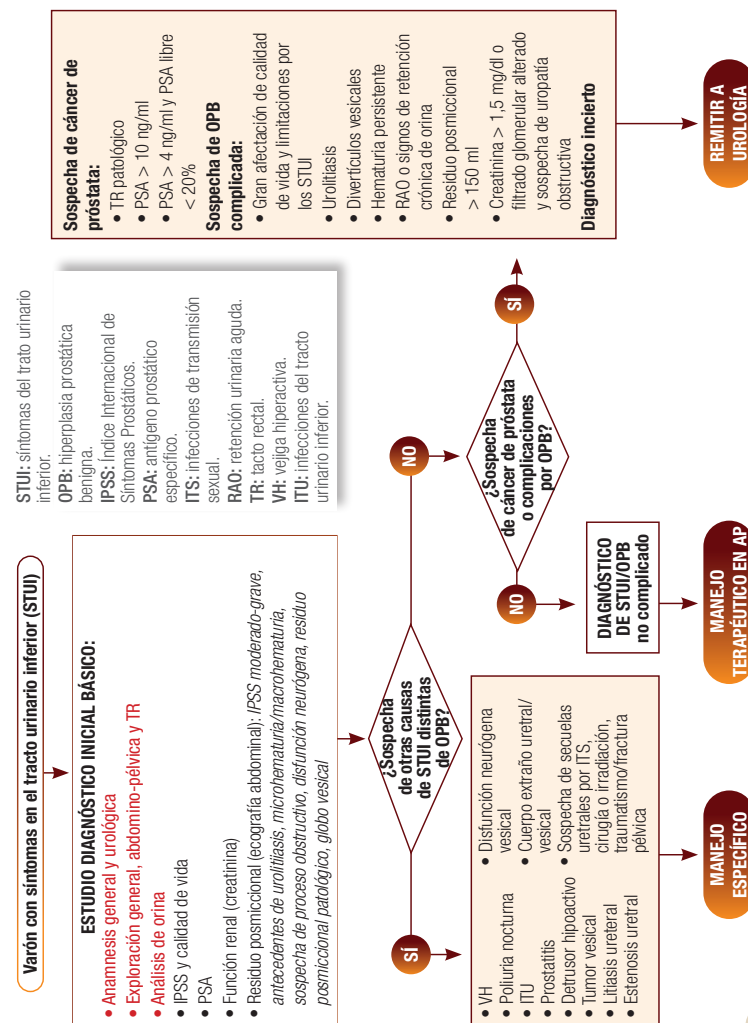
BIBLIOGRAFÍA

1. Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, et al. UPDATE – 2022 Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH). Can Urol Assoc J 2022 April 11; Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7906>.
2. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, Martin L, Parsons JK, Roehrborn CG, Stoffel JT, Welliver C, Wilt TJ. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART 1- Initial Work up and Medical Management. J Urol 2021; 206 (4): 806- 817.
3. Brenes Bermúdez FJ, Pérez León N, Pimienta Escribuela M, Dios Diz JM. Recomendaciones de buena práctica clínica en: Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria. SEMERGEN. 2007;33(10): 529-39.
4. Abrams P. New words for old: Lower urinary tract symptoms for "prostatism". BMJ.1994;308(6934): 929-30.
5. Abrams P, Chapple C, Khoury S, et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol. 2009; 181: 1779.
6. Gravas S (chair), Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. Actualization 2022. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts>.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report of standardisation Subcommittee of the International continence Society. NeuroUrol urodyn 2002;21(2):167-78.
8. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, et al. The overlap of storage, voiding and post-micturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. BJU Int. 2009;103 Suppl 3:12-23.
9. McVary K: BPH: Epidemiology and Comorbidities. Am J Manag Care. 2006;12(5 suppl):S122-S128.
10. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol 2008;54: 563-9.
11. Carballido J, Fourcade R, Pagliarulo A, Brenes F, Boye A, Sessa A, et al. Can benign prostatic hyperplasia be identified in the primary care setting using only simple tests? Results of the Diagnosis Improvement in Primary Care Trial. Int J Clin Pract. 2011 Sep; 65(9) :989-96.
12. NICE Guidelines. Lower urinary tract symptoms in men. Review 2015. [Publicación en línea]. National Institute for Health and Care Excellence; 2013 septiembre. [acceso 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/urological-conditions/lower-urinary-tract-symptoms>.
13. Brenes FJ, Carballido J, Cozar JM, Fernández-Pro A, Hernández C, Miñana B, et al. Pautas de actuación y seguimiento en: Hiperplasia Prostática Benigna. Madrid: ffOMC, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2017.
14. Brenes FJ, Brotons F, Cozar JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Martínez-Berganza ML, Miñana B, Molero JM. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para Atención Primaria. 4ª ed. Madrid: JM Maguire S.L.; 2019.
15. Tubaro A, Niero M, Adalig B, Lulic Z, Plastino J, Kimbrough C, Manyak MJ. Evaluation of a 3-item screening tool to identify men with benign prostatic enlargement/obstruction in a primary care cohort. Minerva Urology and Nephrology. 2022; 74(1): 85-92.
16. Brenes FJ, Gómez JC. Manejo compartido entre la farmacia comunitaria y la atención primaria del paciente con hiperplasia benigna de próstata (HBP). Ed. SEFAC-SEMERGEN. Madrid, actualización 2021.
17. Barry M, Foulter FJ, O'Leary MP, Brustewitz RC, Holtgrewe HL, Mebus WK, et al. Measurement Committee. The American Urological Association. Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1992;148:1459-557.

18. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R, Ten -language translation and harmonization of International Prostate Symptom score: developing a methodology for multinational clinical trials. Eur Urol. 1997; 31:129-40.
19. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasterida, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003;349(25):2387-2398.
20. Brenes FJ, Angulo JC, Ochayta D, Rejas J, Arumi D, Cañadas A, et al. Validación psicométrica de las escalas OAB-V8 y OAB-V3 para la detección de pacientes con probable vejiga hiperactiva en la población española. Med Clin (Barc). 2014;143(12):521-529.
21. Molero JM, Miñana B, Palacios-Moreno JM, Téllez M, Lorite D, Agra A, et al. Real-world assessment and characteristics of men with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care and urology clinics in Spain. Int J Clin Pract. 2020;74(11):e13602.
22. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. Eur Urol 2004 Dec;46(6):753-9.
23. Emberton M, Cornel E, Bassi P, Fourcade R, Gómez M, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: A guide to the risk factors and options for medical management. Int J Clin Pract. 2008;62(7):1076-86.
24. Speakman M, Batista J, Berges R. Integrating risk profiles for disease progression in the treatment choice for patients with LUTS/BPH. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8(4): 369-74.
25. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993; 270: 860-64.
26. Levitt JM, Slawin KM. PSA and PSA derivatives as predictors of BPH progression. Curr Urol Rep. 2007;8:269-74.

27. Marks LS, Roehrborn CG, Wolford E, Wilson TH. The effect of Dutasterida on the peripheral and transition zones of the prostate and the value of the transition zone index in predicting treatment response. J. Urol. 2007; 177:1408-13.
28. García Navas R, Sanz Mayayo E, Arias Fúnez F, Rodríguez-Patrón E, Mayayo Dehesa T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertrofia benigna de próstata mediante ecografía. Arch. Esp. Urol. 2006;59(4): 353-360.
29. Bright E, Oelke M, Tubaro A, Abrams P. Ultrasound estimated bladder weight and measurement of bladder wall thickness — useful non invasive methods for assessing the lower urinary tract? J. Urol. 2010; 184: 1847-54.
30. López-Fando L, Allona A, Bueno C, Cordona L. Sintomatología del tracto urinario inferior y disfunción eréctil. Arch. Esp. Urol. 2010; 63 (8): 655-662.
31. Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol. 2003;44(6): 637-49.
32. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997; 49(6):822-30.

Algoritmo diagnóstico. Diagnóstico inicial en varón con STUI/OPB y criterios de derivación entre AP y Urología



Tratamiento farmacológico de los STUI/OPB

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS STUI/OPB

La OPB es una enfermedad progresiva ⁽¹⁾. A largo plazo, la mayoría de las OPB no tratadas van a progresar clínicamente con deterioro de los síntomas, empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la incidencia de complicaciones (disfunción vesical irreversible, insuficiencia renal, infecciones recurrentes, litiasis, hematuria, RAO) y la necesidad de cirugía por el empeoramiento clínico de la enfermedad. El sustrato histológico de esta progresión es el aumento del volumen prostático, del grado de obstrucción con deterioro de la velocidad del flujo urinario y del residuo posmiccional ^(2, 3).

Los objetivos del tratamiento de los varones con STUI/OPB son: mejorar los síntomas, la calidad de vida y la satisfacción del paciente, evitar la progresión clínica de la enfermedad y disminuir el riesgo de complicaciones o la necesidad de cirugía por la enfermedad ⁽⁴⁻⁶⁾.

Las decisiones terapéuticas y pautas de tratamiento deben estar basadas en la evidencia científica disponible, tener en cuenta la expectativa de vida, los potenciales efectos adversos de los tratamientos, la presencia de comorbilidades que pueden contraindicar alguna de las opciones terapéuticas y la decisión del propio paciente. Al disponer de diferentes alternativas eficaces, la decisión terapéutica debe ser compartida con el paciente, tras una correcta información sobre los posibles beneficios y riesgos de cada tratamiento.

Las opciones de manejo de los STUI/OPB disponibles en la actualidad son:

1. Espera vigilante con cambios activos del estilo de vida y supervisión clínica periódica.
2. Tratamiento farmacológico.
3. Tratamiento quirúrgico.

1. Espera vigilada con cambios en estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas

Los pacientes asintomáticos o con síntomas leves, con buena calidad de vida y sin un aumento del tamaño de la próstata, no son susceptibles de tratamiento farmacológico. Se recomienda realizar una vigilancia activa periódica (nivel de evidencia alto; grado de recomendación: fuerte a favor). El 85 % de estos varones permanecerá estable al año y aproximadamente un 65 % presentará un empeoramiento clínico progresivo a los 5 años ⁽⁴⁾. El aumento de la molestias de los síntomas y del volumen residual posmiccional son los más fuertes predictores del fracaso de la espera vigilada.

En este grupo de pacientes se puede prevenir o retrasar la aparición de los síntomas realizando cambios del estilo de vida y reforzando una serie de medidas higiénico-dietéticas ⁽⁷⁾. Factores como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes o la inactividad física, aumentan el riesgo de progresión/empeoramiento de los STUI/ OPB. En los pacientes asintomáticos o con síntomas leves o poco molestos, la implementación de una serie de medidas higiénico-dietéticas han demostrado ser efectivas reducir los síntomas y la progresión de los STUI ⁽⁸⁻¹⁰⁾ (Tabla 1) (nivel de evidencia alto; grado de recomendación: fuerte).

Tabla 1. Medidas higiénico-dietéticas y de modificación de estilos de vida en pacientes con STUI/OPB

Educación e informar al paciente	• Informar sobre el funcionamiento normal de la vía urinaria y las diferentes causas de STUI • Explicar la historia natural de la OPB y STUI, y los síntomas futuros esperados • Tranquilizar sobre la ausencia de relación OPB y cáncer de próstata detectable
Manejo de líquidos	• Asesorar sobre una ingesta adecuada de agua (1,5-2 l/día), evitando una ingesta excesiva • Restringir la ingesta de líquidos en momentos específicos (viajes largos, al salir en público) • Restricción de líquidos por la noche (al menos 2 horas antes de acostarse)
Cambios dietéticos	• Restringir o moderar consumos de alcohol y de las bebidas con cafeína • Restringir comidas picantes o ricas en grasas y potenciar dietas ricas en verduras • Evitar el estreñimiento
Estilos de vida	• Reducir peso en varones con sobrepeso/obesidad • Realizar ejercicio físico de forma regular • Corregir o controlar los trastornos de movilidad y funcionales
Medicación	• Revisión de la medicación y optimizar el tiempo de administración en los momentos de mayor inconveniente (viajes largos y cuando están en público) • Sustitución algunos fármacos (por ejemplo, diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos, calcioantagonistas)
Hábitos miccionales y entrenamiento vesical	• Extracción residuo uretral tras la micción, para evitar goteo posmiccional • Técnicas de reeducación vesical: regular el tiempo entre micciones diurnas (3 horas), con micciones programadas, aguantar la urgencia sensorial para aumentar la capacidad de la vejiga (hasta unos 400 ml) • Uso de técnicas de distracción y de relajación para controlar los síntomas irritativos • Asesorar en la técnica de "doble vaciado" vesical

Los consejos al paciente deben impartirse dentro del contexto de una actividad programada de educación e información sa-

nitaria. Se ha demostrado que las intervenciones educativas en pacientes con STUI mejoran los síntomas y la calidad de vida en hombres que recibieron tres sesiones de autocontrol, además de la atención estándar, frente a hombres que recibieron únicamente los cuidados estándar en visita anual⁽⁸⁾. Así, la autogestión como parte de la vigilancia expectante reduce los síntomas y la progresión⁽⁴⁾ (nivel de evidencia alto)⁽⁴⁾.

Se debe ofrecer a todos los varones con STUI leves y moderados la vigilancia expectante, así como consejos sobre el estilo de vida antes o junto con el tratamiento farmacológico (recomendación fuerte a favor)⁽⁴⁾.

Los pacientes asintomáticos con próstata aumentada de tamaño podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico, como lo demuestra un análisis *post hoc* del estudio REDUCE, que demostró un beneficio con Dutasteride frente al placebo en el riesgo de progresión clínica y la aparición de complicaciones en varones asintomáticos o levemente sintomáticos con una próstata agrandada (volumen > 40 ml e IPPS < 8)⁽¹¹⁾. Se precisan más estudios para confirmar este efecto clínico en este tipo de pacientes y un análisis de la eficiencia de la actuación.

2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con síntomas de intensidad moderada a grave que repercuten en la calidad de vida, en ausencia de complicaciones y sin una indicación absoluta de cirugía (nivel de evidencia alto. Grado de recomendación: fuerte a favor).

Existen diferentes fármacos autorizados para el tratamiento de los varones con STUI/OPB con eficacia comprobada tanto en

monoterapia como en combinación: bloqueantes de los receptores alfa 1-adrenérgicos (AB), inhibidores de la 5-alfa-reductasa (5-ARI), inhibidores de fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), antimuscarínicos (AM)⁽⁴⁻⁶⁾ (Tabla 2 y Tabla 3).

Tabla 2. Características de los tratamientos farmacológicos disponibles para tratar los STUI/OPB

Tratamiento	Rapidez de inicio	Mejoría LUTS (IPSS)
Espera vigilada sin tratamiento farmacológico	Meses	+
AB	Días	++
5-ARI	Meses	+
AB +5 ARI	Días	++
IPDE-5 (Tadalafilo)	Días	++
AB + AM	Días	++
AB + Agonistas beta3	Días	++

Fuente: elaboración propia

2.1 Agentes fitoterapéuticos

Cerca de 30 compuestos fitoterapéuticos han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de STUI/OPB. La *Serenoa repens* (extracto del fruto de la palma sierra americana) y *Pygeum africanum* (extracto de la corteza del ciruelo africano) han sido las más utilizadas⁽¹²⁾. También se han utilizado la ortiga blanca (*Urtica dioica*), los extractos de polen de centeno (*Secale cereale*), la hierba estrellada de Sudáfrica (*raíz de Hypoxis*

rooperi) o un extracto de semilla de calabaza (*Cucurbita pepo*)^(4, 5, 12). Hay preparaciones de una sola planta (monopreparaciones) y preparaciones que combinan dos o más plantas en una píldora (preparaciones de combinación). Los efectos *in vivo* de estos compuestos son inciertos, y los mecanismos precisos de los extractos de plantas siguen sin estar claros.

Aunque estos preparados están autorizados para el tratamiento de los STUI/OPB, sigue existiendo gran controversia sobre su eficacia clínica y un desconocimiento sobre su mecanismo

Tabla 3. Características de los tratamientos farmacológicos disponibles para tratar los STUI de llenado o vaciado causados por agrandamiento prostático (OPB)

Tratamiento	Rapidez de inicio del efecto	Mejoría STUI (≥ 4IPSS)
Espera vigilada sin tratamiento farmacológico	Meses	+
AB	2-4 sem	++
5-ARI	6-12 meses	++
AB +5 ARI		
Tadalafilo	2-4 sem	++
AB + AM	2-4 sem	++
Serenoa Repens	4-12 sem	+

Fuente: elaboración propia a partir de citas 4,5,6,110.

AB: Alfabloqueantes, 5-ARI: inhibidores de la 5-alfa-reductasa; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa; AM: antimuscarínicos; RAO: retención aguda de orina; DE: disfunción eréctil; EA: efectos adversos; +: efecto favorable comprobado; +/-: no modifica, comprobado; ?: efecto no comprobado.

de acción. Se trata de un grupo heterogéneo de preparados, con una gran variabilidad en la composición, presentaciones y concentraciones. Además, los efectos biológicos o clínicos de una marca no pueden ser extrapolables a otro extracto de la misma planta de otra marca⁽¹³⁾.

Revisiones sistemáticas de estudios conjuntos de distintos principios muestran una falta de consistencia y diseños cuestionables de la mayoría de los estudios (corta duración, escaso número de pacientes, variables clínicas no estandarizadas), y

Reducción de flujo urinario (Qmax)	Reducción del tamaño prostático	Aumento del volumen residual posmiccional	Evita la progresión: síntomas y/o complicaciones	Grado de recomendación
-	No	?	?	Fuerte a favor
++	No	-/+	Síntomas [+++]	Fuerte a favor
++	+ /++	-	Síntomas [+++] RAO y/o Cirugía [++]	Fuerte a favor con VP > 40 mL
++	+ /++	-/+		
-/+	No	-/+	?	Fuerte a favor con/sin DE
+	No	+	?	Fuerte a favor
+	No	?	?	Débil a favor (evitar EA)

dificultan la interpretación de su utilidad clínica a partir de los resultados ^(12, 14).

Sin embargo, estudios publicados con distintos principios por separado y mejores criterios de calidad metodológica han mostrado resultados que oscilan desde una eficacia moderada, similar a placebo, hasta una mejoría significativa en el control de los síntomas (nocturia) y medidas del flujo urinario, frente al placebo, similares a tamsulosina ⁽¹³⁻¹⁶⁾. En ningún estudio los agentes fitoterapéuticos han demostrado reducir significativamente el tamaño de próstata, la obstrucción del tracto urinario inferior o modificar la progresión de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

En relación con *Serenoa repens*, una revisión sistemática actualizada en 2012 en la que se evaluó el efecto de la *Serenoa repens* en el tratamiento de los STUI/ OPB, los resultados de los estudios realizados entre 4 y 72 semanas mostraron que *Serenoa* no fue superior a placebo para el tratamiento de los STUI/ OPB, en la comparación de la mejoría de la puntuación del IPSS, nocturia, comparación del flujo urinario máximo o en reducción del tamaño de la próstata ⁽¹³⁾. Los eventos adversos de los extractos de *Serenoa repens* fueron pocos y leves, y las incidencias no fueron estadísticamente significativas frente a placebo. El análisis agrupado de ensayos con el extracto hexánico lipidoesterólico (HESr, Permixon®) a corto plazo mostró una reducción de la nocturia. Posteriormente se han publicado dos metaanálisis sobre la eficacia del extracto hexánico de *Serenoa repens* (HESr). En uno de ellos, HESr disminuyó los episodios de nocturia y Qmax en comparación al placebo y tuvo una eficacia en el alivio de STUI/OPB similar a la tamsulosina y la finasterida a corto plazo, con un perfil de seguridad favorable con un impacto muy limitado en la función sexual ⁽¹⁸⁾. En el segundo, con ECA y estudios observacionales disponibles hasta marzo de 2017, los extractos de HESr, en una dosis de 320 mg

diarios, redujeron la nocturia y mejoró el Qmax en comparación con el placebo y tuvo una eficacia similar a la tamsulosina y al 5-ARI a corto plazo para aliviar los STUI, con un perfil de seguridad favorable, sin afectar negativamente la función sexual. Además, el HESr (Permixon®) parecía ser una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para el tratamiento médico a largo plazo de STUI / BPH ⁽¹⁹⁾.

En una revisión de 18 estudios que incluyeron un total de 1.562 pacientes con STUI/OPB tratados con diferentes extractos estandarizados de *Pygeum africanum* frente a placebo y otros tratamientos, se concluyó cierta utilidad de los extractos en cuanto a la mejoría de los síntomas y de algunas variables urodinámicas frente a placebo. No obstante, estas conclusiones no pueden ser extrapoladas a la población por las limitaciones de los estudios (tamaño pequeño, dosis y preparaciones diferentes, y raramente informaron resultados de eficacia usando medidas validadas estandarizadas) ⁽¹⁵⁾. Estas revisiones no se han actualizado en más de 15 años, y su calidad de la evidencia es limitada debido al pequeño tamaño de las muestras, los seguimientos cortos, el uso de dosis y preparaciones variadas y la falta de uso de los resultados de los pacientes que utilizan medidas estandarizadas.

Los efectos adversos de la fitoterapia son generalmente leves, comparables a placebo. Los más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales ⁽¹³⁾.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha desarrollado el Comité de Medicamentos a Base de Hierbas (HMPC) que contiene la opinión científica sobre seguridad y eficacia de los agentes fitoterapéuticos. De este modo, el HMPC evalúa la información disponible, incluidos datos clínicos y no clínicos, al mismo tiempo que documenta el uso prolongado y experiencia en la UE. Las monografías de la Unión Europea se dividen en

dos secciones: a) uso bien establecido (autorización de comercialización): cuando un principio activo de un medicamento se ha utilizado durante más de diez años y su eficacia y seguridad han sido bien establecidas (incluyendo una revisión de la literatura relevante); y b) uso tradicional para medicamentos a base de plantas que no cumplen los requisitos para una autorización de comercialización, pero hay suficientes datos de seguridad y eficacia plausible sobre su uso y experiencia.

El HPMC invita periódicamente a todas las partes interesadas a presentar cualquier dato científico que el Comité deba considerar durante su revisión periódica de las monografías. La Tabla 1 enumera las monografías de la UE disponibles.

La HPMC únicamente clasifica como uso bien establecido a *Serenoa repens* para el tratamiento sintomático de la OPB.

La EUA nos resume la evidencia en que los extractos de *Serenoa repens* mejoran el Qmax y la nocturia [0.64 (95 % CI: 0.98 a 0.31)] en comparación con placebo con un nivel de evidencia 2 y presentan un muy limitado impacto negativo en la función sexual.

No recomienda su uso, con un grado de recomendación débil, en hombres con STUI que quieran evitar potenciales efectos adversos en la función sexual. Asimismo, recomienda informar al paciente que la magnitud de la eficacia puede ser modesta ⁽⁴⁾.

2.2 Bloqueantes de los receptores alfa-1-adrenérgicos (AB)

Son fármacos que actúan sobre el componente dinámico de la obstrucción al flujo de salida de la orina en OPB. Existen diferentes subtipos de receptores alfa-1 (A, B, D) que se distribuyen desigualmente en el organismo. Los receptores alfa-1A predominan en la próstata (98 %). En la vejiga predomina subti-

po alfa-1D. Los receptores alfa-1A se expresan en el cuello vesical, trigono y en el estroma y uretra prostática (solo contiene receptores alfa-1A), aumentando la resistencia de la salida de la vejiga. Los receptores alfa-1 se expresan de forma deficiente y desempeñan un papel funcional limitado en el detrusor vesical. Además, alfa-1A se expresan también en el hígado, el corazón, el cerebelo y el córtex cerebral. El subtipo alfa-1B es más frecuente a nivel del músculo liso vascular, corazón, bazo, riñón y tejido pulmonar. Los alfa-1A, alfa-1B y alfa-1D participan en la dilatación de los vasos sanguíneos ⁽²⁰⁾.

Por lo tanto, los receptores alfa-1A tienen un papel importante en la contracción del cuello vesical, la uretra y la próstata. Su bloqueo reduce el tono de la musculatura lisa del cuello vesical y en menor medida de la próstata, y disminuyen la resistencia de la uretra prostática a la salida de la orina, sin afectar al músculo detrusor de la pared vesical ⁽²¹⁾.

Los AB disponibles actualmente son: clorhidrato de alfuzosina (alfuzosina), mesilato de doxazosina (doxazosina), silodosina, clorhidrato de tamsulosina (tamsulosina), clorhidrato de terazosina (terazosina) y naftopidil (no comercializado en España). Muestran diferente afinidad por los receptoras alfa-1-terazosina; doxazosina y alfuzosina son menos selectivos al actuar sobre los receptores alfa-1A, 1B, y 1D. Naftopidil presenta afinidad tres veces mayor para alfa-1A que para el subtipo alfa-1D. Tamsulosina con una selectividad predominante sobre los receptores alfa-1A y 1D y silodosina, antagonista muy potente y selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1A, son considerados los más uroselectivos ⁽²¹⁾.

Son fármacos de primera línea en el tratamiento de STUI/OPB al mejorar los STUI de forma significativa y precoz (desde la 1.ª semana). Reducen 3-7 puntos del IPSS (30-50 % frente al 10-20% del placebo), 1-1,5 puntos del cuestionario de calidad de vida y

aumentan 1,4-3,2 ml/seg el flujo urinario máximo (20-25% frente al 10-15 % del placebo) con disminución del volumen residual posmiccional ⁽²¹⁻²⁶⁾. La eficacia máxima se alcanza entre el primer y tercer mes, pero una mejoría significativa de los síntomas frente a placebo puede ocurrir en cuestión de horas o días. La mejoría porcentual del IPPS es similar con independencia de la gravedad. En general, la eficacia no depende del tamaño de la próstata y es similar en todos los grupos de edad. Silodosina ha demostrado ser efectiva y segura para mejorar la nocturia, reduciendo significativamente los episodios ⁽²⁷⁾. Esta mejoría específica sobre la nocturia no se ha demostrado hasta el momento con la tamsulosina ⁽²⁸⁾. El naftopidil parece tener efectos similares en las puntuaciones de los STUI y la Cdv en comparación con la tamsulosina y la silodosina ⁽²⁹⁾. Frente a los 5-ARI, la efectividad clínica a largo plazo es mayor ante volúmenes prostáticos < 40 ml en todos los grupos de edad ^(4, 6, 17). Su eficacia clínica se mantiene a largo plazo (4-5 años), evitando la progresión clínica ⁽³⁰⁻³²⁾. No modifican las cifras de PSA, ni el volumen prostático y tampoco reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) o la necesidad de cirugía a largo plazo ⁽³⁰⁻³²⁾.

La eficacia clínica global de todos los AB es muy similar ⁽³³⁾. La mayor o menor uroselectividad y sus perfiles farmacocinéticos determinan algunas diferencias en términos de tolerabilidad y perfil de seguridad. Aunque en general son bien tolerados, en pacientes añosos, solo un tercio continúan con el tratamiento al año del inicio, con tasas ligeramente mayores para los más uroselectivos ^(17, 22, 33-35). La clasificación LUTS-FORTA (*Fit for The Aged*) tiene como objetivo la revisión sistemática y clasificación de los fármacos en apropiados e inapropiados para el tratamiento de los LUTS, en pacientes de edad avanzada, en función de la eficacia, seguridad y tolerabilidad (Tabla 3), y establece para tamsulosina y silodosina la clasificación C (cuidado)

Tabla 4. Clasificación de seguridad y eficacia del tratamiento de LUTS según la FORTA

Fármacos	A (Absolutamente indispensable)	B (Beneficioso)	C (Usar con cautela)	D (Evitar)
AB	–	–	Tamsulosina, Silodosina	Alfuzosina, Doxazosina, Terazosina
5-ARI	–	Dutasteride Finasteride	–	–
IPDE-5	–	–	Tadalafilo	–
AM	–	Fesoterodina	Solifenacina, Oxibutinina ER Trosipio, Tolterodina	Oxibutinina IR Propiverina
Agonista beta 3 adrenérgico	–	–	Mirabegron	–

Fuente: elaboración propia a partir de cita 36

AB: Alfabloqueantes, 5-ARI: inhibidores de la 5-alfa-reductasa; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa; AM: antimuscarínicos

y para el resto de AB, terazosina, doxazosina y alfuzosina, clasificación D (evitar) ⁽³⁶⁾.

Los principales efectos secundarios son los cardiovasculares (hipotensión postural, mareos, palpitaciones, edema periférico, síncope), sobre el sistema nervioso central (fatiga, astenia, cefalea, somnolencia), rinitis y trastornos eyaculatorios ^(4, 6, 21-26) (Tabla 5). La alfuzosina, la terazosina y la doxazosina mostraron un mayor riesgo estadísticamente significativo de desarrollar efectos cardiovasculares en comparación con el placebo (nivel

de evidencia alto). Los uroselectivos son en general mejor tolerados al presentar menos efectos cardiovasculares. Los menos uroselectivos deberían administrarse en dosis nocturnas, titulando la dosis. Todos deben evitarse si existen antecedentes de hipotensión ortostática. Terazosina y doxazosina están contraindicados en el uso conjunto con IPDE-5 y el resto deberían usarse con precaución. No obstante, la asociación entre tadalafil con silodosina o tamsulosina ha mostrado ser eficaz y segura para pacientes con LUTS/OPB resistentes a la monoterapia con AB, mejorando fundamentalmente los síntomas de llenado ^(37, 38). En relación con los efectos sobre la función sexual, los AB pueden causar eyaculación anormal, no afectan negativamente a libido y tienen un pequeño efecto beneficioso sobre la función eréctil ^(39, 40). La disfunción eyaculatoria es significativamente más común con los AB que con el placebo y es probablemente mayor con silodosina que con el resto de AB (tamsulosina, naftopidil y alfuzosina) (nivel de evidencia alto) ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. El naftopidil causa eventos adversos sexuales similares a la tamsulosina, pero menos que con la silodosina ⁽²⁹⁾. Doxazosina y terazosina se relacionan con un bajo riesgo de disfunción eyaculatoria. Originalmente, se pensaba que la eyaculación anormal era retrógrada (aneyaculación o eyaculación retrógrada), pero los datos más recientes demuestran que se debe a una disminución o ausencia de líquido seminal durante la eyaculación, y la edad temprana sería un factor de riesgo aparente ⁽⁴⁰⁾.

Los AB, especialmente tamsulosina, alfuzosina y doxazosina, aumentan el riesgo de complicaciones quirúrgicas, durante la facoemulsificación de la catarata, derivadas del síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) (nivel de evidencia alto) ^(43, 44). El IFIS ocurre en el 2 % de las cirugías de cataratas y se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas. Aunque la duración de la interrupción del tratamiento aún no está claramente establecida, se recomienda suspender la medicación (o

posponer su inicio), al menos 2 semanas antes de la intervención y reiniciarlo posteriormente, cuando ya no conlleve ningún riesgo ⁽³¹⁾.

La elección del AB debe individualizarse en función de la edad, comorbilidad del paciente (especialmente la cardiovascular), expectativas respecto a la función sexual, efectos secundarios, seguridad, rapidez de acción y la tolerancia.

Los AB, preferentemente uroselectivos y de acción prolongada, son fármacos de primera línea en pacientes con STUI /OPB moderada a grave y próstatas de menor tamaño (< 40 cc). Además, son útiles para el uso intermitente en pacientes con intensidad fluctuante de los síntomas que no necesitan tratamiento a largo plazo (nivel de evidencia alto, grado de recomendación: fuerte a favor).

Tabla 5. Características de los AB utilizados
en el tratamiento de STUI/OPB

Fármaco	Dosis/presentaciones	Características	Efectos adversos			Interacciones*
			Frecuentes 1-10%	Poco frecuentes 0,1-1%	Raros < 0,1%	
Terazosina	Titular dosis: 1 mg/24 h, aumentando 1 mg, cada 3-7 días. Mantenimiento: 5-10 mg/24 h. Presentaciones: 2 mg, 5 mg, 10 mg	Efecto hipotensor. Mejora perfil lipídico. Selectividad: $\alpha 1A$ vs $\alpha 1B$ (x 0,3) $\alpha 1A$ vs $\alpha 1D$ (x 1,8)	Astenia/fatiga. Mareo/vértigo. Rinitis. Hipotensión postural. Visión borrosa. Náuseas. Edemas	Síncope	IFIS	MODERADAS: apo-morfina, avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil, verapamil LEVES: dapoxetina
Doxazosina	Titular dosis, iniciar con 0,5 mg/12 h (3-7 días); mantenimiento: 4-8 mg/noche Presentaciones: 2 mg, 4 mg, 4 mg de liberación controlada	Mayor efecto hipotensor. Selectividad: $\alpha 1A$ vs $\alpha 1B$ (x 06) $\alpha 1A$ vs $\alpha 1D$ (x 1,8)	Astenia/fatiga. Mareo/vértigo. Hipotensión ortostática. Rinitis. Somnolencia. DE Disminución de la libido, Aneyaculación	Edema facial/periférico. Disnea. Somnolencia. Síncope.	Visión borrosa. Prurito. Diarrea, vómitos.	GRAVES: tadalafil MODERADAS: apo-morfina, avanafil, sildenafil, vardenafil LEVES: alprostadil, dapoxetina
Alfuzosina	Dosis: 2,5 mg/8 h, 5 mg retard /12 h o 10mg /24 h. Presentaciones: 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de liberación prolongada	Efectos adversos más similares a los uroselectivos. (Presentaciones de liberación prolongada). Selectividad: $\alpha 1A$ vs $\alpha 1B$ (x 0,5) $\alpha 1A$ vs $\alpha 1D$ (x 1,4)	Mareo/vértigo. Astenia/fatiga. Hipotensión postural. Cefalea. Náusea/diarrea. Dolor abdominal. Trastornos eyaculatorios. DE	Somnolencia. Visión borrosa. Taquicardia. Síncope. Rinitis. Edema. Sofocos.	Síncope. Angioedema. Dolor torácico.	GRAVES: atazanavir, cobicistat, idelalisib, ribociclib MODERADAS: apo-morfina, avanafil, claritromicina, darunavir, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ritonavir, saquinavir, sildenafil, tadalafil, vardenafil, voriconazol. LEVES: alprostadil, dapoxetina

continúa →

Tabla 5. Características de los AB utilizados
en el tratamiento de STUI/OPB (continuación)

Fármaco	Dosis/presentaciones	Características	Efectos adversos			Interacciones*
			Frecuentes 1-10 %	Poco frecuentes 0,1-1 %	Raros < 0,1 %	
Tamsulosina	Dosis: 0,4 mg/24 h Presentaciones: 0,4 mg, 0,4 mg en liberación prolongada (OCAS)	Menor efecto hipotensor. Se puede asociar IPDE-5. Selectividad: $\alpha 1A$ vs $\alpha 1B$ (x 6,3) $\alpha 1A$ vs $\alpha 1D$ (x 12)	Trastornos eyaculatorios (4-8, 4 %) Mareo/vértigo DE (1-5 %)	Hipotensión postural. Cefalea. Palpitaciones. Astenia. Rinitis. Diarrea. Náuseas/vómitos. Pérdida de libido.	Síncope. Angioedema. IFIS.	MODERADAS: atazanavir, avanafil, claritromicina, cobicistat, eliglustat, enzalutamida, eritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, saquinavir, sildenafil, tadalafil, vardenafil, voriconazol LEVES: bupropión, dapoxetina, fluoxetina, paroxetina, terbinafina
Silodosina	Dosis: 8 mg/24 h (4 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada) Presentaciones: 4 mg, 8 mg	Mayor rapidez de acción. Menos efectos cardiovasculares. Selectividad receptores: $\alpha 1A$ vs $\alpha 1B$ (x 162), $\alpha 1A$ vs $\alpha 1D$ (x 55) Evitar uso concomitante de azoles e inhibidores de la proteasa. No interfiere con los IPDE-5.	Trastornos eyaculatorios (14-28 %): eyaculación retrógrada, aneyaculación	Mareos. Rinitis. Hipotensión. Ortostática. Disminución de la libido. DE.	IFIS. Síncopes.	GRAVES: atazanavir, ciclosporina, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, saquinavir, voriconazol Moderadas: avanafil, cobicistat, sildenafil, vardenafil LEVES: dapoxetina

Fuente: elaboración propia

* Las interacciones se clasifican en 3 niveles: potencialmente graves, de importancia clínica moderada e importancia clínica leve.

DE: disfunción eréctil; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa; OCAS: formulación de liberación prolongada; IFIS: Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio

(45)

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

El desarrollo normal de la próstata, así como la progresión de la OPB, se produce bajo la influencia de la 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT). En las células prostáticas, la DHT estimula la proliferación y diferenciación de las células prostáticas y estromales y propicia el crecimiento glandular. La conversión de testosterona a DHT ocurre por la enzima 5-alfa reductasa. En el ser humano existen dos isoenzimas de 5-alfa-reductasa distintas. La de tipo 1 está presente en piel e hígado y la de tipo 2, expresión y actividad predominante en la próstata además de vesículas seminales, epidídimo, folículos capilares, hígado ⁽⁴⁶⁾.

Finasteride y dutasteride son inhibidores selectivos, competitivos e irreversibles de la 5-alfa reductasa. Dutasteride inhibe ambas isoenzimas 1 y 2 y el finasterida solo el tipo 2 ^(47, 48). Ambos reducen la DHT, principalmente a nivel intraprostático. En el suero dutasteride reduce los niveles medios de DHT en suero después de 24 semanas de tratamiento en un 95 % frente a un 71 %, respectivamente ^(46, 47). Se desconoce la importancia en la clínica de estas características diferenciadoras de dutasteride y finasteride. La inhibición de DHT por 5-ARI reduce además los niveles del PSA sérico en aproximadamente un 50 % entre 6-12 meses después de iniciar el tratamiento, y puede seguir disminuyendo durante el primer año de uso continuado. El porcentaje de PSA libre no experimenta un cambio significativo con el uso de 5-ARI ⁽⁴⁹⁾.

En varones con STUI/OPB, los 5-ARI en monoterapia mejoran de forma significativa frente a placebo el IPSS, la calidad de vida y la Qmax ^(30, 31, 47, 50-55). Los resultados clínicos y flujométricos son similares a los AB e incluso muestran cierta superioridad a partir del segundo año de tratamiento ^(48, 52, 53). Los efectos clínicos frente a placebo se observan a partir de los 6 meses de tratamiento y el máximo beneficio se obtiene a partir del año ^(30, 31). Frente al placebo, después de dos a cuatro

años de tratamiento, mejoran un 15-30 % el IPSS basal, aumentan la tasa de flujo urinario máximo (Qmax) en 1,5-2,0 ml/s ^(30, 31, 47, 50-55) y reducen aproximadamente ¼ el volumen prostático en comparación con el valor inicial. Además, a largo plazo (> 4 años) reducen de forma significativa el riesgo de progresión de la HPB: reducción del riesgo relativo de retención aguda de orina (RAO) de la necesidad de intervención quirúrgica por la OPB entre 55-68 % ^(30, 31, 47, 50-55). La reducción de los síntomas va a depender del tamaño inicial de la próstata. Los beneficios sobre la progresión de la OPB se obtienen a partir del año de tratamiento, minimiza el riesgo de progresión sintomática y aproximadamente un 50 % el riesgo de complicaciones ^(30, 31, 47, 50-55).

Frente a AB, en hombres con STUI/OPB y mayor riesgo de progresión (volumen prostático > 30 ml) el tratamiento con dutasteride produce una mejoría similar de los síntomas clínicos, siendo ese beneficio más intenso y rápido, cuanto mayor sea el volumen prostático basal o el nivel sérico de PSA ⁽⁵⁶⁾.

No existen pruebas suficientes que indiquen que existe una ventaja en eficacia o seguridad de uno sobre el otro en términos de resultados clínicamente importantes ^(47, 57) (Tabla 6). En una revisión sistemática y metanálisis para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con dutasteride y finasteride, durante 6 meses en pacientes con OPB, dutasteride fue mejor que la finasteride para mejorar el Qmax, sin encontrar diferencias significativas en la mejoría de los síntomas volumen prostático, PSA, calidad de vida, ni efectos adversos en particular con respecto a la disfunción sexual ⁽⁵⁸⁾. En otro metaanálisis el tratamiento de la HPB durante ≥ 6 meses, en el grupo de dutasteride se producía una disminución significativamente mayor en IPSS y PSA en comparación con el grupo de finasteride, mientras que no se identificaron diferencias significativas en volumen prostático, Qmax y el volumen residual posmiccional ⁽⁵⁹⁾.

Los efectos clínicos, uroflujométricos y el descenso de PSA parecen ser más precoces con dutasteride (al tercer mes). Es posible que finasteride presente mayor eficacia que el placebo para reducir STUI en pacientes con próstatas < 40 cc^(30, 51, 60). Dutasteride puede reducir IPSS, el volumen prostático, el riesgo de RAO y aumentar el flujo urinario en pacientes con volúmenes prostáticos 30 y 40 cc al inicio del estudio^(60, 61).

En general, los 5-ARIs son bien tolerados. La tasa de retirada del tratamiento debido a efectos secundarios del finasteride en diferentes estudios es similar a los grupos placebo, 11,5% frente a 10,9 % para finasteride⁽³⁴⁾ y 9 % en ambos grupos para dutasteride⁽⁴⁹⁾. Según la clasificación LUTS-FORTA que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos utilizados en personas mayores para el tratamiento de STUI, dutasteride y finasteride están asignados al grupo B (beneficioso) (Tabla 4)⁽³⁶⁾. La incidencia de eventos adversos es baja y similar en ambos fármacos (Tabla 6), especialmente en la esfera sexual e incluyen disfunción eréctil (8,1 %), disminución de la libido (6,4 %), disfunción eyaculatoria (0,8 %) ginecomastia (0,5 %), que aparecen dentro del primer año de tratamiento y no es probable que aumenten con períodos de tratamiento más prolongados, con la excepción de la disfunción eyaculatoria, que empeora con un tratamiento más prolongado⁽⁶²⁾ y disminuyen a largo plazo, excepto para la ginecomastia, cuya tasa de incidencia permanece relativamente constante (1,3 % en el año 1 y 2, 1,8 % en el año 3 y 0,7% en el año 4 para dutasteride)^(30, 31, 36). Los 5-ARI aumentan el riesgo de disfunción sexual en varones con OPB. Los riesgos relativos agrupados de disfunción sexual en varones con OPB se sitúan de 2,56 (IC del 95 % = 1,48-4,42), 1,55 (IC 95 % = 1,14- 2,12) para DE y 1.69 (95 % CI = 1,03-2,79) para la disminución de la libido⁽⁶³⁾. No se han demostrado diferencias entre la finasteride y la dutasteride con respecto al riesgo de deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil. El riesgo

de deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil es mayor en varones con menor Qmax⁽⁶⁴⁾. El riesgo de diabetes de tipo 2 aumenta un 30% durante 11 años en varones con OPB tratados con 5-ARI (finasteride o dutasteride) en comparación con tamulosina⁽⁶⁵⁾. En varones tratados con 5-ARI ha descrito el “síndrome posfinasterida”, consistente en la asociación de efectos secundarios sexuales (libido baja, disfunción eréctil, disminución de la excitación y dificultad para alcanzar el orgasmo) junto con depresión, ansiedad y quejas cognitivas que persisten a pesar de la suspensión del fármaco, independientemente de la duración del tratamiento y cuya fisiopatología no está aclarada⁽⁶⁶⁾. El uso a largo plazo (5 años), no parece aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con OPB^(67,68), aunque podría aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD), resistencia a la insulina (IR), diabetes tipo 2, enfermedad del ojo seco o disfunción renal potencial, entre otras disfunciones metabólicas, debido a un estado de deficiencia de andrógenos⁽⁶⁹⁾.

Los estudios han demostrado que los 5-ARI disminuyen el riesgo de cáncer de próstata (CaP) de bajo grado, pero los resultados son contradictorios con respecto a los de alto grado^(70, 71). En la actualidad no se ha probado que exista una relación causal entre 5-ARI y el CaP de alto grado (Gleason ≥ 7)⁽⁷²⁾. Dos ensayos de prevención del cáncer a largo plazo, el Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) y Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), mostraron que el uso de 5-ARI a largo plazo (4-7 años) producía un descenso significativo frente a placebo en la incidencia global del CaP (24,8 %, IC 95 %, 18,6 % a 30,6 % para finasteride y 22,8 %, IC 95 %, 15,2 % a 29,8 % para dutasteride), a expensas de los cánceres de grado bajo e intermedio, con un leve aumento relativo del diagnóstico de tumores de alto grado^(73, 74). Este aumento era numéricamente muy escaso. Estudios posteriores han muestra-

do que los 5-ARI son seguros en términos de riesgo de CaP y mortalidad ^(70-72, 75-77). En un estudio de cohorte que incluyó a 349.152 hombres, con una mediana de seguimiento de 8,2 años, no se encontró asociación entre el tratamiento con 5-ARI y el aumento de mortalidad por CaP. Además, se observó una asociación dependiente del tiempo con una disminución del riesgo de mortalidad por CaP con un tratamiento más prolongado con 5-ARI ⁽⁷⁸⁾. En un estudio de cohorte de base poblacional, el uso previo al diagnóstico de 5-IRA se relacionó con un diagnóstico tardío y peores resultados específicos del CaP ⁽⁷⁹⁾. Es probable que la tasa más alta de CaP de alto grado que se encontró con el tratamiento con 5-ARI sea el resultado de la inhibición selectiva de los cánceres de bajo grado y la disminución del volumen de la próstata que resultó en un mejor rendimiento de la biopsia ⁽⁸⁰⁾. También el descenso de las cifras de PSA por los 5-ARI puede llevar a retrasos en el diagnóstico, mayor graduación y etapa más avanzada del diagnóstico ⁽⁷⁹⁾.

El efecto de los 5-ARI sobre el valor y cinética del PSA ayuda en la toma de decisiones en la clínica, dada su relación con el volumen prostático y el riesgo de progresión y también por su utilidad en el despistaje de un posible CaP coexistente o desarrollado a lo largo de su evolución. La interpretación del PSA en los pacientes tratados con 5-ARI, consistente en duplicar los niveles de PSA y actuar en función del nuevo valor corregido, puede llevar a un retraso en el diagnóstico del CaP. El valor más bajo del PSA en pacientes tratados con 5-ARI (OSA “nadir”) suele obtenerse un año después de iniciar el tratamiento. La variación del PSA respecto al PSA nadir es más precisa que la duplicación del PSA, en pacientes tratados con 5-ARI ⁽⁸¹⁾. En varones en tratamiento con dutasteride, el incremento confirmado del PSA $\geq 0,3$ ng/ml respecto al valor nadir durante el seguimiento obliga a descartar un CaP, independientemente del valor absoluto del PSA para no incurrir en diagnósticos tardíos.

En este sentido, se hace necesario advertir que un estudio ha detectado que el cambio de un 5-ARI (entre principios activos y entre formulaciones originales y sus genéricos) en los pacientes puede llevar a un aumento en la velocidad del PSA. Estos cambios en la cinética del PSA podrían colocar a los pacientes en riesgo de una biopsia de próstata innecesaria ⁽⁸²⁾.

El uso de un 5ARI se ha relacionado con una disminución significativa del riesgo de diagnóstico de cáncer de vejiga de nueva aparición después de más de 2 años de terapia continua con 5-ARI ⁽⁸³⁾.

Los 5-ARIs es la opción terapéutica recomendada para tratamiento a largo plazo, en pacientes con STUI/OPB moderadas a graves y alto riesgo de progresión de la OPB definida por una próstata agrandada (> 40 cc) o una concentración de PSA ($> 1,4$ - $1,6$ ng/ml) (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte a favor). Pueden prevenir el riesgo de RAO y la necesidad de cirugía. Su efecto sobre el PSA debe considerarse en relación con el cribado del CaP.

Tabla 6. Características de los inhibidores de la 5-alfa reductasa usados en el tratamiento de STUI/OPB

Finasteride	Dutasteride
Inhibe la isoenzima 2 de la 5AR (85-90 %) Reduce un 70 % el nivel de DHT en plasma	Inhibe las isoenzimas 1 y 2 de la 5AR (85-90 %) Reduce un 93 % del nivel de DHT en plasma
Efectos clínicos: • Mejoría moderada de los síntomas • Reduce un 24 % el tamaño prostático • Disminuye el riesgo de RAO (68 %) • Disminuye el riesgo de cirugía (64 %) • Reducción del riesgo relativo de cáncer del 25 % durante un período de 7 años	• Mejoría moderada de los síntomas (6 puntos IPSS) • Reduce un 25 % el tamaño prostático • Disminuye el riesgo de RAO (57 %) • Disminuye riesgo de cirugía (48 %) • Reducción del riesgo relativo de cáncer del 23 % durante un período de 4 años
Mejora significativamente las puntuaciones de los síntomas en varones con volumen prostático a partir de 40 cc	Estudios realizados en pacientes con volumen prostático a partir de 30 cc
Dosis: 5 mg/24 h	Dosis: 0,5 mg/24 h
Vida media: 3-5 semanas No necesita ajuste de la dosis en ancianos. ni con insuficiencia renal	Vida media: 6-8 horas No necesita ajuste de la dosis en ancianos, ni con insuficiencia renal
Respuesta terapéutica lenta, con efectos significativos entre 6-12 meses	Efecto terapéutico significativo entre 3-6 meses
Efectos adversos generales (20 %)* Esfera sexual (14 %) • Disfunción eréctil (4,5-8 %) • Disminución de la libido (2,6-6,4 %) • Trastornos de la eyaculación (2,3-3,7 %) Vértigo (1 %) Cefalea (1 %) Astenia (1 %) Ginecomastia (1-2 %)	Efectos adversos generales (17 %) Esfera sexual (11 %) • Disfunción eréctil (6-7 %) • Disminución libido (1,9-3,7 %) • Trastorno de la eyaculación (0,5-1,8 %) Vértigo (< 1 %) Cefalea (1 %) Astenia (1 %) Ginecomastia (1-2 %) Mastodinia (1 %) Algún efecto cardiovascular (5,7 %)

Fuente: elaboración propia

2.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa (IPDE-5)

Diferentes estudios han demostrado una relación epidemiológica y fisiopatológica entre STUI y disfunción eréctil (DE) y otros trastornos de la función sexual, con independencia de la edad y otras comorbilidades. Entre el 50-70 % de los varones con OPB pueden sufrir algún grado de DE y la convivencia de los STUI y DE aumenta con la edad ⁽⁸⁴⁾. La intensidad de los STUI/OPB se asocia a mayor incidencia de DE y trastornos eyaculatorios. Esta relación es especialmente importante en varones con síntomas más graves, en los de mayor edad y en los que llevaban más tiempo en tratamiento ⁽⁸⁴⁾. Entre las hipótesis fisiopatológicas que asociaron a los STUI con la DE están la alteración en la vía del óxido nítrico-GMPc, el aumento en la señalización de la contracción RhoA-Rho-quinasa, la hiperactividad adrenérgica autonómica y la aterosclerosis pelviana ⁽⁸⁴⁾. Además, el tratamiento de los STUI/OPB (5-ARI, tratamientos invasivos, cirugía) aumenta el riesgo de DE en varones ⁽⁶⁴⁾.

Los IPDE-5 inducen la relajación de la musculatura lisa de la vejiga, uretra y próstata, lo que contribuye a la mejora en los síntomas de almacenamiento y de la hipercontractilidad de la vejiga ⁽⁸⁵⁾. Pueden reducir la inflamación crónica y parecen incrementar la vascularización y oxigenación de los tejidos ⁽⁸⁶⁾. Diferentes estudios han evaluado los efectos de los IPDE-5 en comparación con placebo y otros fármacos (AB y 5-ARI) en hombres con STUI/OPB:

- a. En estudios a corto (12 semanas) y medio plazo (hasta un año), frente a placebo, los IPDE-5 dan lugar a una pequeña mejoría en la puntuación IPSS-total (evidencia de calidad baja a favor) y en el índice del impacto de la OPB (BPHII) (evidencia de calidad baja a favor) ^(87, 88), con un pequeño aumento de los efectos adversos (evidencia de calidad baja a favor) ⁽⁸⁷⁾. Además, se produce

una pequeña, pero estadísticamente significativa mejoría del flujo urinario máximo ⁽⁸⁷⁾. Estos efectos son más intensos en varones más jóvenes, con menor índice de masa corporal y sintomatología más severa. No se ha demostrado una reducción del volumen prostático ni del riesgo de progresión clínica en varones con STUI/OPB, pero estos datos son limitados pues no existen estudios con experiencia de seguimiento a largo plazo (mayor de un año) ⁽⁸⁸⁾.

- b. En estudios de 6-12 semanas de duración, los IPDE-5 proporcionan una mejoría similar a los AB en la puntuación IPSS-total (evidencia de moderada calidad a favor) y del BPHII (evidencia de calidad baja a favor), sin aumentar la incidencia de efectos adversos ⁽⁸⁹⁾. La combinación de IPDE5 y AB (tamsulosina y silodosina) proporciona una pequeña mejoría en la puntuación IPSS-total en comparación con AB solos (evidencia de calidad baja a favor), sin diferencia en las puntuaciones BPHII y con una mayor frecuencia de efectos adversos en la terapia combinada ⁽⁸⁹⁾. Además, la combinación mejora significativamente Qmax y IIEF en pacientes con LUTS/ BPH. Las mejoras significativas en IPSS solo se han detectado en poblaciones caucásicas y en varones que estaban recibiendo tratamiento más prolongado para la OPB o con STUI severos ⁽⁹⁰⁾. El Qmax aumenta significativamente en la combinación en varones en tratamiento más prolongado y con LUTS moderados ⁽⁹⁰⁾. A corto (hasta 12 semanas) y a más largo plazo (13 a 26 semanas), la combinación de un IPDE-5 con un 5-ARI mejora los síntomas urinarios en un grado algo mayor que un inhibidor de la 5-ARI solos (evidencia de calidad moderada), sin diferencias en las puntuaciones BPHII ni de los efectos adversos ⁽⁸⁹⁾.

Datos obtenidos de diferentes estudios indican que la administración de tadalafilo en dosis de 5 mg/día a corto plazo (12-52 semanas) han demostrado frente a placebo mejorías significativas y rápidas (desde la primera semana) de los STUI / OPB (4,7-6,6 puntos) (evidencia de calidad baja a favor), del flujo máximo (1,5-2,4), del BPHII y del IIEF ^(91, 92). La mejoría en los STUI es independiente de la edad, de la existencia de tratamiento previo con un AB, de la gravedad de la OPB en el momento basal o de la presencia o ausencia de DE ^(85, 91, 92). La magnitud de la mejoría de los STUI/OPB y el perfil de eventos adversos en hombres sin DE es consistente con el observado en hombres con DE ^(93, 94). Las mejorías en los STUI/ BPH y de la Qmax con tadalafilo en comparación con el placebo son similares a las producidas por tamsulosina, pero además mejora la función eréctil ^(88, 92, 95, 96).

Existe también evidencia a favor de la eficacia de los IPDE-5 en el tratamiento de los STUI/OPB asociados a la DE ^(52, 53).

Existen estudios de combinación de tadalafilos con AB y 5-ARIs en varones con STUI/OPB:

- La combinación de tadalafilo con AB (tamsulosina y silodosina) es segura, bien tolerada y más eficaz que la monoterapia con AB ^(97, 98) o tadalafilo ⁽⁵³⁾ para los STUI/OPB (evidencia débil a favor).
- La combinación tadalafilo con finasteride produce mejoras significativas en las puntuaciones totales del IPSS y satisfacción en comparación con la monoterapia con finasteride (nivel de evidencia débil a favor) ⁽⁹⁹⁾. Asimismo, mejoran significativamente las puntuaciones de IIEF-EF ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Los efectos son más significativos en varones con volúmenes prostáticos mayores de 30 cc y los que tienen síntomas urinarios de moderados a severos ⁽⁹⁹⁾.

Los efectos adversos más frecuentes respecto al placebo son cefalea, dolor de espalda, rubor facial, dispepsia y congestión nasal ⁽⁸⁵⁾. Los estudios de combinación con AB no han informado de efectos adversos graves y son similares a los esperados con las monoterapias excepto en la mayor incidencia de trastornos gastrointestinales y cefalea ⁽⁹⁰⁾. Están contraindicados en pacientes en tratamiento con nitratos o agonistas de la guanilato ciclasa, evento cardiovascular reciente (90 días), pacientes con un score de la New York Heart Association Class tipo 2 o fallo cardíaco severo en los últimos 6 meses, hipotensión o arritmia no controlada, ACV en los últimos 6 meses, hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia renal o hepática significativa y neuropatía óptica isquémica anterior con pérdida brusca de la visión con la toma previa de este fármaco ⁽⁸⁵⁾.

Los inhibidores de la 5PDE mejoran significativamente el IPSS y el IIEF, pero no el Qmax. El tadalafilo en pauta de 5 mg/día, es el único inhibidor de la 5PDE autorizado para el tratamiento de los síntomas moderados o severos secundarios al agrandamiento benigno prostático en varones con o sin disfunción eréctil.

2.5 Terapia combinada

2.5.1 Combinación de AB y 5-ARIs

Estudios prospectivos multicéntricos, aleatorizados a doble ciego (MTOPS, CombAT), han demostrado que la terapia combinada de un AB con un 5-ARI a largo plazo (4-5 años), en pacientes con STUI/ OPB, son más eficaces que las monoterapias en la reducción de la progresión clínica global y la incidencia de complicaciones, incluidos los episodios de RAO y necesidad de cirugía asociada a OPB ^(30, 31, 102). La mayor eficacia se obtiene en pacientes en presencia de factores de riesgo de progresión como el aumento del volumen prostático (volumen

prostático > 30 cc), sintomatología moderada o grave, cifras de PSA elevadas ($\geq 1,5$ ng/ml) y edad > 50 años ^(30-32, 102).

En el estudio *Medical Therapy of Prostatic Symptoms* (MTOPS) se comparaba la combinación de doxazosina y finasteride frente a la monoterapia y al placebo en pacientes diagnosticados de OPB con y sin riesgo de progresión. La terapia combinada a largo plazo (4,5 años) fue segura y redujo de forma significativa el riesgo de progresión clínica general de la OPB más que el tratamiento con cualquiera de los dos fármacos por separado ⁽³⁰⁾. El tratamiento con doxazosina sola retrasó levemente el tiempo hasta la RAO y la terapia invasiva, pero no logró reducir el riesgo de estos eventos durante la duración del estudio. El tratamiento con finasteride y la combinación redujeron el riesgo a largo plazo de RAO y la necesidad de una terapia invasiva ⁽³⁰⁾. El NNT de la terapia combinada para evitar la progresión es 8,4 ⁽³⁰⁾. El tratamiento combinado no aumentaba de forma significativa el porcentaje de efectos adversos que causa la monoterapia por separado ⁽³⁹⁾. En un análisis *post hoc* el tratamiento combinado a largo plazo mejora significativamente más los síntomas que cualquiera de las monoterapias ⁽⁵²⁾. Frente a la monoterapia con doxazosina, la combinación mejoraba los síntomas urinarios, reducía el riesgo de intervención quirúrgica y disminuía el riesgo de progresión (aumento de IPSS ≥ 4 puntos) solo en los hombres con próstatas medianas (25 a < 40 ml) o grandes (≥ 40 ml), pero no en los hombres con próstatas pequeñas (< 25 ml) ⁽⁵²⁾. Frente a la monoterapia con finasteride, la combinación reducía el riesgo absoluto de progresión (aumento de ≥ 4 puntos) con independencia del volumen prostático ⁽⁵¹⁾. Para hombres con próstatas medianas y grandes, la terapia combinada reduce significativamente el riesgo de progresión (aumento de ≥ 4 puntos) en comparación con finasteride ⁽⁵¹⁾. El NNT mejora hasta casi 5 cuando el tamaño prostático era > 40 cc o cuando el paciente tiene niveles de PSA > 4 ng/ml ⁽⁵²⁾.

En el estudio *Combination of Avodart and Tamsulosin* (CombAT), se incluyeron pacientes con OPB en riesgo de progresión (síntomas moderados-graves, volumen prostáticos ≥ 30 cc y PSA $\geq 1,5$ ng/ml). La combinación dutasteride/tamsulosina mejoraba la sintomatología de forma significativa frente a la monoterapia con dutasteride a partir del tercer mes y respecto a tamsulosina a partir del noveno mes, independientemente del volumen prostático y del PSA inicial. También se consiguieron beneficios en la calidad de vida y en el flujo urinario máximo antes del primer año de tratamiento ⁽³¹⁾. A los 4 años, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de RAO o la necesidad de cirugía con la combinación (4,2 %) frente a tamsulosina (11,9 %; $p < 0,001$), pero no frente a dutasterida (5,2 %) ⁽³¹⁾.

En un estudio de modelos predictivos multivariantes a partir de todos los datos de los estudios COMBAT y fase III de dutasteride en monoterapia, se ha podido estimar el efecto de placebo, tamsulosina, dutasteride y la terapia de combinación en los cambios en los STUI y la incidencia de RAO o la necesidad de cirugía, para cualquier perfil individual resultado de cualquier combinación de diferentes variables que definen el riesgo de progresión de la enfermedad. El estudio incluye una herramienta educativa e interactiva disponible en Internet (<https://www.bphtool.com/BPHTool/>) que facilita la visualización y comprensión de los resultados. Este estudio refuerza la importancia del tratamiento farmacológico personalizado de los STUI/OPB ⁽¹⁰³⁾.

El retraso en el inicio del tratamiento combinado puede estar asociado a un mayor riesgo de complicaciones como la RAO y la necesidad de cirugía relacionada con OPB. El estudio *Comparative Efficacy of Dutasteride Plus Tamsulosin With Lifestyle Advice Versus Watchful Waiting Plus Lifestyle Advice in the Management of Treatment naïve Men With Moderately Sympto-*

matic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Enlargement (CONDUCT) con pacientes que presentan síntomas moderados (IPSS total medio de 13,2 puntos) y riesgo de progresión (PSA $\geq 1,5$ ng/dl y volumen prostático ≥ 30 cc), sin tratamiento previo para OPB, comparó dos estrategias (el tratamiento con tamsulosina/dutasteride y pautas del estilo de vida desde el inicio de diagnóstico), frente a terapia escalonada de espera vigilada con pautas de estilo de vida e inicio de terapia con tamsulosina si no existe mejoría de síntomas. El resultado mostró un beneficio clínico durante los 2 años de seguimiento en pacientes que fueron tratados con la combinación desde el inicio frente a la terapia escalonada, en cuanto eficacia clínica (mejoría clínica y de calidad de vida relacionada con STUI y del riesgo de progresión clínica), sin compromiso en la seguridad ⁽¹⁰¹⁾. En otro estudio para valora el impacto del inicio temprano *versus* tardío del tratamiento combinado con dutasterida/tamsulosina sobre el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HPB en pacientes con STUI/HPB con síntomas de moderados a graves y riesgo de progresión de la enfermedad, el inicio de la terapia combinada antes del sexto mes parece reducir significativamente el riesgo de RAO en comparación con el inicio tardío de ≥ 6 meses ⁽¹⁰⁴⁾. Además produce una tasa de respuesta significativamente mayor a los 4 años y también conduce a un aumento del número de pacientes que cambian a niveles de gravedad IPSS más bajos ⁽¹⁰⁵⁾.

En una revisión en la que se plantearon diferentes escenarios de simulación a partir de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios de seguimiento que incluyeron placebo, tamsulosina, dutasterida y terapia combinada, para valorar el efecto clínico y sobre la tasa de complicaciones del inicio temprano de la terapia de combinación, se comprobó que el retraso en el inicio de la terapia combinada condujo a disminuciones en la respuesta clínica ⁽¹⁰⁶⁾.

En general, los efectos adversos son significativamente más frecuentes durante el tratamiento combinado que en cualquier monoterapia. No obstante, no existió mayor tasa de abandonos y los acontecimientos adversos son consistentes con los conocimientos de seguridad típicos de las monoterapias ^(30, 31, 107). La combinación de dosis fija dutasterida/tamsulosina 0,5 mg y 0,4 mg (en varones con STUI/OPB presenta un empeoramiento de la salud sexual principalmente a cambios en el dominio de la eyaculación pero no de erección ⁽¹⁰⁸⁾.

La asociación debe prescribirse en aquellos pacientes en los que esté verdaderamente indicado su uso, incluso desde el inicio del tratamiento de los STUI/OPB, si el paciente presenta alto riesgo de progresión. La combinación 5-ARIs/AB sería coste-efectiva en comparación con la monoterapia AB, debido fundamentalmente a la reducción del riesgo de necesitar cirugía o experimentar RAO ⁽¹⁰⁹⁾. La interrupción de cualquier fármaco de la terapia de combinación induce la progresión de la OPB ⁽¹¹⁰⁾.

Las dos únicas asociaciones que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos a largo plazo son dutasteride/tamsulosina y finasteride/doxazosina. No existen datos de seguridad y eficacia con otras asociaciones a largo plazo de AB y 5-ARI. Por este motivo y hasta disponer de nuevos datos, no recomendamos la utilización de diferentes asociaciones de las estudiadas en la actualidad.

Una vez iniciado el tratamiento combinado no se justifica retirar el AB, pues los efectos de la combinación con ambos fármacos frente a la monoterapia se mantienen e incluso se amplían a largo plazo ⁽¹⁰²⁾.

La terapia combinada de un AB y un 5-ARI se recomienda como tratamiento a largo plazo (4-7 años) en pacientes con

STUI/OPB moderados a graves con otros factores de riesgo de progresión clínica: volumen prostático moderado (≥ 30 cc medido por ecografía o $\geq$ II/IV por TR) o grande (≥ 40 cc medido por ecografía) y PSA $\geq 1,5$ ng/dl. (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte).

2.5.2 AB asociado a AM

Los STUI en el varón pueden tener un origen prostático o vesical. Los STUI de llenado como polaquiuria, urgencia miccional y nocturia se observan frecuentemente en la OPB, en la vejiga hiperactiva (VH) y en otras situaciones que cursan con obstrucción infravesical. En los varones, los síntomas de llenado son más frecuentes que los de vaciado o los posmiccionales y aumentan con la edad ^(111, 112). En el agrandamiento benigno prostático, los síntomas de vaciado u obstructivos son más específicos, pero los que mayor repercusión tienen en la calidad de vida son los de llenado ⁽¹⁰⁹⁾.

La obstrucción del tracto urinario inferior secundaria a la OPB no es siempre la causa de los STUI en los varones. Por este motivo es posible que después del tratamiento con AB, 5-ARI o cirugía, persistan o se incrementen con el tiempo los síntomas de llenado.

Por otro lado, la relación existente entre OPB y los síntomas de VH todavía no está suficientemente aclarada, pero los estudios epidemiológicos confirman la frecuente coexistencia entre VH y obstrucción secundaria del tracto urinario por OPB (48-68 % de los casos), presentando STUI superpuestos ⁽¹¹³⁾. El 50-70 % de varones con obstrucción infravesical presenta signos urodinámicos de VH. Por este motivo, en aquellos varones con coexistencia de STUI/OPB de llenado con un componente de VH, se pueden beneficiar de un tratamiento combinado con AB

y AM, siempre que se descarte una obstrucción significativa que pudiese descompensarse ^(110, 112, 113).

El bloqueo de la vía parasimpática colinérgica por los AM usados en la VH reduce la hiperactividad vesical y aumenta la capacidad funcional de la vejiga, mejorando preferentemente los síntomas de llenado ^(112, 113). La combinación de los AB y AM antagoniza los receptores alfa-1 y los antimuscarínicos, mejorando los síntomas obstructivos y los de llenado.

Tradicionalmente ha existido un rechazo a utilizar los AM en varones con síntomas de VH y OPB, por el potencial riesgo de agravar los síntomas obstructivos. Sin embargo, los resultados de varios ensayos han apoyado la eficacia y la seguridad de AM en el tratamiento de hombres con STUI en ausencia de residuo posmiccional elevado ^(112, 113). Aunque algunos estudios han encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el aumento en volumen posmiccional residual con AM (solo o en combinación), la mayoría de los estudios no encontraron un aumento significativo en RAO con AM ⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾.

Diversos estudios han comparado la asociación de AB con AM (solifenacina, tolterodina, fesoterodina) para lograr un mejor control de los síntomas de vaciado y de almacenamiento, obteniendo resultados variables. Aunque por lo general han mostrado mejoría respecto al placebo, no han objetivado ventajas clínicas respecto a la monoterapia con AB ^(112, 114-117).

El estudio Neptune ha comparado en un ensayo doble ciego controlado con placebo, la monoterapia con tamsulosina 0,4 mg/día en sistema de absorción controlada (OCAS) con la combinación con dosis fijas de solifenacina a 6 mg o 9 mg diarios, durante un período de 12 semanas. Los pacientes tenían STUI moderados-graves (IPSS > 13), con una combinación de síntomas de vaciado y un componente importante de síntomas

de almacenamiento (≥ 2 episodios de urgencia y ≥ 8 micciones diarias) y disminución del flujo urinario máximo (4-12 ml/sg) ⁽¹¹⁷⁾. Este estudio ha demostrado una reducción estadísticamente significativa, frente a placebo, tanto de la puntuación total del IPSS como de los episodios de urgencia y frecuencia en los tres brazos de tratamiento. La dosis de 9 mg de solifenacina no aportaba beneficio frente a la de 6 mg diarios. La combinación a dosis de 6 mg mostraba ventajas estadísticamente significativas respecto a monoterapia con tamsulosina ⁽¹¹⁷⁾.

Aunque los resultados son estadísticamente significativos, su importancia clínica no resulta tan evidente a primera vista. En un grupo de pacientes seleccionados por el impacto de los síntomas de almacenamiento y volúmenes prostáticos bajos, la ventaja en < 1 punto en el IPSS total y < 2 puntos en el TUFS (medida compuesta que valora la frecuencia miccional y la intensidad de la urgencia), comparada con placebo, exige recurrir a comparativas de calidad de vida que también han resultado ventajosas hacia la combinación. La combinación es un tratamiento bien tolerado, aunque la sequedad bucal se observó en un 8% de los tratados con solifenacina con dosis de 6 mg. A pesar de ello, es necesario revisar periódicamente la evolución del residuo posmiccional.

Su eficacia se ha mantenido a las 52 semanas en una fase abierta extendida del estudio sin que se haya observado un incremento en los efectos adversos graves, con una incidencia de RAO del 1 %, aunque la sequedad bucal afectó al 12 % de los tratados ⁽¹¹⁸⁾.

La combinación de solifenacina/tamsulosina OCAS 6/0,4 mg está autorizada para el tratamiento de los síntomas de llenado de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia

miccional) y de los síntomas de vaciado asociados a la OPB en hombres que no están respondiendo adecuadamente al tratamiento con monoterapia.

Los cambios en el volumen residual posmiccional y del flujo máximo con los AM no parecen clínicamente significativos. No obstante, hasta disponer de más datos de su eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual, se recomiendan seleccionar adecuadamente a los pacientes a tratar con AM y reevaluar periódicamente sus síntomas. Antes de la prescripción se deben descartar situaciones que desaconsejen su uso: obstrucción infravesical severa ($Q_{max} < 10$ ml/s), IPSS grave o residuo posmiccional > 150 ml, próstatas de gran volumen (> 50 cc) o historia de RAO espontánea ^(15, 102, 112, 113, 119).

La terapia de combinación usando AB y AM es más efectiva para reducir los síntomas urinarios de urgencia asociados o no a incontinencia, nocturia o la puntuación global de IPSS en pacientes con predominio de síntomas de llenado que el AB en monoterapia o el placebo. El riesgo de RAO usando la combinación de AB y AM es bajo (en pacientes con volúmenes residuales < 150 cc). La recomendación de su uso es fuerte, en pacientes con IPSS moderado o severo que no han mejorado de los síntomas de llenado con fármacos en monoterapia.

La monoterapia con AM está indicada en pacientes con STUI moderados a severos con predominio de los síntomas de llenado. No deben usarse en pacientes con residuos posmiccionales mayores a 150 cc.

El uso de Mirabegron en monoterapia tiene las mismas indicaciones que los AM en monoterapia, pero su mecanismo de acción es diferente. Es un agonista de los adrenoreceptores beta-3, expresados en las células de la musculatura lisa del detrusor, induciendo la relajación de este. A dosis de 50 mg es el primer

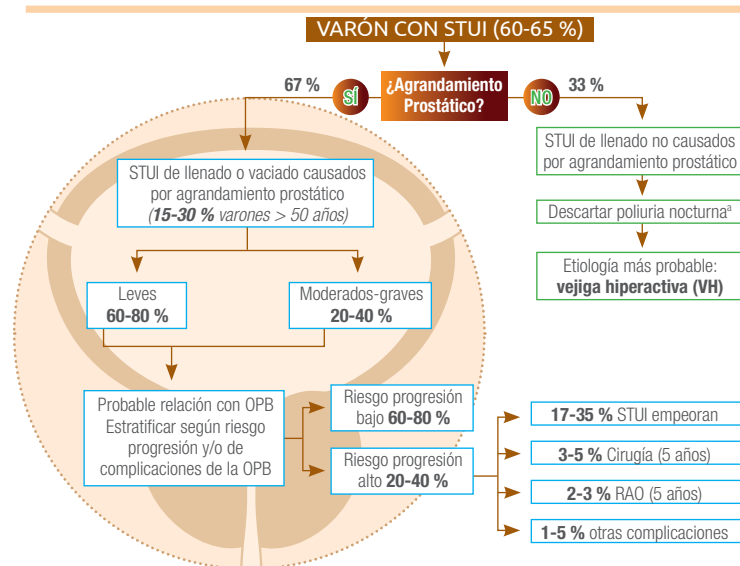
agonista beta-3 aprobado para el tratamiento de los STUI de llenado. El modo de acción todavía no es del todo conocido. El efecto secundario más frecuente es la HTA, ITU, dolor de cabeza y nasofaringitis. Está contraindicado en pacientes con HTA severa no controlada (TAS > 180 mmHg o TAD > 110 mmHg). El control de la HTA debe realizarse al inicio y durante el tratamiento.

Su uso en combinación con un AB está indicado en casos con persistencia de STUI de llenado sin respuesta al AB en monoterapia (recomendación débil).

3. Estrategias de tratamiento

No todos los varones con STUI/OPB tienen el mismo riesgo de progresión.

Figura 1. Historia natural del varón con STUI



STUI: síntomas tracto urinario inferior; AB: alfabloqueantes; AM: antimuscarínicos;
5-ARI: inhibidores fosfodiesterasa; RAO: retención aguda de orina. (a) Vol. orina nocturno/Vol total (24h) > 33 % en > 65 años y > 20 % en ≤ 65 años.
Fuente: elaborado a partir de citas elaborada por autores a partir de datos de referencias: 4,32,120-122 y 125.

Existen una serie de factores de riesgo de progresión de la OPB validados en diferentes estudios ⁽¹²²⁻¹²⁵⁾:

1. Edad. En hombres de 60-69 años, el riesgo de RAO es 3 veces superior que en los hombres < 50 años, aumentando a 7,8 veces en los hombres de 70-79 años.

2. Volumen prostático. El riesgo de RAO o de cirugía para tratar la OPB se triplica con un aumento de volumen prostático > 30 cc.
3. Concentración plasmática de PSA. Valores $\geq 1,5$ ng/ml aumenta entre 2-4 veces el riesgo de progresión de la OPB.
4. Gravedad de los STUI. La sintomatología moderada a grave, triplica el riesgo de RAO.
5. Flujo máximo (Qmax). El Qmax ≤ 12 mL/seg aumenta 4 veces el riesgo de RAO.
6. Volumen residual posmiccional (RPM). Niveles iniciales altos (>100-150 mL) se asocian con un aumento en el riesgo de agravamiento de los síntomas.
7. Variables dinámicas:
 - a. Empeoramiento de los STUI (aumento ≥ 4 puntos IPSS).
 - b. Empeoramiento del RPM.
 - c. Ausencia de mejoría sintomática con alfabloqueadores.

La decisión sobre el tratamiento de los pacientes con STUI/OPB se debe adoptar tras la estratificación de los pacientes en función de riesgo de progresión clínica, con el objetivo de identificar e intensificar el tratamiento en los pacientes que tienen mayor riesgo de progresión (algoritmo de tratamiento) (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte). La estratificación se debe realizar en función de la edad (mayores de 50 años), gravedad de la sintomatología (moderada a grave), volumen prostático (> 30 cc o grado II/IV en TR) y nivel de PSA ($\geq 1,5$ ng/ml) (nivel de evidencia alto, grado de recomendación

fuerte). Los datos a largo plazo (cuatro años) de los estudios MTOPS y CombAT mostraron que el tratamiento combinado de un 5-ARI/AB es superior a ambas monoterapias para los síntomas y el Qmax, y superior al bloqueador α 1 solo para reducir el riesgo de AUR Y/o la necesidad de cirugía y de otras complicaciones (infecciones urinarias, incontinencia o un aumento de la creatinina > 50 %) ^(30,31,51). Algunas recomendaciones científicas consideran indicada el inicio con un 5-ARI solo o asociado a un AB, si existe la presencia de un volumen prostático elevado (> 30 o 40 cc) o bien un valor de PSA > 1,4 ng/ml ^(4,5,6,126). Los autores de este consenso, atendiendo a los resultados de los dos estudios de combinación a largo plazo de 5-ARI/AB, CombAT ⁽³¹⁾ y MTOPS ⁽³⁰⁾, recomiendan iniciar el tratamiento con la combinación, solo si están presentes en el momento del diagnóstico ambas condiciones y existe la intención de mantener el tratamiento a largo plazo (superior a un año) (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte). En presencia de una de las dos condiciones (PSA $\geq$, una de estas dos condiciones se recomienda la utilización de monoterapia con 5-ARI. Si no estuviesen presente ninguna de las 2 condiciones, se podría individualizar el tratamiento en función de la presencia o ausencia de disfunción eréctil (*Ver figura-algoritmo de tratamiento*).

BIBLIOGRAFÍA

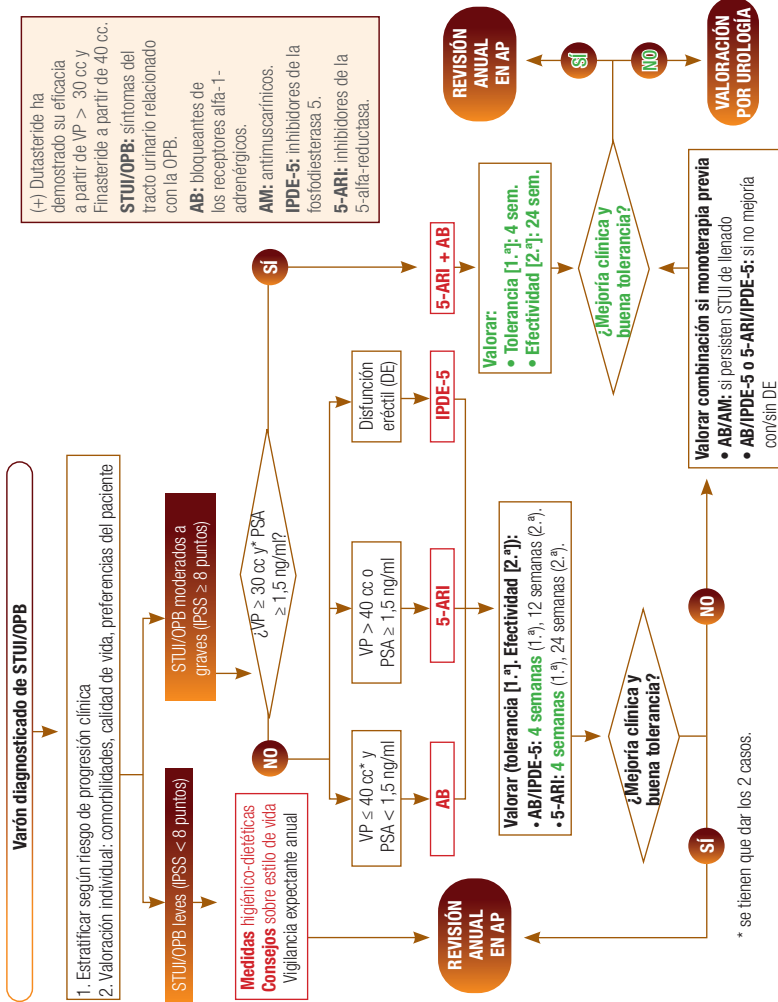
1. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58(6 Suppl 1):5-16.
2. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001;39(4):390-399.
3. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991;38 Suppl 1: 4-8.
4. Gravas S (chair) et al. EAU Guidelines on: Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). (EAU, 2022).
5. Brenes FJ, Brotons F, Cozar JM, Fernández-Pro A, Martina JA, Martínez-Beraganza ML, C, Miñana B, Molero JM. Criterios de derivación en HBP para AP, 5 gG. 4ª Ed. Madrid: JM MAGUIRE, 2019.
6. NICE Guidelines. Lower urinary tract symptoms in men. Review 2013. [Publicación en línea]. National Institute for Health and Care Excellence; 2013 Septiembre. [acceso 11 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/urological-conditions/lower-urinary-tract-symptoms>
7. Parsons JK. Lifestyle factors, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2011;21(1):1-4.
8. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mul-ligan K, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7583):25.
9. Mondul AM, Giovannucci E, Platz EA. A prospective study of obesity, and the incidence and progression of lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2014;191(3):715-21.
10. Penson DF, Munro HM, Signorello LB, Blot WJ, Fowke JH; Urologic Diseases in America Project. Obesity, physical activity and lower urinary tract symptoms: results from the Southern Community Cohort Study. *J Urol*. 2011;186(6):2316-22.
11. Toren P, Margel D, Kulkarni G, Finelli A, Zlotta A, Fleshner N. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ*. 2013;346:f2109. doi: 10.1136/bmj.f2109.
12. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;179(6):2119-25.
13. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2012;109 (12):1756-61.
14. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD001042. doi: 10.1002/14651858.CD001042.pub2.
15. Wilt TJ, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001044.
16. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. WITH-DRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD001042.
17. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol*. 2007; 51:1522-33.
18. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A, Córzar-Olmo JM, Descazeaud A, Montorsi F, et al. Efficacy and Safety of hexanic Lipidosterol extract of Serenoa repens (Permixon) in the treatment of lower urinary tract Symptoms due to benign prostatic hyperplasia: Systematic review and metanálisis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus*. 2016 Dec;2(5):553-56.
19. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana López B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of Serenoa repens (Permixon) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/ BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018 Dec; 122(6):1049-1065. Epub 2018 Jun 6.
20. Yamada S, Ito Y. $\alpha(1)$ -Adrenoceptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(202):283-306.
21. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández E. European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59(3):342-52.
22. Yuan J, Liu Y, Yang Z, Qin X, Yang K, Mao C. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):279-88.
23. Wilt TJ, Macdonald R, Rutks I. WITHDRAWN: Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD002081.
24. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int*. 2004; 94(9):1263-70.
25. 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; 66(4):780-8.
26. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, Macdonald R. WITHDRAWN: Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD003851.
27. Cho KJ, Lee JZ, Song YS, Choi JB, Kim DK, Kim YT, et al. Evaluating the Efficacy and Safety of Silodosin on Nocturia in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Prospective, Open-label, Single-arm, Phase IV Trial. *Urology*. 2018 Nov;121:153-157.
28. Xue Z, Lin Y, Jiang Y, Wei N, Bi J. The evaluation of nocturia in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and the analysis of the curative effect after medical or placebo therapy for nocturia: a randomized placebo-controlled study. *BMC Urol*. 2018 Dec 13;18(1):115.
29. Hwang EC, Gandhi S, Jung JH, Imamura M, Kim MH, Pang R, Dahm P. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 11;10:CD007360. doi: 10.1002/14651858.CD007360.pub3
30. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2387-98.
31. Roehrborn CG, Slami P, Barkin J, et al. 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; 57:123-31.
32. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int*. 2008;101 Suppl 3:17-21.
33. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64(6):1081-8.
34. Schoenfeld MJ, Shortridge EF, Gelwicks SC, Cui Z, Wong DG. Treatment patterns in alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. *Am J Mens Health*. 2014;8(3):267-72.
35. Cindolo L, Pirozzi L, Fanizza C, Romero M, Tubaro A, Au-torino R, et al. Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2014. pii: S0302- 2838(14)01180-4. doi: 10.1016/j.euro.2014.11.006
36. Oelke M, Becher K, Castro-Díaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015 Sep;44(5):745-55.

- 37.Yoshida T, Kinoshita H, Shimada S, Taguchi M, Matsuda T. Comparison of Silodosin Monotherapy vs Silodosin With Tadalafil Add-on Therapy in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 2017 Aug;106:153-159.
- 38.Pattanaik S, Sandhu HS, Mavuduru RS, Singh SK, Mandal AK. Efficacy of tamsulosin and tadalafil in relieving benign prostatic hyperplasia related symptoms: A randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Indian J Urol*. 2019 Jan-Mar;35(1):25-33.
- 39.Shelbaia A, Elsaied WM, Elghamrawy H, Abdullah A, Salaheldin M. Effect of selective alpha-blocker tamsulosin on erectile function in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2013 Jul;82(1):130-5.
- 40.Kaplan SA. Side Effects of alpha-Blocker Use: Retrograde Ejaculation. *Rev Urol*. 2009;11(Suppl 1):S14-8.
- 41.Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014 Jun;11(6):1554-66.
- 42.Jung JH, Kim J, MacDonald R, Reddy B, Kim MH, Dahm P. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 22;11:CD012615.
- 43.Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118(4):730-735.
- 44.Lunacek A, Mohamad Al-Ali B, Radmayr C, Weber M, Horninger W, Findl O, et al. Ten years of intraoperative floppy iris syndrome in the era of α -blockers. *Cent European J Urol*. 2018; 71(1):98-104.
- 45.Brenes FJ, Gómez JC. Manejo compartido entre la farmacia comunitaria y la atención primaria del paciente con hiperplasia benigna de próstata (HBP). Ed. SEFAC-SEMERGEN. Madrid, actualización 2021
- 46.Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001 Dec;58(6 Suppl 1):17-24.
- 47.Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007;29(1):17-25.
- 48.Evans HC, Goa KL. Dutasteride. *Drugs Aging*. 2003; 20(12):905-16.
- 49.Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol*. 2018 Jan;5(1):28-32.
- 50.Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. 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;46:488-494.
- 51.Tacklind J1, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3.
- 52.Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11):1052-5. doi: 10.1111/j.1742- 1241.2012.03010.x
- 53.Roehrborn CG, Nickel JC, Andriole GL, Gagnier RP, Black L, Wilson TH, et al. Dutasteride improves outcomes of benign prostatic hyperplasia when evaluated for prostate cancer risk reduction: secondary analysis of the REDuction by DUtasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *Urology*. 2011;78(3):641-6.
- 54.Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *J Urol*. 2011;185(4):1369-73.
- 55.Lieber M, Holtgrewe HL, et al. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. 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;338:557-563.
- 56.Roehrborn, C.G., et al. 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 an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*. 2009. 55: 461.
- 57.Jun JEJ, Kinkade A, Tung ACH, Tejani AM. 5 α -Reductase Inhibitors for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Hosp Pharm*. 2017 Mar-Apr;70 (2):113-119.
- 58.Li Y, Ma J, Qin XH, Hu CY. The efficacy and safety of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2022 Mar;11(3):313-324. doi: 10.21037/tau-22-58.
- 59.Zhou Z, Cui Y, Wu J, Jin H. Efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating males with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2020 Aug;20(2):1566-1574. doi: 10.3892/etm.2020.8851.
- 60.Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care*. 2007;13 Suppl 1:S10-S1
- 61.Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siarni P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005;96:572-577.
- 62.Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z, McVary KT, Burrows PK, Kusek JW. Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1828-34. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.014
- 63.Liu L, Zhao S, Li F, Li E, Kang R, Luo L, et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*. 2016 Sep;13(9):1297-1310.
- 64.Corona G, Tirabassi G, Santi D, Maseroli E, Gacci M, Dicicco M, et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5 α -reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):671-678.
- 65.Wei L, Lai EC, Kao-Yang YH, Walker BR, MacDonald TM, Andrew R. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 α -reductase inhibitors: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Apr 10;365:l1204. doi: 10.1136/bmj.l1204.
- 66.Diviccaro S, Melcangi RC, Giatti S. Post-finasteride syndrome: An emerging clinical problem. *Neurobiol Stress*. 2019 Dec 26;12:100209. doi: 10.1016/j.yynstr.2019.100209
- 67.Hsieh TF, Yang YW, Lee SS, Lin TH, Liu HH, Tsai TH, Chen CC, Huang YS, Lee CC. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0119694. doi: 10.1371/journal.pone.0119694.
- 68.Skelton SC, Macdonald EM, Law MR, Huang A, Paterson JM, Mamdani MM, Juurink D. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. *J Urol*. 2017 May;197(5):1309-1314. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.082.
- 69.Traish AM. Health Risks Associated with Long-Term Finasteride and Dutasteride Use: It's Time to Sound the Alarm. *World J Mens Health*. 2020 Jul;38(3):323-337. doi: 10.5534/wjmh.200012.
- 70.Preston MA, Wilson KM, Markt SC, Ge R, Morash C, Stamper MJ, et al. 5 α -Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med*. 2014 Aug;174(8):1301-7.
- 71.Van Rompay MI, Curtis Nickel J, Ranganathan G, Kantoff PW, Solomon KR, Lund JL, et al. Impact of 5 α -reductase inhibitor and α -blocker therapy for benign prostatic hyperplasia on prostate cancer incidence and mortality. *BJU Int*. 2019 Mar;123(3):511-518.
- 72.Azoulay L, Eberg M, Benayoun S, Pollak M. 5 α -Reductase Inhibitors and the Risk of Cancer-Related Mortality in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):314-20.

73. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:215-224.
74. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362:1192-1202.
75. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med*. 2013;369(7):603-10.
76. Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, et al. 5-Alpha Reductase Inhibitors and the Risk of Prostate Cancer Mortality in Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia. *Mayo Clin Proc*. 2016 Dec;91(12):1717-1726.
77. Wallerstedt A, Strom P, Gronberg H, Nordstrom T, Eklund M. Risk of Prostate Cancer in Men Treated With 5 α -Reductase Inhibitors: A Large Population-Based Prospective Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Nov 1; 110(11):1216-1221.
78. Björnebo L, Nordström T, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Grönberg H, Eklund M, Lantz A. Association of 5 α -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. *JAMA Oncol*. 2022 Jul 1;8(7):1019-1026. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1501. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2022 Jun 16;null. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2022 Oct 1;8(10):1518
79. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK, Ryan ST, Kader AK, McKay RR, et al. Association of Treatment With 5 α -Reductase Inhibitors With Time to Diagnosis and Mortality in Prostate Cancer. *JAMA Intern Med*. 2019 May 6. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0280
80. Monga N, Sayani A, Rubinger DA, Wilson TH, Su Z. The effect of dutasteride on the detection of prostate cancer: A set of meta-analyses. *Can Urol Assoc J*. 2013; 7(3- 4):E161-7.
81. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int*. 2011;109:1162-9.
82. Helfand BT, Blackwell RH, McVary KT. Consequences of switching 5 α hpa-reductase inhibitors on prostate specific antigen velocity. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):218-23.
83. Dekalo S, McArthur E, Campbell J, Ordon M, Powner N, Welk B. 5 α -reductase inhibitors and the risk of bladder cancer in a large, population-based cohort. *Urol Oncol*. 2022 Oct 29;S1078-1439(22)00312-X. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.004.
84. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Tubaro A. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Urol Rep*. 2018 Jun 1;19(8):61.
85. Mónica FZ, De Nucci G. Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun;20(8):929-937.
86. Morelli, A., et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*. 2011. 8: 2746
87. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 1
88. Donatucci C, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1110-6.
89. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2019 Jan 25. doi: 10.1111/bju.14689.
90. Zhang J, Li X, Yang B, Wu C, Fan Y, Li H. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019 Jan;37(1):143-153.
91. Carson CC, Rosenberg M, Kissel J, Wong DG. Tadalafil- a therapeutic option in the management of BPH-LUTS. *Int J Clin Pract*. 2014 Jan;68(1):94-103.
92. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):124-133.
93. Brock G, Broderick G, Roehrborn CG, Xu L, Wong D, Viktrup L. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction. *BJU Int*. 2013 Nov;112(7):990-7.
94. Wang Y, Bao Y, Liu J, Duan L, Cui Y. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018 Jan;10(1):84-92. doi: 10.1111/luts.12144. Epub 2016 Nov 5.
95. Dong Y, Hao L, Shi Z, Wang G, Zhang Z, Han C. Efficacy and safety of tadalafil monotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Urol Int*. 2013; 91(1):10-8.
96. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*. 2012;61(5):917- 25.
97. Kim SW, Park NC, Lee SW, Yang DY, Park JK, Moon DG, et al. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination Therapy of Tamsulosin and Tadalafil for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: Results of a Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled Trial. *J Sex Med*. 2017 Aug;14(8):1018-1027. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.06.006.
98. Olesovsky C, Kapoor A. Evidence for the efficacy and safety of tadalafil and finasteride in combination for the treatment of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men with benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2016 Aug;8(4):257-271.
99. Elkelany OO, Owen RC, Kim ED. Review Combination of tadalafil and finasteride for improving the symptoms of benign prostatic hyperplasia: critical appraisal and patient focus. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:507-13.
100. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburo S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014;191(3):727-33.
101. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*. 2015. doi: 10.1111/bju.13033.
102. Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, De Nunzio C, Gratzke C, Kaplan SA, et al. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*. 2013. pii: S0302-2838(13)00030-4. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018.
103. Gravas S, Palacios-Moreno JM, Thompson D, Concas F, Kamola PJ, Roehrborn CG, Oelke M, Kattan MW, Averbeck MA, Manyak M, Cortés V, Lulic Z. Understanding Treatment Response in Individual Profiles of Men with Prostatic Enlargement at Risk of Progression. *Eur Urol Focus*. 2022 Aug 16;S2405-4569(22)00165-1.
104. D'Agate S, Chavan C, Manyak M, Palacios-Moreno JM, Oelke M, Michel MC, Roehrborn CG, Della Pasqua O. Impact of early vs. delayed initiation of dutasteride/tamsulosin combination therapy on the risk of acute urinary retention or BPH-related surgery in LUTS/BPH patients with moderate-to-severe symptoms at risk of disease progression. *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2635-2643. doi: 10.1007/s00345-020-03517-0.
105. D'Agate S, Wilson T, Adalig B, Manyak M, Palacios-Moreno JM, Chavan C, Oelke M, Roehrborn C, Della Pasqua O. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. *World J Urol*. 2020 Feb;38(2):463-472. doi: 10.1007/s00345-019-02783-x.

- 106.**D'Agate S, Wilson T, Adalig B, et al. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. *World J Urol.* 2019 May 11. doi:10.1007/s00345-019-02783-x.).
- 107.**Kruep EJ, Phillips E, Hogue S, Eaddy M. Early symptom improvement and discontinuation of 5- α -reductase inhibitor (5ARI) therapy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann Pharmacother.* 2014;48(3):343-8.
- 108.**Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Roos EPM, Santos JC, Karanastasis D, Plastino J, Giuliano F, Rosen RC. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int.* 2018 Apr;121(4):647-658. doi: 10.1111/bju.14057.
- 109.**Morlock R, Goodwin B, Gomez Rey G, Eaddy M. Clinical progression, acute urinary retention, prostate-related surgeries, and costs in patients with benign prostatic hyperplasia taking early versus delayed combination 5 α -reductase inhibitor therapy and α -blocker therapy: a retrospective analysis. *Clin Ther.* 2013;35(5):624-33. (coste efectivos).
- 110.**Lin VC, Liao CH, Kuo HC. Progression of lower urinary tract symptoms after discontinuation of 1 medication from 2-year combined alpha-blocker and 5-alpha-reductase inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia in men--a randomized multicenter study. *Urology.* 2014 Feb;83(2):416-21.
- 111.**Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: Epi-LUTS. *BJU Int.* 2009;103 Suppl 3:4-11.
- 112.**Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(4):487-507.
- 113.**Kaplan SA. Utilidad de los antagonistas de los receptores muscarínicos en el tratamiento de los varones con síntomas del tracto urinario inferior secundarios a OPB. *Actas Urol Esp.* 2007;31(2):86-91.
- 114.**Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishi-zawa O, Gotoh M, et al. ASSIST Study Group. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011 Jul;78(1):126-33.
- 115.**Athanasopoulos A, Gyiopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbaliis G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003 Jun; 169(6):2253.
- 116.**Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with α -blockers. *Eur Urol.* 2009;56:534-41.
- 117.**Van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, et al. NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):1003-12.
- 118.**Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al; on behalf of the NEPTUNE Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension. *Eur Urol.* 2014. pii: S0302-2838(14)00653-8. doi: 10.1016/j.euro.2014.07.013
- 119.**Kaplan SA, McCommon 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):2825-30.
- 120.**Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006 Apr; 97 Suppl 2:3-6; discussion 21-2. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06097.x. PMID: 16507045.
- 121.**Luciani LG, Mattevi D, Ravanelli D, Anceschi U, Giusti G, Cai T, Rozzanigo U. A Novel Nomogram Based on Initial Features to Predict BPH Progression. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 8;19(15):9738. doi: 10.3390/ijerph19159738. PMID: 35955094; PMCID: PMC9368684.
- 122.**Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG; MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1422-6; discussion 1426-7. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00708-1. PMID: 16516013.
- 123.**Curtis J. Benign Prostatic Hyperplasia: Does Prostate Size Matter?. *Rev Urol.* 2003; 5 Suppl 4: S12-S17.
- 124.**Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B, Bergner D, Gray T, Narayan P, et al. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol.* 2002;42(1):1-6.
- 125.**Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997;158:481-487.
- 126.**Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, et al. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. The PLESS Study Group. *Urology.* 2000;56(4):610-6
- 127.**Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J Urol.* 2021 Oct;206(4):806-817. doi: 10.1097/JU.0000000000002183.

Algoritmo de tratamiento. Manejo terapéutico de los STUI relacionados con OPB



Seguimiento de la Obstrucción Prostática Benigna



Criterios de derivación en OPB para AP

SEGUIMIENTO DE LA OBSTRUCCIÓN PROSTÁTICA BENIGNA

La OPB es una enfermedad crónica de alta prevalencia en el varón a partir de los 50 años de edad, que aunque no suele influir en la supervivencia del individuo, se acompaña de síntomas molestos que afectan a su calidad de vida. Los índices de progresión clínica de los varones con OPB son altos y aumentan progresivamente con la edad ⁽¹⁻³⁾, con agravamiento de los síntomas, empeoramiento de la calidad de vida y aparición de complicaciones como la retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de realizar un tratamiento quirúrgico, entre otras.

El seguimiento del varón con STUI/OPB debe contemplar la valoración de la respuesta al tratamiento inicial, así como la monitorización de la evolución clínica a largo plazo. En los pacientes que no requieren tratamiento quirúrgico, el seguimiento lo realizará el médico de familia en Atención Primaria, aunque ante la aparición de determinadas situaciones se recomendará la derivación a Urología (Tabla 1).

Las recomendaciones respecto al seguimiento para todas las modalidades de tratamiento conservador o quirúrgico se basan en datos empíricos o en consideraciones teóricas, pero no en estudios basados en evidencias (*calidad de la evidencia débil; recomendación fuerte a favor*).

Tabla 1. Criterios de derivación a urología durante el seguimiento de la OPB

1. Pacientes con OPB que tras iniciar un tratamiento farmacológico tienen una insuficiente respuesta de los síntomas (disminución de la puntuación del cuestionario IPSS < 4 puntos): • Sin 5-ARI: después de 3 meses de tratamiento. • Con 5-ARI: después de 6 meses de tratamiento.
2. Cuando durante el seguimiento de la enfermedad se produzca un empeoramiento de los síntomas (incremento de la puntuación de cuestionario IPSS mayor o igual a 4 puntos) y la revaluación del paciente lo indique.
3. Ante la sospecha de cáncer de próstata: PSA > 10 ng/ml o PSA > 4 ng/ml y PSA libre < 20 % del total.
4. En pacientes tratados con 5-ARI, una elevación del PSA mayor o igual a 0,3 ng/ml respecto al nivel más bajo de PSA obtenido durante el tratamiento, confirmada y mantenida a las 4-6 semanas.
5. Retención aguda de orina.
6. Elevación de la creatinina sérica > 1,5 mg/dl secundaria a uropatía obstructiva.
7. Vejiga neurógena por enfermedad neurológica.
8. Complicaciones obstructivas: residuos posmiccionales > 150 ml, divertículos vesicales, litiasis vesical, hematuria de repetición o infecciones urinarias de repetición.

1. Seguimiento al inicio del tratamiento farmacológico

En los pacientes que presentan sintomatología moderada (IPSS 8-19) o grave (IPSS ≥ 20) que deben iniciar un tratamiento farmacológico, recomendamos las siguientes visitas de seguimiento:

- Primera visita: se realizará al primer mes de iniciado el tratamiento, su objetivo es valorar la tolerancia a este. Ante la aparición de efectos adversos importantes se debe cambiar el fármaco prescrito.
- Segunda visita: su objetivo es confirmar la efectividad y adherencia al tratamiento. Valora la respuesta al tratamiento mediante la anamnesis y la repetición del cuestionario IPSS. Se considera una buena respuesta al tratamiento a la reducción de la puntuación del cuestionario IPSS ≥ 4 puntos, en cuyo caso se continuará el tratamiento pautado. En caso contrario, se valorará cambiar el tratamiento o la derivación a Urología. Sus contenidos y cronología dependerán de que el tratamiento utilizado incluya o no 5-ARIs.
 - Sin 5-ARI: se programará al tercer mes de iniciado el tratamiento, por ser el período en el que se alcanza su máxima eficacia.
 - Con 5-ARI: se programará al sexto mes de iniciado el tratamiento, por ser el período en el que se alcanza su máxima eficacia. Además de la anamnesis y la repetición del cuestionario IPSS, se incluye la determinación del PSA. El valor del PSA se reduce al 50 % de su valor inicial tras 6 meses de tratamiento con un 5-ARI. Cuando no se consigue esta reducción suele deberse a la falta de adherencia.

c. Tercera visita: se programará transcurrido un año de iniciado el tratamiento. Su objetivo es confirmar la efectividad y adherencia al tratamiento a medio plazo, mediante la anamnesis y la monitorización del cuestionario IPSS.

- Cuando se produce un empeoramiento objetivo de los síntomas (definido como el incremento en la puntuación del cuestionario IPSS ≥ 4 puntos), hay que valorar el cambio de tratamiento o la derivación a Urología.
- En los pacientes en los que su régimen terapéutico incluye un 5-ARI, además repetiremos la determinación del PSA, ya que su valor sigue disminuyendo al menos durante el primer año del tratamiento, y nos servirá como valor de referencia para futuras monitorizaciones.
- Si el paciente se mantiene clínicamente estable, programaremos su valoración anualmente.

Recientemente se ha publicado un estudio epidemiológico realizado en consultas de Atención Primaria y Urología en España que muestra que hasta un 48,4 % de los pacientes con STUI/OPB presentan criterios de progresión de la enfermedad⁽⁴⁾. De los 670 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría presentaba STUI moderados-graves (74,6%), volúmenes prostáticos ≥ 30 cc (81,7 %) y PSA $\geq 1,5$ ng/mL (72,1 %)⁽⁴⁾.

La mayoría de los pacientes en riesgo de progresión recibieron alfa-bloqueantes (AB) en monoterapia (60-51 %) y solo al 27-36 % se les pautó una terapia con 5-ARI, capaces de reducir la progresión de la enfermedad⁽⁵⁾; por lo que reciben un tratamiento subóptimo según las recomendaciones de las guías clínicas^(1,6).

Además, al 60 % de estos pacientes no se les cambió de tratamiento durante un periodo medio de 3,5 años. Por lo que es necesario tener en cuenta que las visitas de seguimiento son de vital importancia de cara a obtener un tratamiento individualizado para pacientes en riesgo de progresión valorando el cambio de AB a AB+ 5-ARI.

Las consecuencias del retraso en el inicio de la terapia de combinación (5-ARI + AB), se han evaluado en un estudio reciente. Se ha observado que un retraso ≥ 6 meses en el inicio de la TC supone una menor tasa de respuesta al tratamiento, un menor beneficio en reducción de síntomas y una mayor incidencia de complicaciones (RAO, cirugía asociada a OPB) a 4 años, comparado con la TC desde el inicio^(7,8).

2. Seguimiento del paciente con STUI/OPB en situación estable

Incluye a todos los pacientes con STUI/OPB que siguen un régimen de espera vigilada o tratamiento farmacológico y que se encuentran clínicamente estables.

- a. **Monitorización clínica de los síntomas:** se realizará anualmente mediante anamnesis y repetición del cuestionario IPSS. Además, dada la baja adherencia al tratamiento de los pacientes con STUI/OPB ⁽⁴⁾, es conveniente interrogar sobre su cumplimentación.
 - Cuando se produzca un empeoramiento de los síntomas (incremento de la puntuación de cuestionario IPSS ≥ 4 puntos) está indicado reevaluar al paciente con el mismo protocolo que en el diagnóstico inicial: exploración física, sedimento de orina, bioquímica (glucemia, creatinina y PSA) y ecografía urológica-abdominal. Según los resultados del estudio, se valorará el cambio de tratamiento o la derivación a Urología (Tabla 1).
 - Si el paciente se mantiene en situación estable, seguiremos con la valoración anual.

b. Perspectivas de futuro sobre el cribado del cáncer de próstata

Este comité científico de consenso ha debatido sobre la necesidad de incluir unas recomendaciones específicas en relación con diagnóstico precoz de cáncer de próstata con independencia de la presencia o no de STUI/OPB. Para ello han considerado los datos disponibles hasta este momento, que reflejan la situación actual del tema. En 2012, el grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos (USPSTF) publicó una reco-

mendación contra la detección de cáncer de próstata aplazada en la determinación de PSA que fue adoptada en las Directrices de la Asociación Americana de Urología (AUA) de 2013, y resultó en una reducción en el uso de PSA para la detección temprana ⁽⁹⁾. Esta reducción en el uso de pruebas de PSA se ha puesto en relación con tasas más altas de enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico (aumento del 6 % en el número de pacientes con cáncer de próstata metastásico) ⁽¹⁰⁻¹³⁾. Esta tendencia se está también apreciando en la actualidad en nuestro entorno. La evidencia adicional sugiere la existencia de un beneficio a largo plazo de la detección de la población con PSA en términos de reducción de la mortalidad específica por cánceres ^(14,15).

En septiembre del año 2022, como parte del Plan de la UE para el Cribado del Cáncer que se propondrá en el marco del Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer, la Comisión Europea presenta un nuevo enfoque para ayudar a los Estados miembros a intensificar el cribado del cáncer, incluyendo el cáncer de próstata en hombres de hasta 70 años sobre la base de pruebas del antígeno prostático específico, e imágenes por resonancia magnética (MRI) como seguimiento ^(16,17).

El comité científico considera, tras un amplio debate, que el posicionamiento sobre este tema debería ser motivo de un nuevo documento de consenso entre las Sociedades participantes y queda por lo tanto emplazado a un futuro documento que consensue una estrategia común de actuación de acuerdo con la evidencia disponible y a las estrategias recomendadas por la Comisión Europea.

Es importante señalar algunos aspectos en relación con el cribado de cáncer de próstata y la OPB:

- La OPB no supone un aumento del riesgo para padecer un cáncer de próstata⁽¹⁸⁾.
- Los varones a los que se les vaya a realizar cribado del cáncer de próstata con PSA deben ser previa y adecuadamente informados, de forma clara y entendible, de los potenciales beneficios y daños del cribado y otorgar su consentimiento^(19, 20).
- El cribado del cáncer de próstata se puede ofrecer a hombres que tengan una esperanza de vida de al menos 15 años, por lo que en general no se recomienda a varones mayores de 70 años^(19, 20).
- Se desconocen los intervalos óptimos de determinación del PSA para el cribado del cáncer de próstata, pero en la mayoría de ensayos clínicos son al menos de periodicidad bienal⁽¹⁹⁾.
- En pacientes sin tratamiento con 5-ARIs la interpretación del valor del PSA se debe realizar según aparece en este documento en el apartado de diagnóstico (algoritmo de tratamiento, Figura 2 del capítulo de diagnóstico).
- En pacientes tratados con 5-ARIs se ha documentado en ensayos clínicos una disminución significativa frente a placebo en la incidencia global del cáncer de próstata, a expensas de los cánceres de grado bajo e intermedio, con un leve aumento relativo del diagnóstico de tumores de alto grado, sin que se pueda establecer una relación causal. En estudios poblacionales posteriores no se ha podido demostrar que el tratamiento con 5-ARI ocasione un aumento de la mortalidad total o cáncer-específica, pero sí un retraso en el diagnóstico⁽²¹⁻²⁵⁾ (ver el capítulo de tratamiento con 5-ARI de este documento).

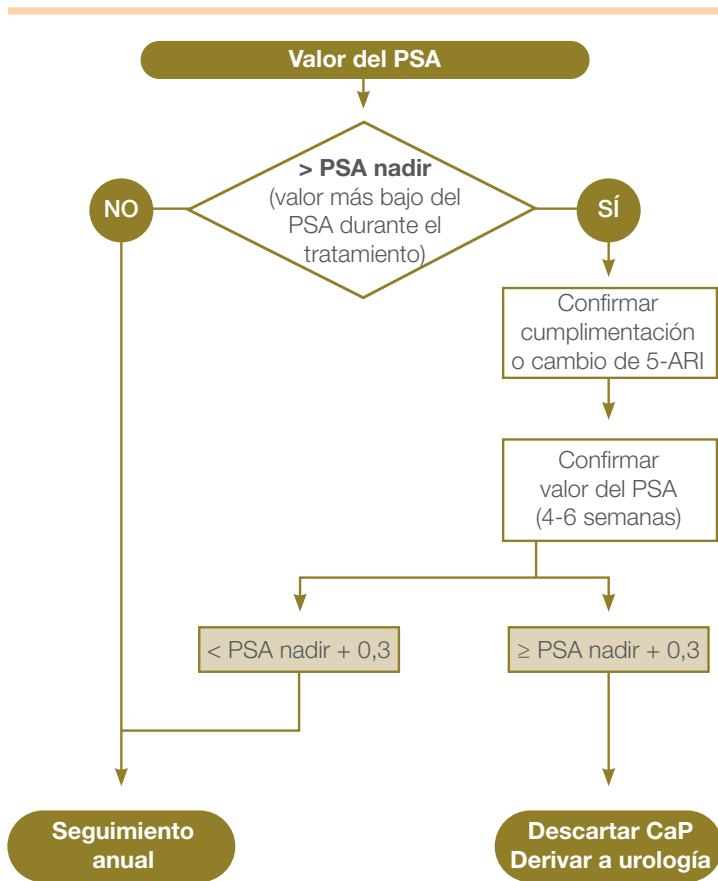
- Del punto anterior se desprende la importancia de interpretar correctamente el valor del PSA obtenido en pacientes tratados con 5-ARIs. Se debe realizar tomando como referencia el valor más bajo del PSA obtenido durante el tratamiento con finasterida o dutasterida (PSA nadir). Si el valor obtenido es mayor o igual al PSA nadir, se debe confirmar la cumplimentación del tratamiento y descartar posibles cambios entre presentaciones o moléculas de 5-ARIs, que pudieran ser la causa de la elevación del PSA⁽²⁶⁾. En ausencia de las anteriores circunstancias, se repetirá la determinación del PSA a las 4-6 semanas. Si tras la repetición del PSA su valor es $\geq$ al PSA nadir + 0,3, se derivará al paciente a Urología para descartar un cáncer de próstata^(27, 28) (Figura 1).

3. Pacientes con STUI/OPB sometidos a tratamiento quirúrgico

El 88-90 % de los pacientes tratados con RTUP mejoran de los STUI de forma significativa. Sin embargo, un porcentaje de ellos necesitarán ser reintervenidos por recidiva de los síntomas. Otro aspecto a considerar es que el tratamiento mediante RTUP de la OPB no evita el riesgo de padecer un cáncer de próstata.

Son pacientes monitorizados habitualmente por Urología, por lo que cualquier recidiva de los síntomas deberá ser derivada.

Figura 1. Interpretación del valor del PSA
en pacientes tratados con 5-ARIs



PSA: antígeno prostático específico.
CaP: cáncer de próstata.

Marberger M, et al. BJU Int 2011;109:1162-9.
Marks LS, et al. J Urol 2006;176:868-74.

BIBLIOGRAFÍA

- Brenes FJ, Brotons F, Cozar JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Martínez-Berganza ML, Miñana B, Molero JM. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para Atención Primaria. 4ª ed. Madrid: JM Maguire S.L.; 2019.
- Cózar JM, Hernández C, Miñana B, Morote J, Álvarez-Cubero MJ. Papel del antígeno prostático específico ante las nuevas evidencias científicas, una nueva actualización en 2020. Actas Urol Esp. 2021;45(1):21-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480620302059?via%3Dihub>
- Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. J Urol. 2006;176(3):868-74. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2006.04.024>
- Molero J M, Miñana B, Palacios-Moreno JM, Téllez Martínez-Fornes M, Lorite Mingot D, Agra Rolán A, et al. Real-world assessment and characteristics of men with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care and urology clinics in Spain. Int J Clin Pract. 2020;74(11):e13602. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13602>.
- Miñana B, Molero JM, Agra Rolán A, Martínez-Fornes MT, Pinto RC, Lorite Mingot D, et al. Real-world therapeutic management and evolution of patients with benign prostatic hyperplasia in primary care and urology in Spain. Int J Clin Pract. 2021;e14250. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14250>
- Gravas S (chair), Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. Actualización 2022. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts>
- D'Agate S, Wilson T, Adalig B, Manyak M, Palacios-Moreno JM, Chavan C, et al. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. World J Urol. 2019;38(2):463-72. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00345-019-02783-x>
- D'Agate S, Chavan C, Manyak M, Palacios-Moreno JM, Oelke M, Michel MC, et al. Impact of early vs. delayed initiation of dutasteride/tamsulosin combination therapy on the risk of acute urinary retention or BPH-related surgery in LUTS/BPH patients with moderate-to-severe symptoms at risk of disease progression. World J Urol. 2021;39(7):2635-43. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00345-020-03517-0>
- Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012. 157: 120.
- Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. Nat Rev Urol, 2017. 14: 26.
- Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoaq J, Wright JD, Sedrakyan A. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. JAMA Oncol. 2017 May 1;3(5):705-707.
- Shah N, Ioffe V, Huebner T, Hristova I. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. Rev Urol. 2018;20(2):77-83.
- Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. Eur Urol Focus. 2018 Jan;4(1):121-127. doi: 10.1016/j.euf.2017.10.014. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29162421; PMCID: PMC6217835.

- 14.**Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1914-1931.
- 15.**Illic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519.
- 16.**Council recommendation 2022/0290 (NLE). Proposal for a Council Recommendation (CR) on Strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC. 20 septiembre 2022. [Consultada 20 Dec 2022]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf
- 17.**SAPEA, Science Advice for Policy by European Academies. Improving cancer screening in the European Union [Internet]. Berlin: SAPEA; 2022. [Actualizada 2 mar 2022, consultada 20 Dec 2022]. Disponible en: <https://sapea.info/wp-content/uploads/cancer-screening-report.pdf>
- 18.**Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neu-houser ML, Lin DW, et al. Association of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2011;173:1419-28.
- 19.**Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Comford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU -EANM-ESTRO-ESUR -SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER [Internet]. [cited 2019Jun 15]:1-162. Available from: <https://uroweb.org/guide-line/prostate-cancer/#1>
- 20.**US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*2018;319:1901-13.
- 21.**Van Rompay MI, Curtis Nickel J, Ranganathan G, Kantoff PW, Solomon KR, Lund JL, et al. Impact of 5 α -reductase inhibitor and α -blocker therapy for benign prostatic hyperplasia on prostate cancer incidence and mortality. *BJU Int* 2018;123:511-8.
- 22.**Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, et al. Health Services Research The Use of 5-Alpha Reductase Inhibitors to Manage Benign Prostatic Hyperplasia and the Risk of All-cause Mortality. *Urology* 2018;119:70-8.
- 23.**Wallerstedt A, Strom P, Grönberg H, Nordström T, Eklund M. Risk of Prostate Cancer in Men Treated With 5 α -Reductase Inhibitors—A Large Population-Based Prospective Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018;110:1216-21.
- 24.**Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, et al. 5-Alpha Reductase Inhibitors and the Risk of Prostate Cancer Mortality in Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1717-26.
- 25.**Azoulay L, Eberg M, Benayoun S, Pollak M. 5 α -Reductase Inhibitors and the Risk of Cancer-Related Mortality in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:314-7.
- 26.**Helfand BT, Blackwell RH, McVary KT. Consequences of switching 5 α -reductase inhibitors on prostate specific antigen velocity. *J Urol* 2010;184:218-23.
- 27.**Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2011;109:1162-9.
- 28.**Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The Interpretation of Serum Prostate Specific Antigen in Men Receiving 5 α -Reductase Inhibitors: A Review and Clinical Recommendations. *J Urol* 2006;176:868-74.



Detección y seguimiento de pacientes con STUI/OPB desde la Farmacia Comunitaria

Criterios de derivación en OPB para AP

1. Introducción

El farmacéutico comunitario tiene una posición estratégica (por su accesibilidad y sus competencias) para colaborar con el médico en la detección temprana, el tratamiento y el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) por Obstrucción Prostática Benigna (OPB). Su intervención aumenta la adherencia al tratamiento de los pacientes con STUI debidos a OPB, conllevando una ligera mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida ⁽¹⁾.

El desarrollo de una metodología estandarizada, uso de criterios consensuados de derivación y guías farmacoterapéuticas según la última evidencia disponible, son herramientas necesarias para el abordaje correcto de estos pacientes ⁽²⁾. Tanto en otros países, como en el nuestro, se han elaborado documentos con el fin de establecer y consensuar la intervención del farmacéutico comunitario en colaboración con el médico, en la atención a pacientes con STUI ⁽³⁻⁵⁾. Estas guías deben ser constantemente actualizadas y alcanzar el mayor consenso entre los profesionales.

La utilización en la farmacia comunitaria (FC) de herramientas informáticas orientadas a la actividad asistencial (como el módulo de OPB de SEFAC e_XPERT) facilita el registro, el acceso a cuestionarios y la elaboración de informes de derivación al médico si es preciso.

2. Detección temprana de la OPB

La OPB es una enfermedad progresiva. No diagnosticarla y dejarla evolucionar aumenta la probabilidad de progresar clínicamente, empeorando los síntomas, las complicaciones y la calidad de vida ⁽⁶⁻⁸⁾.

Aproximadamente el 60 % de los varones adultos presenta al menos un STUI ⁽⁹⁾. La OPB es considerada por muchos pacientes como un proceso “normal” del envejecimiento, por lo que cuando sufren STUI no consultan a los profesionales sanitarios ⁽¹⁰⁾. La colaboración en el diagnóstico de la OPB desde la FC puede ser de gran utilidad, sobre todo en la valoración farmacéutica inicial de los varones con STUI ⁽⁴⁾. El farmacéutico debería preguntar a los varones mayores de 50 años (sin tratamiento para ITU/OPB), aprovechando las visitas regulares a la FC, por la presencia de STUI ⁽⁵⁾.

2.a. Herramientas disponibles en FC

Desde la FC se puede realizar una anamnesis, así como una valoración de la intensidad de los STUI, que facilitarán información al médico de AP para realizar el diagnóstico junto al resto de pruebas recomendadas ⁽⁴⁾.

Historia clínica y anamnesis (Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ^(8,11):

Deben recogerse aspectos que puedan enmascarar su diagnóstico ^(7,8,11-14). Estos datos deben ser recopilados tanto en la consulta médica como en la FC ⁽⁴⁾.

- Antecedentes personales y familiares de patología prostática y urológica.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS), patología vesical, orquitis, patología rectal (hemorroides, etc.).
- Intervenciones quirúrgicas pélvicas e instrumentaciones uretrales (sondajes, etc.).

- Hábitos higiénico-dietéticos: por ejemplo, un consumo elevado de líquidos, alcohol, cafeína o tabaco, podría favorecer los STUI.
- Enfermedades concomitantes. Algunas enfermedades pueden originar síntomas urinarios, como: la diabetes (polaquiuria), insuficiencia cardíaca (nocturia), enfermedades neurológicas como Parkinson, accidentes vasculocerebrales, etc., urgencia e incontinencia, retención aguda de orina (RAO) y otras enfermedades renales y urológicas.
- Tratamientos actuales. Determinados fármacos pueden producir sintomatología urinaria, por ejemplo:
 - Antihistamínicos de primera generación, anticolinérgicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o calcioantagonistas: disminuyen la contractilidad vesical.
 - Diuréticos: aumentan la frecuencia miccional.
 - Antidepresivos tricíclicos: producen un incremento del tono prostático.
 - Agonistas colinérgicos: aumentan la contractibilidad vesical.
 - Simpaticomiméticos, levodopa, betabloqueantes, benzodiazepinas: aumentan la resistencia a la salida de la vejiga.
- Función sexual. Existe relación entre la presencia de disfunción eréctil (DE) y los STUI por OPB ⁽¹⁵⁾. Si se aprecia DE, se aconseja su valoración mediante el cuestionario SHIM abreviado (*Sexual Health Inventory for Men*) ⁽⁶⁾.
- Cuadro clínico (tiempo de evolución, síntomas como fiebre o dolor) y severidad. Si predominan STUI de llenado se aconseja la realización del diario miccional de tres días.

Evaluación de los STUI

International Prostate Symptom Score (I-PSS) (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor) ^(8,11):

Para la evaluación de los STUI se recomienda la utilización del I-PSS (Figura 1). Este cuestionario, desarrollado y validado en Estados Unidos ⁽¹⁶⁾, fue posteriormente traducido y validado en español ⁽¹⁷⁾. Es autoadministrado, por lo que puede ser entregado al paciente para su cumplimentación ⁽⁴⁾.

No es un test diagnóstico de OPB pero tiene una gran importancia en la valoración diagnóstica inicial, tratamiento y seguimiento de los pacientes con STUI/OPB ⁽⁸⁾.

Dispone de siete ítems que valoran los diferentes tipos de STUI y uno octavo que valora la calidad de vida, con seis posibles respuestas, que puntúan de 0 a 5. Las preguntas 2, 4 y 7 son sobre llenado, la 3, 5 y 6 sobre vaciado y la 1 sobre síntomas posmiccionales (Figura 1).

En función del resultado clasifica la sintomatología prostática en: leve (0-7), moderada (8-19) y grave (20-35).

Figura 1. I-PSS, versión española ⁽¹⁹⁾

Preguntas	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aprox. la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

PUNTUACIÓN I-PSS TOTAL:

CALIDAD DE VIDA

8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?

Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Total
0	1	2	3	4	5	6

Cuestionario rápido de cribado de pacientes con STUI/OPB

Es una herramienta que permite detectar con tan solo 3 preguntas (Figura 2), si el paciente presenta STUI por OPB. El 88 % de los pacientes con una puntuación de 3 o mayor y un valor de PSA ≥ 2 son diagnosticados de OPB (valor equivalente al de pacientes con un I-PSS ≥ 8 y PSA ≥ 2)⁽¹⁸⁾. A pesar de ello, es recomendable que el paciente cumplimente en todos los casos el I-PSS, ya que nos aportará una valoración inicial de los STUI que será necesaria para un correcto seguimiento farmacoterapéutico.

Figura 2. Cuestionario rápido de cribado de pacientes con STUI/OPB⁽¹⁸⁾

En el último mes, ¿con qué frecuencia...	Nunca	Rara vez	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Siempre o casi siempre
1. ... le ha costado empezar a orinar cuando llevaba un rato aguantándose?	0	1	2	3	4	5
2. ... le ha costado empezar a orinar por la noche?	0	1	2	3	4	5
3. ... el chorro de orina ha sido más débil por la noche?	0	1	2	3	4	5

Suma las puntuaciones de las preguntas 1, 2 y 3. Si el resultado es > 3 , posible STUI/OPB.

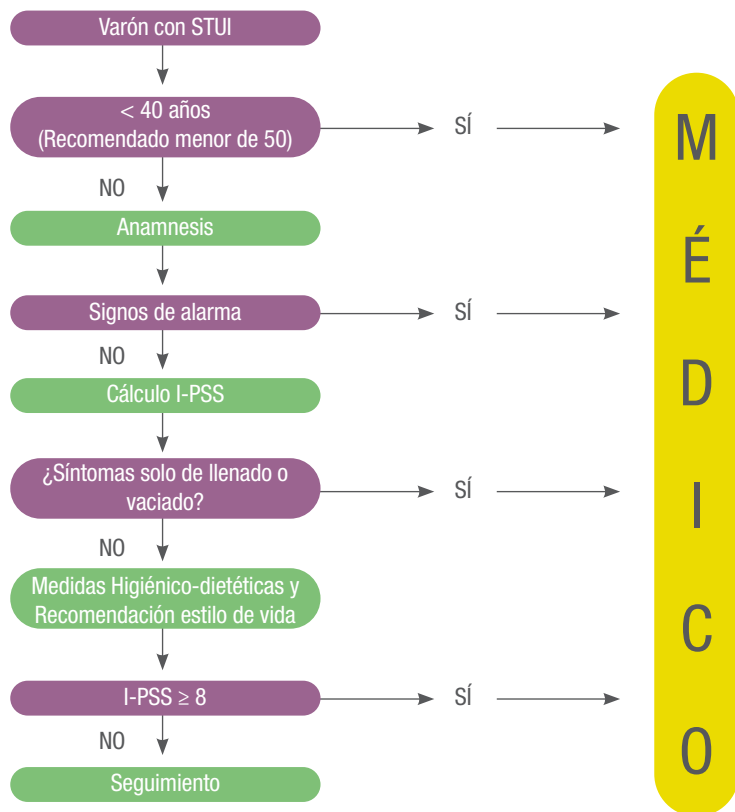
2.b. Derivación al médico de familia

Tras esta evaluación inicial, el farmacéutico comunitario derivará al médico de familia para completar la valoración diagnóstica en los siguientes casos:

- Edad inferior a 40 años. Aunque se aconseja en menores de 50⁽⁴⁾.
- Pacientes que solo presenten síntomas de llenado o de vaciado⁽⁴⁾. La OPB suele manifestarse con sintomatología mixta. La presencia de un solo tipo de STUI nos hará dudar de que estos se deban a OPB⁽⁶⁻⁸⁾.

- I-PSS ≥ 8 ⁽⁴⁾ o con puntuación del test de cribado rápido mayor o igual a 3⁽¹⁹⁾. Los hombres con síntomas moderados (I-PSS 8-19) a graves (I-PSS 20-35) presentan un riesgo tres veces mayor de RAO⁽¹⁹⁾.
- Pacientes con gran afectación de la calidad de vida, ≥ 5 puntos en el ítem número 8 del I-PSS⁽⁵⁾.
- Pacientes que en la anamnesis se detecten signos de alarma⁽⁵⁾:
 - o Fiebre.
 - o Dolor en fosa renal o región pélvica.
 - o Infección del tracto urinario inferior (ITU) recién diagnosticada o antecedentes de ITU de repetición.
 - o Incapacidad repentina para orinar.
 - o Macrohematuria.
 - o Antecedentes recientes de instrumentación uretral, cirugía, radioterapia o traumatismo pélvico o sacrolumbar.
 - o Incontinencia urinaria o fecal.
 - o Antecedentes de traumatismo o lesiones de la médula espinal.

2.c. Algoritmo de detección temprana de STUI/OPB en FC



3. Tratamiento desde la FC

El objetivo del tratamiento del paciente con STUI por OPB desde la FC será disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como evitar la progresión de la enfermedad. Para ello debemos brindar al paciente una información clara y concisa, que responda a sus expectativas y necesidades.

Se hace necesario, por tanto, educar y motivar al paciente acerca de su tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico, mediante el desarrollo de técnicas individualizadas en las que familiares y cuidadores pueden ser de gran ayuda, implicándolos así en su patología y haciéndoles partícipe de su progreso, con el objeto de fomentar su adherencia.

Este tratamiento del paciente se va a enmarcar dentro de un abordaje multidisciplinar y coordinado con Atención Primaria, médico de familia y enfermería.

3.a Vigilancia expectante y medidas higiénico-dietéticas

Pacientes con un I-PSS ≤ 7 y que nos refieren una buena calidad de vida pueden recibir asesoramiento sobre una combinación de modificación del estilo de vida y una vigilancia expectante periódica (nivel de evidencia: alto; grado de recomendación: fuerte a favor) ^(8,11).

Las medidas higiénico-dietéticas deben ofrecerse antes o de forma concomitante con el tratamiento farmacológico (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación: fuerte a favor) ⁽²⁰⁾.

Tabla 1. Medidas higiénico-dietéticas

Revisión y optimización de la medicación que podría alterar la dinámica de la micción, destacamos por su frecuencia de uso:
- Adaptar la hora de toma de diuréticos al estilo de vida del paciente, para disminuir posibles episodios de nocturia. Adaptar también la toma según las horas de salidas de casa
- Antihistamínicos de primera generación sin necesidad de prescripción médica y calcio-antagonistas, ya que disminuyen la contractilidad vesical, dificultando la micción
Asesorar sobre una ingesta adecuada de agua (1.5 - 2 L/día) y la restricción al menos 2 horas antes de acostarse o de salir de casa
Evitar o restringir el consumo de bebidas con efecto diurético (cerveza) o irritante vesical (café, té), así como de comidas picantes
Evitar estreñimiento con dietas ricas en fibra
Reducción de peso y aumento de ejercicio físico
Asesorar sobre la técnica de doble vaciado vesical consistente en volver a orinar pasados uno o dos minutos para disminuir el residuo posmiccional y de esa manera los episodios de nocturia
Técnicas de reentrenamiento vesical, donde el paciente va aumentando de una manera programada el tiempo entre micciones diurnas para incrementar la capacidad vesical; además ayudará al varón a recuperar la confianza en el control de su vejiga
Instruir en la extracción del residuo uretral tras la micción para evitar goteo posmiccional

(Adaptada de 8,11,21).

Señalar también que cuando el paciente con OPB ya está en tratamiento por su médico, nuestra labor será reforzar las medidas higiénico-dietéticas acordadas entre paciente y médico, comprobando que no tiene dudas y educando sobre la importancia de llevarlas a cabo para la adecuada evolución de su patología, ya que dichas medidas van a mejorar el resultado del tratamiento farmacológico.

3.b Tratamiento farmacológico desde FC

En este momento la fitoterapia es el único tratamiento disponible sin prescripción en nuestro país. Actualmente no existe suficiente evidencia que sustente su recomendación desde la FC para el tratamiento de los STUI por OPB ^(22,23).

Cerca de 30 compuestos fitoterápicos han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de STUI por OPB. Cabe destacar entre ellos *Serenoa repens*, también denominada *Sabal serrulata* ⁽²⁴⁾, y *Pygeum africanum*, ya que son los más utilizados ⁽²⁵⁾. Ambos están autorizados para el tratamiento de los STUI secundarios a OPB. No obstante, en la actualidad existe mucha controversia sobre su efectividad y existe desconocimiento sobre su mecanismo de acción ⁽²²⁾.

Con respecto a *Serenoa repens*, se han publicado dos metaanálisis sobre la eficacia en los que se observa una disminución de los episodios de nocturia, una mejora del flujo máximo en comparación al placebo y un alivio de STUI/OPB similar a la tamsulosina y finasterida a corto plazo, con un perfil de seguridad favorable y con un impacto muy limitado en la función sexual ⁽⁶⁾. Si bien otros metaanálisis no encuentran más efectividad que placebo ⁽²³⁾.

4. Seguimiento farmacoterapéutico

Además de ser el último profesional sanitario con el que contacta el paciente antes de iniciar su tratamiento, el farmacéutico interacciona frecuentemente con el paciente que acude a retirar su medicación, posicionándolo estratégicamente.

4.a. Primera dispensación y plan de seguimiento

Cobra gran importancia la primera dispensación, en esta se evaluarán los criterios de no dispensación (alergia, contraindicación, intolerancia), nos aseguraremos que conoce la enfermedad y de que tiene la información necesaria sobre el adecuado proceso de uso del medicamento, preguntaremos las expectativas que tiene del tratamiento. Le pediremos cumplimentar el cuestionario I-PSS y asesoraremos sobre medidas higiénico-dietéticas y modificación del estilo de vida si no lo hemos hecho previamente ⁽⁵⁾.

En todas las dispensaciones posteriores se revisará la adherencia y tolerabilidad del tratamiento ⁽⁴⁾.

Con respecto al uso de los medicamentos: los alfa-bloqueantes (AB) no uroselectivos debería realizarse una administración nocturna, titulando la dosis ⁽⁸⁾. No deben abrirse las cápsulas o fraccionar los comprimidos de liberación modificada pues se afectaría la biodisponibilidad o los que contengan dutasterida por el riesgo de provocar irritación de la mucosa orofaríngea ⁽²⁶⁾.

Tras la primera dispensación, se recomienda una primera visita al mes del inicio del tratamiento, una segunda a los 3 meses o a los 6 en pacientes tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI) y una tercera al año. Posteriormente en los pacientes controlados se recomienda una visita anual ⁽⁴⁾.

En todas las visitas se debe evaluar la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y de resultados negativos de la medicación (RNM). Prestaremos especial atención a la seguridad del tratamiento (efectos adversos) y a la adherencia a este. Así como a la efectividad desde la segunda visita ⁽⁴⁾.

4.b. Evaluación de la seguridad

Entre los efectos secundarios de los AB (descritos en la Tabla 2), destacan los cardiovasculares en los no uroselectivos (terazosina, doxazosina y alfuzosina) y las alteraciones de la eyaculación entre los uroselectivos (tamsulosina y silodosina) ⁽⁴⁾.

Los efectos adversos más destacables de los 5-ARI son: efectos adversos generales (17-20 %), de la esfera sexual (disfunción eréctil 4,5-8 %, disminución libido 1,9-6,4 %, trastorno de la eyaculación 0,5-3,7 %), vértigo, cefalea, astenia y ginecomastia. Cuando se utilizan en terapia combinada con AB los efectos adversos son más frecuentes que con la monoterapia ⁽⁸⁾.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (I-PDE5) (tadalafilo), presentan como principales efectos adversos: cefalea, dolor de espalda, rubor facial y dispepsia. Cuando se utilizan conjuntamente con AB sus efectos adversos son similares a los de ambos fármacos por separado, excepto los efectos gastrointestinales y la cefalea que tienen una mayor incidencia ⁽⁸⁾.

Entre los efectos adversos más frecuentes de los antimuscarínicos (solifenacina) podemos destacar: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, náuseas, dispepsia y dolor abdominal ⁽²⁷⁾.

La fitoterapia ha mostrado un buen perfil de seguridad, presentando tan solo algunos efectos adversos gastrointestinales ⁽²⁸⁾.

4.c. Valoración de la efectividad

A partir de la segunda visita, coincidiendo con el momento en el que el tratamiento alcanza su máxima eficacia (3 meses sin 5-ARI y 6 meses con 5-ARI), se debe valorar la efectividad de este. Para ello, se realiza una nueva anamnesis y repite el cues-

Tabla 2. Efectos adversos de los AB.
Adaptado de Brenes y cols (2019) ⁽⁸⁾.

Fármaco	Efectos adversos		
	Frecuentes (1-10 %)	Poco frecuentes (0,1-1 %)	Raros (<0,1 %)
Terazosina	Astenia/fatiga. Mareo/ vértigo. Rinitis. Hipotensión postural. Visión borrosa. Náuseas. Edemas.	Síncope	IFIS
Doxazosina	Astenia/fatiga. Mareo/ vértigo. Hipotensión ortostática. Rinitis. Somnolencia. DE. Disminución de la libido, Aneyaculación.	Edema facial/periférico. Disnea. Somnolencia. Síncope.	Visión borrosa. Prurito. Diarrea, vómitos.
Alfuzosina	Mareo/vértigo. Astenia/ fatiga. Hipotensión postural. Cefalea. Náusea/diarrea. Dolor abdominal. Trastornos eyaculatorios. DE.	Somnolencia. Visión borro- sa. Taquicardia. Síncope. Rinitis. Edema. Sofocos.	Síncope. Angioede- ma. Dolor torácico.
Tamsulosina	Trastornos eyaculatorios (4-8, 4%). Mareo/ vértigo. DE (1-5%).	Hipotensión postural. Cefa- lea. Palpitaciones. Astenia. Rinitis. Diarrea. Náuseas/ vómitos. Pérdida de libido.	Síncope. Angioedema. IFIS.
Silodosina	Trastornos eyaculatorios (14-28%): eyaculación retrógrada, aneyaculación.	Mareos. Rinitis. Hipotensión ortostática. Disminución de la libido. DE.	IFIS. Síncope.

IFIS: Síndrome de iris flácido intraoperatorio. DE: Disfunción eréctil.

tionario I-PSS, considerándose que el tratamiento es efectivo si se produce una disminución de la puntuación de al menos 4 puntos ⁽⁴⁾.

4.d. Adherencia

Las tasas de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados con HPB son muy bajas, y disminuyen con la duración del tratamiento ⁽³²⁾, conllevando un aumento del riesgo de hospitalización ⁽³²⁾. La tasa de adherencia está estrechamente relacionada con los PRM (efectos adversos, problemas en el proceso de uso del medicamento, etc.) ⁽³²⁾. La adherencia es mayor en los pacientes con un mayor grado de STUI/OPB ⁽³²⁾, y en aquellos que utilizan “polipíldoras” en comparación con los que usan los fármacos por separado ⁽³¹⁾.

La historia farmacoterapéutica y de retirada de los medicamentos de receta electrónica, la información que el paciente o cuidador aporta al farmacéutico comunitario durante la dispensación, así como los distintos cuestionarios de valoración disponibles, son herramientas esenciales en la FC para la evaluación de la adherencia ⁽³²⁾.

Con respecto a los cuestionarios existentes, en la FC, por su utilidad y su frecuencia de uso, se puede destacar el Test de *Morisky-Green* y el Test de *Haynes-Sackett* ⁽³⁶⁾. Por otro lado, el *Medication Adherence Self-Report Inventory Questionnaire* (MASRI) es una herramienta validada para analizar la adherencia en pacientes con OPB ⁽³⁵⁾.

Entre las distintas estrategias para mejorar la adherencia se encuentran ⁽³⁵⁾:

- Técnicas: Simplificación del régimen posológico.
- Conductuales: recordatorios, alarmas, sistemas personalizados de dosificación, etc.
- Educativas: orientadas a modificar la actitud del paciente frente al tratamiento, aumentando su conocimiento sobre la enfermedad, el tratamiento y la importancia de la adherencia.
- De apoyo social y familiar: su objetivo es ayudar a proporcionar un soporte social como programas de ayuda domiciliaria, ayudas al pago de los medicamentos, y la participación de familia o cuidadores en el control de la enfermedad y la medicación.

No existe una intervención ideal, se recomienda su combinación en función del tipo de paciente no adherente al que nos enfrentemos. Es necesario implicar al paciente en la selección de la estrategia, empoderándolo con respecto a su salud, ya que la decisión final de ser adherente o no será suya. Asimismo, para mejorar la adherencia es clave la intervención coordinada de todos los profesionales sanitarios implicados ⁽³⁵⁾.

4.e. Derivación al médico del paciente en seguimiento

Se derivará al médico de familia en los siguientes casos:

- Aparición de efectos adversos importantes, se debe derivar al médico para que valore cambiar el fármaco prescrito ⁽⁴⁾.
- No mejoría de la puntuación del cuestionario I-PSS de al menos 4 puntos en la segunda visita ⁽⁴⁾.
- Empeoramiento objetivo de la sintomatología, definido como un aumento de la puntuación del I-PSS mayor o igual a 4 puntos ⁽⁴⁾.
- Detección de un PRM que requiera de la intervención del médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ababneh M, Shamieh D, Al Demour S, Rababa'h A. Evaluation of the clinical pharmacist role in improving clinical outcomes in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pharm*. 2019 Oct;41(5):1373-1378.
2. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
3. Gabriel GG, Tsuyuki RT, Wagg A, Hunter K, Tanenbaum C, Sadowski CA. A pharmacist's guide to care of adult patients presenting with lower urinary tract symptoms. *Can Pharm J (Ott)*. 2015 Sep;148(5):249-56.
4. Brenes FJ, Gómez JC. Manejo compartido entre la farmacia comunitaria y la atención primaria del paciente con hiperplasia benigna de próstata (HBP). Ed. SEFAC-SEMERGEN. Madrid, 2020
5. Programa Medifar. Consultas entre medicina de Familia y Farmacia Comunitaria. Síntomas del tracto urinario inferior en el varón secundarios a la hiperplasia benigna de próstata. SemFYC – Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. <https://www.farmacauticos.com/farmacauticos/formacion/sintomas-del-tracto-urinario-inferior-en-el-varon-sekundarios-a-la-hiperplasia-benigna-de-prostata-2021-10-27-2010-10-28-13001/>
6. Brenes Bermúdez FJ, Pérez León N, Pimienta Escribuela M, Dios Diz, JM. Recomendaciones de buena práctica clínica en: Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2007;33 (10):529-39.
7. Brenes FJ, Carballido J, Cozar JM, Fernández-Pro A, Hernández C, Miñana B, et al. Pautas de actuación y seguimiento en: Hiperplasia Prostática Benigna. Madrid: OMC, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2017.
8. Brenes FJ, Brotons F, Cozar JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Martínez-Berganza ML, et al. Criterios de derivación en Hiperplasia Benigna de Próstata para Atención Primaria. 4ª ed. Madrid: JF MAGUIRE S.L.; 2019.
9. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-15.
10. Shaw C, Tansey R, Jackson C, Hyde C, Allan R. Barriers to help seeking in people with urinary symptoms. *Fam Pract*. 2001 Feb;18(1):48-52.
11. Gravas S (chair), Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts>
12. Nickel JC, Aaron L, Barkin J, Elterman D, Nachabé M, Zorn K. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. *Can Urol Assoc J* 2018;12(10):303-12.
13. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline part I, initial work-up and medical management. *J Urol* 2021; 206: 806-17. Disponible en: [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline).
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lower urinary tract symptoms in men overview. NICE Guidelines; 2013. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lower-urinary-tract-symptoms-in-men>
15. Rosen, R., Altwein, J., Boyle, P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003, 44(6): 637-49.
16. Barry M, Foulter FJ, O'Leary MP, Brustewitz RC, Holtgrewe HL, Meibust WK, et al; Measurement Committee. The American Urological Association. Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992; 148:1459-557.
17. Badia X, García-Losa M, dal-Re. Ten –language translation and harmonization of International Prostate Symptom score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol*. 1997; 31:129-40.
18. Tubaro A, Niero M, Adalig B, Lulic Z, Plastino J, Kimbrough C, et al. Evaluation of a 3-item screening tool to identify men with benign prostatic enlargement/obstruction in a primary care cohort. *Minerva Urol Nephrol*. 2022 Feb;74(1):85-92.
19. Emberton, M., Cornet, E., Bassi, P., Fourcade, R., Gómez, M., Castro, R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: A guide to the risk factors and options for clinical management. *Int J Clin Pract* 2008, 62(7): 1076-86.
20. Alcántara Montero, A. Tratamiento. En: Sanidad y Ediciones SL, editor. Criterios de derivación y manejo integral del paciente con STUI Madrid: Sanidad y Ediciones, S.L.; 2018. p. 24-36. Disponible en: https://statics-correofarmacautico.uecdn.es/cms/sites/11/2018/12/criterios_paciente_STUI.pdf
21. Penson DF, Munro HM, Signorello LB, Blot WJ, Fowke JH; Urologic Diseases in America Project. Obesity, physical activity and lower urinary tract symptoms: results from the Southern Community Cohort Study. *J Urol*. 2011;186(6):2316-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014824/>
22. Morán E, Budia A, Broseta E7, Boronat F. Fito-terapia en Urología. Evidencia científica actual de su aplicación en hiperplasia benigna de próstata y adenocarcinoma de próstata. *Actas Urol Esp*. 2013 Feb (2): 114-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292-pdf-S0210480612003063>
23. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235581/>
24. Carretero Accame, ME. Drogas vegetales en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. [Internet] BotPlus [consultado: 24 Nov 2022] Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2008/12/2/36728.pdf>
25. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008;179(6):2119-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423748/>
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Avidart 0,5mg cápsulas blandas. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65178/FT_65178.html
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vesomni 6mg/0,4mg comprimidos de liberación modificada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78607/FichaTecnica_78607.html
28. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*. 2000 Dec;3(4A):459-72.
29. Zabkowski T, Saracyn M. Drug adherence and drug-related problems in pharmacotherapy for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Aug;69(4).
30. Cindolo L, Pirozzi L, Sountoulides P, Fanizza C, Romero M, Castellan P, et al. Patient's adherence on pharmacological therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH)-associated lower urinary tract symptoms (LUTS) is different: is combination therapy better than monotherapy? *BMC Urol*. 2015 Sep 21;15:96.
31. Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Gueffucci F, Amri I, Nazir J. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. *BMC Urol*. 2017 May 22;17(1):36.
32. Prats Más R, García Zaragoza E, Gil Gibrau M, Murillo Fernández MD, Vázquez Valcuende J, Vergoñós Tomás A. ADHe+: Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: Guía práctica para el farmacéutico comunitario. Barcelona: Sociedad Española de Farmacia familiar y Comunitaria (SEFAC); 2017.

Glosario

Glosario

AB: Alfa1-bloqueantes.

AM: antimuscarínicos o anticolinérgicos.

DE: disfunción eréctil.

OPB: obstrucción prostática benigna.

HBP: hiperplasia benigna de próstata.

IPDE-5: inhibidores de fosfodiesterasa 5.

IPSS: Índice Internacional de Síntomas Prostáticos.

ITS: infecciones de transmisión sexual.

ITU: infecciones del tracto urinario inferior.

PSA: antígeno prostático específico.

RAO: retención urinaria aguda.

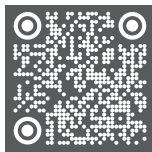
RPM: residuo posmiccional.

STUI: síntomas del tracto urinario inferior.

TR: tacto rectal.

VH: vejiga hiperactiva.

5-ARIs: inhibidores de la 5-alfa-reductasa.



Acceda al libro

Escanee el código
QR y descargue el
libro en PDF

Con la colaboración de:

