

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Aspectos Etiopatógenos y Bases para su Tratamiento Farmacológico.

Dr. ROMANO, V.

Las hormonas testiculares y el transcurso de los años condicionan el crecimiento prostático postpuberal conocido como HPB. Esto se hace evidente luego de los 40 años y progresa por el resto de la vida.

La acción hormonal más importante es ejercida por la Testosterona (T), que producida en su mayoría (95%) en el testículo (células de Leydig) se transforma por acción de la 5-Alfa-Reductasa (SAR) en DHT dentro de las células prostáticas; esta se une a su receptor específico formando un complejo (D+R) que junto a factores de crecimiento (epitelial y fibroblástico) impresionan al DNA nuclear y regulan la síntesis proteica = crecimiento celular (epitelial). Por este mecanismo se mantienen, reponen y desarrollan las células epiteliales prostáticas.

Los Estrógenos (E) actúan sinérgicamente con los andrógenos y son sintetizados principalmente (90%) en la grasa corporal por acción de la Aromatasa sobre los andrógenos, transformándolos en Estrona y Estriol. Por su acción se desarrolla el Estroma Fibromuscular, pero también producen aumento de los receptores androgénicos prostáticos. Sus receptores específicos abundan en el estroma de la zona periutretal y de transición.

La Prolactina actúa sinérgicamente con la T estimulando el crecimiento epitelial. La dieta rica en grasas y colesterol aumenta la Prolactina.

La administración de Andrógenos o Estrógenos no es suficiente para producir HPB: No es próstata normal.

Hay tres teorías que intentan explicar este crecimiento, HPB se produciría por:

- 1) Predominio de la acción de DHT intracelular (desbalance) asociado a factores de crecimiento.
- 2) Proliferación de Células Madre o de las Hijas: Ampliatorias o transitorias por desbalance hormonal más otro factor de crecimiento.
- 3) Redespertar de la capacidad embrionaria del tejido prostático de la zona de transición por acción hormonal e interacción Estroma/Epitelio (Mc. Neil).

* Lo que prolifera en la zona de Transición es Estroma Fibromuscular (hasta en un 70%) y Epitelio Glandular (30%).

* El Estroma Fibromuscular (EFM) constituye varias estructuras prostáticas:

- Esfínter Preprostático (ML)
- Cápsula
- Zona Fibromuscular anterior
- Tejido Interglandular

* Todas estas estructuras son muy ricas en receptores Alfa Adrenérgicos.

* El crecimiento es Microscópico y puede comenzar tan pronto como a los 23 años, alcanza a los 90 años al 90% de los varones. Se hace Macroscópico en el 50% de estos (Tacto Rectal) y será Sintomático en el 25%.

* El crecimiento prostático puede producir OBS-

TRUCCION, y esta puede ser Mecánica (compresión tumoral - forma de crecimiento: intrauretral, lóbulo medio) o Dinámica: por aumento del tono de la musculatura lisa prostatauretral. 1. (40% de la P. Ura).

* La obstrucción produce Síntomas: Irritativos y Obstructivos.

* No hay correlación entre la severidad de los síntomas y el grado de obstrucción.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Este está orientado al mejoramiento de los síntomas, a aliviar o resolver la obstrucción (Dinámica), a disminuir el tamaño prostático (Mecánica). Se utilizan:

- * Extracto de Plantas
- * Bloqueantes Alfa Adrenérgicos
- * Hormonal.

Extracto de plantas

Son muy numerosas (16 tipos), y extensamente usadas en Europa y en nuestro país.

Contienen Fitosteroles, especialmente el Beta Sitosterol.

El mecanismo de acción propuesto (no bien conocido) sería:

* Disminuir la síntesis de Prostaglandinas (antiinflamatorio).

* Disminuir la concentración de SHBG, produciendo disminución de los E. libres que estimulan el crecimiento de HPB.

* Citotoxicidad sobre las células hiperplásticas.

* Inhibición de la 5 AR (In vitro).

Tendrían efecto sobre los síntomas, aunque sin diferencias con los placebos. Los estudios objetivos tienen resultados controversiales.

Alfa bloqueantes

Los primeros en advertir sobre su utilidad benéfica en el tratamiento del HPB fueron Caine y Raz en 1975, y de hecho fueron los primeros en tratarla, usaron fenoxibenzamina con buenos resultados sobre flujo y síntomas. La presión uretral cae por acción de estas drogas hasta un 40% (Tanagho).

Mecanismo de acción: Actúan por bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos, que se hallan distribuidos extensamente en el músculo liso prostático y uretral. El efecto se produce al disminuir la obstrucción dinámica aumentando el flujo máximo y medio y disminuyendo el score de síntomas estadísticamente controlado.

Los alfa bloqueantes más utilizados son el prazosín, el terazosín cuya ventaja sobre el anterior es conseguir el mismo efecto a menor dosis y larga duración (una toma diaria).

Lepor (1992) realizó una evaluación de una serie

propia y de la revisión de las publicaciones comparables (1500 casos aprox.) concluyendo que:

* No se detectó ningún elemento Clínico o Urodinámico predictivo sobre el efecto de los alfa bloqueantes.

* Efectos Colaterales: Casi iguales a placebo, no duran y son reversibles; los más importantes son cefaleas, mareos, cansancio, ortostatismo e impotencia.

* Aumento del QMax y 1/2 (en un 50%) y disminución de los síntomas (60%) frente a placebo estadísticamente significativo. Dichos efectos son Dosis Dependientes, (a mayor dosis mayor efecto).

* Seguros, Efectivos y Baratos.

Hormonal

Los Andrógenos y los Estrógenos, como hemos visto juegan un rol decisivo en el Crecimiento Prostático normal e HPB, por lo que la Castración quirúrgica fue intentada a fines del siglo pasado por White (1885) 200 pacientes (próstata grande sin distinguir entre Ca. Próstata e HPB) fueron castrados: 90% redujo el tamaño de la próstata y mejoraron los síntomas en 50%, incluso Cabot (1896) comunica sobre la resolución por la castración, de la retención de orina. Más recientemente detectando Atrofia Epitelial (Huggins 1940) y disminución del tamaño del 30% (Schroeder 1986); son los antecedentes al tratamiento Médico Farmacológico, produciendo entonces una castración química con los agonistas LH-RH (igualmente efectiva en la reducción del tamaño, aumento del Q y mejoría sintomatológica); o por inhibición gonadotrófica más bloqueo de los receptores androgénicos, mecanismo de acción, este de los gestagenos y de los antiandrógenos esteroides como el acetato de ciproterona, con el inconveniente de la impotencia sexual y la pérdida de la libido, sin embargo esto no ocurre con los antiandrógenos no esteroides como la flutamida que solo bloquea a los receptores androgénicos de la testosterona y de la DHT, pero como consecuencia de esto produce aumento de la testosterona que luego recompetiría con el receptor, no son antagonizadores, y no producen impotencia sexual.

La aparición de un Inhibidor Específico de la 5 Alfa reductasa (Finasteride) con la consecuencia de la disminución de la DHT a niveles de castración y sin efectos colaterales, la presenta como droga ideal "antiandrogénica". Estudios contra placebo/randomizado/dosis, demostraron una disminución de los síntomas y signos y aumento del flujo estadísticamente significativo.

Por último están los Antiestrógenos; como vimos antes; los estrógenos actúan sinérgicamente con los andrógenos en el desarrollo de HPB, por ello la inhibición de la actividad estrogénica sería deseada. Dentro de los antiestrógenos encontramos los Bloqueadores de Receptor Estrogénico -la mayoría son muy tóxicos- como el Ketoconazol, Aminoglutetimina o el Tamoxifeno; ulti-

mamente con la aparición de los Inhibidores de la Aromatasa ha dado con una droga eficaz para la deprivación de estrógenos y desprovista de efectos Colaterales, segura y con probada eficacia en la disminución del tamaño prostático, en la mejoría de los síntomas y en el aumento del flujo.

Diríamos entonces que contamos con drogas útiles seguras; con aceptable eficacia para el control de los síntomas, la resolución parcial de la obstrucción, y la detención del crecimiento de la HPB. Estas drogas son:

- * Bloqueantes Alfa 1 Adrenérgicos que actúan sobre el factor dinámico, entre ellas el Terazosin.

- * Inhibidores de la 5 Alfa Reductasa que actúan sobre

el factor mecánico epitelial como el Finasteride.

- * Inhibidores de la Aromatasa que actúan sobre el factor mecánico estromal como el Atamestane; en un futuro próximo su asociación podría ser de utilidad que si bien debe comprobarse, recordemos como antecedente la experiencia de Di Silverio en 1986 en la que tomó un total de 80 hombres con HPB y los dividió en dos grupos el grupo 1 con Acetato de ciproterona solo y el grupo dos con la asociación de Acetato de ciproterona + Tamoxifeno obteniendo mejoría subjetiva y objetiva estadísticamente significativa; el grupo 1 fue bueno, pero mejor resultó el grupo en el que se asociaron los fármacos.