

Fitoterapia en la patología prostática benigna: evidencia vs. permanencia

Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence vs Permanence

Oswaldo Mazza

Profesor titular de Urología de la Universidad de Buenos Aires.

SÍNTOMAS URINARIOS Y PATOLOGÍA PROSTÁTICA BENIGNA

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) constituyen el mayor motivo de visita a los consultorios urológicos. Según datos recientes de la *Semana de la Próstata 2013* efectuada en el Hospital de Clínicas José de San Martín (en base a una población de 3.215 varones de entre 50 y 80 años de edad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Conurbano Bonaerense), se demostró que el 58,3% de los pacientes presentaba STUI de moderados a severos, de acuerdo con la escala internacional de síntomas prostáticos IPSS (*International Prostatism Symptom Score*). Sólo el 57,1% de los pacientes con síntomas moderados y el 61,7% con síntomas severos presentaron agrandamiento prostático detectable mediante examen digital rectal. Estas cifras adquieren valor al ser la manifestación de una etnia y un estilo de vida propios, y demuestran que el volumen prostático secundario a una hiperplasia prostática benigna (HPB) no siempre monopoliza la etiología de los síntomas.

Los procesos prostáticos benignos comprenden, asimismo, los cuadros inflamatorios que se suelen englobar con el término de *prostatitis*. No siempre son agudos y bacterianos, más bien todo lo contrario, son crónicos, estériles y solapados. El término prostatitis crónica corresponde a una entidad proteiforme caracterizada por dolor pelviano errático, con tenesmo

vésico-perineal, que se suele acompañar de disconfort miccional y eyaculatorio con síntomas de llenado y vaciado vesical, común a otras causas de obstrucción crónica del tracto de salida vesical.

Sólo en el 5% al 10% de los casos la prostatitis clínica es de etiología bacteriana probada. Cuando los métodos de laboratorio no logran identificar las bacterias causantes (en el otro 90% de los pacientes), la condición ha sido clasificada como prostatitis no bacteriana crónica, prostatodinia o prostatosis.

En la mayoría de los procesos inflamatorios prostáticos la sintomatología dolorosa se encuentra ausente y lo que prima son los STUI, siendo en muchos casos erróneamente confundidos con HPB. Existen varias hipótesis propuestas para describir la etiología de la prostatitis crónica, tales como la micción disfuncional con altas presiones de vaciado y reflujo ductal intraprostático. En esos casos se acompaña de un esfínter urinario incapaz de lograr la relajación completa del piso pelviano, pudiendo responder a diversas causas (no necesariamente neurogénicas, tales como la patología inflamatoria colorrectal o el estrés). El flujo miccional turbulento en los conductos y acinos prostáticos origina la respuesta inflamatoria estéril. En otros casos, la causa corresponde a procesos patológicos originados por inflamaciones recurrentes o por componentes de autoinmunidad.

Cualquiera sea la causa, los pacientes presentan los síntomas descritos con mayor o menor intensidad, de curso irregular y con períodos de una semiología glandular caracterizada por hipertrofia, tensión y aumento de la sensibilidad que experimenta desconcertantes cambios de volumen en los controles ecográficos (coincidentes con la mejoría o la agudización clínica). Se observan variaciones del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) que constituyen un signo de alarma y plantean la disyuntiva entre efectuar una biopsia prostática o iniciar un tratamiento que revierta el proceso, pero sin inducir a un descenso farmacológico del PSA como en el caso de los inhibidores de la 5- α -reductasa (*5-alpha-reductase inhibitors*, 5-ARI).

FITOTERAPIA COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA

Las *Recomendaciones para el tratamiento del LUTS por HPB* de la Sociedad Argentina de Urología (SAU) dedican un capítulo a la descripción de los fitofármacos disponibles en nuestro país y a su mecanismo de acción, con un enfoque basado en la evidencia y grados de recomendación¹. La *Canadian Urological Association* (CUA) en 2010 establece como criterio opcional la posibilidad de asesorar al paciente tanto en la indicación de *Serenoa repens* (*saw palmetto*) como de *Pygeum africanum*, que han demostrado alguna eficacia en pequeñas series clínicas (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación B); en el caso particular de la *Serenoa repens*² le otorgan un Nivel de Evidencia 2 y un Grado de Recomendación B.

Las guías para el tratamiento de los hombres con STUI no neurogénico (*Guidelines for the treatment of non-neurogenic male LUTS*) de la *European Association of Urology* (EAU), versión 2013, enumera como opciones al *Pygeum africanum*, *Serenoa repens*, *Secale cereale* (polen), *Hypoxis rooperi* (β -sitosterol) y *Urtica dioica*³.

Destacan de estos extractos vegetales las siguientes funciones:

- ♦ Efecto antiinflamatorio, antiandrogénico y estrogénico.
- ♦ Disminución de la globulina fijadora de esteroides sexuales.
- ♦ Inhibición de la aromataza, lipoxigenasa, factor de crecimiento estimulador de la proliferación de células prostáticas, de los α -adrenorreceptores, de

la 5- α -reductasa, de los receptores muscarínicos, de los receptores dihidropiridínicos y vainilloides.

- ♦ Mejoran la función del detrusor.
- ♦ Neutralizan los radicales libres.

Estas acciones reconocidas pero cuya magnitud es difícilmente evaluable, conducen a la disminución del crecimiento prostático, a la reducción del proceso inflamatorio y a una mejor respuesta miccional, coincidiendo en la mayoría de ellas por su excelente tolerabilidad⁴⁻⁷.

Las guías no arriesgan ninguna recomendación específica en fitoterapia para el tratamiento de los STUI masculinos debido a la heterogeneidad de los productos a causa de la falta de un marco regulatorio y de los considerables problemas metodológicos asociados con los ensayos publicados y metaanálisis.

La gran parte del universo de publicaciones sobre los fitofármacos no brinda evidencia que permita comparar su efectividad con los 5-ARI en cuanto a la reducción del volumen prostático de la HPB ni en la reducción de los índices sintomáticos IPSS o el aumento del flujo miccional. Sin embargo, brindan evidencia en la reducción de los síntomas inflamatorios y el disconfort pelviano.

Este es el punto donde la evidencia se tiñe de grises y donde surge la necesidad de reorientar la investigación sobre fitofármacos. Las guías de práctica clínica (AUA [*American Urological Association*]), EUA, NIH [*National Institutes of Health*], SAU y otras)^{8,9} se apoyan sólidamente en trabajos indexados, de grandes poblaciones con objetivos muy puntuales y dirigidos a una población con criterios de inclusión bien definidos. Esto es así en HPB donde no se contemplan subpoblaciones con prostatitis abacteriana, prostatodinia o prostatosis. Los objetivos de dichos estudios están más dirigidos a respuestas volumétricas o miccionales, y menos a síntomas dolorosos o de disconfort. Por otra parte, las comunicaciones suelen ser no controladas y de pequeñas poblaciones con un bajo nivel de evidencia.

La adherencia de los urólogos argentinos a la fitoterapia fue en su inicio elevada, reduciéndose en los últimos años ante la evidencia aportada por los 5-ARI y los α -bloqueantes. No obstante, las ventas mensuales de fitofármacos en Argentina oscilan en 30.000 envases unitarios por mes, representando un 12% del conjunto de medicamentos administrados con el objetivo de

mejorar la patología miccional. Estas cifras marcan la preferencia permanente de este tipo de terapia, sostenida en el tiempo por casi cuatro décadas, como en el caso del polen, *Serenoa repens* y *Pygeum africanum*.

La adhesión se ha mantenido en ciertas situaciones clínicas donde prima la conveniencia de administrar fitofármacos con respecto a los 5-ARI. Las comparaciones no se extienden a los α -bloqueantes, ya que, al igual que los 5-ARI, poseen una notable ventaja en la rapidez, intensidad y duración de la mejoría sintomática, careciendo de acciones directas sobre el tejido prostático. Los α -bloqueantes, al igual que los 5-ARI, pueden ser administrados de forma combinada con fitofármacos.

Los fitofármacos presentan algunas ventajas con respecto a los 5-ARI. En primer lugar, carecen de los efectos adversos sobre la esfera sexual (disminución del deseo, volumen eyaculatorio y erección). Pese a que en los estudios de fase III de finasterida y dutasterida demostraron efectos adversos en la esfera sexual menores al 10%, estas cifras se duplican en la práctica clínica y en algunos casos motivan su abandono. Otro tanto sucede con la ginecomastia y la mastodinia. Una segunda diferencia de los fitofármacos es que no modifican los niveles sanguíneos de PSA como los 5-ARI. La reducción luego de su ingesta será consecuencia directa de la disminución de procesos inflamatorios prostáticos.

Al analizar los fitofármacos para determinar su eficacia en la reducción del volumen prostático y los síntomas de vaciado, sus resultados a largo plazo no se pueden comparar con los 5-ARI. Los expertos concluyeron en las guías que si bien los datos de eficacia, seguridad y fármaco-diversidad de los productos no permiten emitir una recomendación sobre la fitoterapia en los pacientes con LUTS/HPB. No obstante, no impide su empleo en el marco de la práctica médica, mediante la prescripción de aquellos compuestos aprobados por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina).

Ante estos aspectos, su empleo estaría indicado en los siguientes:

- ♦ Terapia combinada con antibióticos en prostatitis bacteriana.
- ♦ Terapia combinada con α -bloqueantes en prostatitis abacterianas.
- ♦ STUI por HPB en próstatas menores de 40 gramos.
- ♦ Terapia combinada con α -bloqueantes en STUI por HPB en próstatas mayores de 40 gramos que deban abandonar los 5-ARI por efectos adversos en la esfera sexual.
- ♦ Pacientes con STUI y valores de PSA que motiven su observación o el seguimiento de la velocidad de duplicación del PSA.
- ♦ Pacientes con LUTS leves que no deseen mantener una conducta expectante.
- ♦ Luego de una biopsia prostática que indique ausencia de tumor acompañada de infiltrados inflamatorios o prostatitis post-atróficas.

Como lo expusieramos al inicio, las cifras de la Semana de la Próstata transpoladas a nuestro último censo poblacional indicaría que cerca de 3 millones de argentinos tendrían STUI; no todos serán a causa de HPB, no todos presentarán agrandamientos prostáticos progresivos, no todos evolucionarán con eventos quirúrgicos ni con retención aguda de orina ni incluso con deterioro funcional. Una pequeña parte requerirá cirugía, un grupo considerable se beneficiará con 5-ARI o α -bloqueantes, y otros mantendrán una conducta expectante o se beneficiarán con el empleo de fitofármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soc. Argentina de Urología. Recomendaciones para el tratamiento del LUTS por HPB. *Rev Arg Urol.* 2012; 77 (S1):1-67 .
2. Nickel JC, Méndez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J.* 2010 Oct; 4 (5): 310-6.
3. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, y cols; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013 Jul; 64 (1): 118-40.
4. Rizo MA. El tratamiento del adenoma de próstata y los extractos de plantas. *Rev Arg Urol.* 1994; 59 (3): 167-73.
5. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov; 172 (5 Pt 1): 1792-9.

6. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*. 2008; 82 (4): 270-5.
7. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2): CD001423.
8. Auffenberg GB, Gonzalez CM, Wolf JS Jr, Clemens JQ, Meeks W, McVary KT. An observational analysis of provider adherence to AUA guidelines on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014 Nov; 192 (5): 1483-8.
9. Jones C, Hill J, Chapple C; Guideline Development Group. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 May 19; 340: c2354.