

Utilidad de los anticolinérgicos para el tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna

Usefulness of anticholinergics for medical treatment of benign prostatic hyperplasia

Aníbal Ezquer, Carlos Sanagua, Fernando Cenice, Raúl Lopez, Franco Veglia, Francisco Veglia, Alberto Fernández

Instituto Urológico Prof. Dr. Ronald Parada Parejas. San Miguel de Tucumán. Argentina.

RESUMEN

Introducción: Los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB) comienzan a ocurrir alrededor de los 50 años de edad. El síndrome de vejiga hiperactiva puede coexistir con obstrucción del tracto urinario inferior causado por HPB o puede ser secundaria a la obstrucción. Por este motivo diferentes autores estudiaron la eficacia de tratamientos combinados con agentes antimuscarínicos y alfa-1-adrenérgicos antagonistas.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible con respecto al uso de anticolinérgicos para el tratamiento de LUTS en pacientes con HPB.

Materiales y método: Búsqueda electrónica en Medline, Pubmed, MedlinePlus, Biblioteca Cochrane y Science Direct, relativos a la terapia para el tratamiento antimuscarínico de los LUTS en pacientes masculinos asociados con HPB. Sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios basados en la comparación de la terapia médica combinada, con antimuscarínicos, alfa-antagonistas adrenérgicos y/o placebo, priorizando los ensayos clínicos randomizados (ECR), metanálisis y artículos de investigación clínica.

Resultados: seis ECR fueron examinados en detalles. La evidencia muestra resultados a favor de la terapia combinada con alfa bloqueantes y anticolinérgicos, mostrando porcentajes de mejoría significativamente mayores con respecto a la frecuencia urinaria (23,5% versus 14,3%), el volumen de la micción media (32,3% versus 19,2%) y capacidad cistométrica (41,3% versus 32,6%) en comparación con la monoterapia. Los pacientes bajo el régimen de tratamiento combinado mostraron una satisfacción global significativamente mayor con respecto a los pacientes que recibieron monoterapia. La combinación de tolterodina y tamsulosina fue bien tolerada con una baja incidencia de retención urinaria (0,4%).

ABSTRACT

Introduction: The lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) begin to occur around age 50. Overactive bladder syndrome may coexist with lower urinary tract obstruction caused by BPH or may be secondary to obstruction. For this reason, several authors studied the efficacy of combination therapy with antimuscarinic agents and alpha-1-adrenergic antagonists.

Objective: To conduct a literature review of the available scientific evidence regarding the use of anticholinergics for the treatment of LUTS in patients with BPH.

Materials and Methods: Electronic search of Medline, PubMed, MedlinePlus, Cochrane Library and Science Direct, related to antimuscarinic therapy for the treatment of male LUTS in patients with BPH associated. Only randomized controlled trials were included based on the comparison of medical therapy combined with antimuscarinic, alpha-adrenergic antagonists and / or placebo, prioritizing randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses and clinical research articles.

Results: Six ECR were examined in detail. Evidence shows results for the combination therapy with anticholinergic and alpha blockers, showing significantly higher percentage improvements with regard to urinary frequency (23.5% versus 14.3%), the volume of urination half (32.3% versus 19.2%) and cystometric capacity (41.3% versus 32.6%) compared to the monotherapy. Patients on combination therapy regimen showed a significantly higher overall satisfaction compared to patients receiving monotherapy. The combination of tolterodine and tamsulosin was well tolerated with a low incidence of urinary retention (0.4%).

Conclusión: Los agentes anticolinérgicos han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva que se puedan producir en los pacientes con LUTS asociados con HBP. Los datos publicados proporcionan un fuerte apoyo a favor de la seguridad a corto plazo y la eficacia de la tamsulosina más tolterodina para el tratamiento de LUTS asociados con HBP (Recomendación 1B).

Palabras Claves: anticolinérgicos, hiperplasia prostática, LUTS.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un problema experimentado por la mayoría de los hombres mayores de 50 años. Los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con HPB comienzan a ocurrir a esa edad y el número de hombres que los padece aumenta conforme avanzan los años, por lo cual aproximadamente el 50% de los pacientes a los 80 años tienen LUTS asociados con HBP. Estos síntomas incluyen urgencia miccional, nicturia, un chorro de orina débil e intermitente, y la dificultad para iniciar micción¹. Sin embargo, su causa en el 47% de los hombres más de 50 años no es la obstrucción del tracto urinario inferior, sino debido a cambios de función de la vejiga^{2,3}. Estos síntomas son la principal razón por la cual los pacientes con LUTS asociados con HBP buscan ayuda médica^{4,5}.

En la práctica clínica, los antagonistas de los receptores α -adrenérgicos y los inhibidores de la 5α -reductasa se utilizan comúnmente para el tratamiento de los LUTS asociados con la HPB. La literatura indica que un se consigue un 25% mejoría sintomática en el 66% de los pacientes tratados con tamsulosina, y dicho porcentaje puede ser aún mayor cuando se agrega al tratamiento finasteride⁶. Estos datos sugieren que, aunque el tratamiento con un antagonista de los receptores α 1-adrenérgico o un inhibidor de la 5α -reductasa proporciona cierta mejoría, muchos pacientes con LUTS asociados con HPB todavía sufren de los síntomas que afectan su calidad de la vida.

El síndrome de vejiga hiperactiva, caracterizado por urgencia miccional y aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna⁷, puede coexistir con obstrucción del tracto urinario inferior causado por

Conclusion: Anticholinergic agents have proven very effective for the treatment of overactive bladder symptoms which may occur in patients with LUTS associated with BPH. Published data provide strong support for the short-term safety and efficacy of tolterodine plus tamsulosin for the treatment of LUTS associated with BPH (Recommendation 1B).

Keywords: anticholinergics, prostatic hyperplasia, LUTS.

hiperplasia prostática benigna o puede ser secundaria a la obstrucción sí mismo⁸. Cuando la primera situación se produce, los tratamientos dirigidos al agrandamiento prostático exclusivamente, puede no aliviar los síntomas producidos por la hiperactividad vesica⁹. En este último caso, algunos pacientes no responden a la monoterapia con antimuscarínicos. Por este motivo diferentes autores estudiaron la eficacia de tratamientos combinados con agentes antimuscarínicos y alfa-1-adrenérgicos antagonistas^{10,11,12}.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible con respecto al uso de anticolinérgicos para el tratamiento de los síntomas obstructivos de la vía urinaria baja en pacientes con HPB.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los estudios potencialmente relevantes fueron identificados por búsqueda electrónica en Medline, Pubmed, MedlinePlus, Biblioteca Cochrane y Science Direct, restringido a estudios en seres humanos relativos a la terapia para el tratamiento antimuscarínico de los LUTS en pacientes masculinos asociados con HPB desde 1998, año en que la tolterodina fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. Los términos utilizados para realizar la búsqueda fueron: “muscarinic antagonists and benign prostatic hyperplasia,” “adrenergic alpha-antagonists and benign prostatic hyperplasia,” “muscarinic antagonists and luts,” and “adrenergic alphaantagonists and luts.” Sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios basados en

la comparación de la terapia médica combinada, con antimuscarínicos, alfa-antagonistas adrenérgicos y/o placebo, priorizando los ensayos clínicos randomizados (ECR), metanálisis y artículos de investigación clínica. Las listas de referencias fueron registradas para identificar artículos relevantes adicionales.

RESULTADOS

A partir de nuestra búsqueda bibliográfica, seis ECR fueron examinados en detalles. En la tabla 1 y 2 se exponen sus resultados y conclusiones de manera comparativa. En primer lugar, en términos de seguridad, existe el riesgo teórico que al utilizar fármacos anticolinérgicos pueden agravarse las dificultades miccionales de los hombres con obstrucción concomitante del tracto urinario inferior, causando retención aguda de orina. Este aspecto fue analizado en un reciente estudio multicéntrico llevado a cabo en Japón¹³; en total, 101 hombres con diagnóstico clínico de la HPB con LUTS fueron aleatorizados para recibir antagonistas alfa-1-adrenérgicos (naftopidil) sólo o en combinación con un anticolinérgico (clorhidrato de propiverina) durante 12 semanas. Después de completar el tratamiento, la media del volumen del residuo post-miccional fue significativamente mayor en el grupo con terapia combinada, en comparación con el grupo de monoterapia con naftopidil (45,0 frente 13,5 ml), pero no hubo casos de retención urinaria aguda. En ese mismo año, también se reportaron los resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, en el cual se reclutaron al azar 222 hombres 40 años de edad o más con vejiga hiperactiva y diagnóstico confirmado de obstrucción del tracto urinario inferior, para recibir tolterodina o placebo durante 12 semanas¹⁴. En este trabajo los autores encontraron que el volumen de residuo post-miccional fue significativamente menor en el grupo bajo tratamiento con tolterodina. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los efectos adversos; más aún, se reportó un solo caso de retención aguda de orina en un paciente del grupo placebo.

Con respecto a la eficacia, varios ensayos clínicos pequeños han demostrado el beneficio de la combinación de un antimuscarínico con un agente antago-

nista alfa 1 adrenérgico en comparación al uso de un agente antagonista alfa-1-adrenérgico solo. Athanasopoulos y col. seleccionaron al azar 50 hombres con LUTS asociado a vejiga hiperactiva constatada mediante estudios urodinámicos, dividiéndolos en dos grupos de tratamiento, uno con tamsulosina y el otro con tamsulosina más tolterodina¹¹. Luego de 6 meses de tratamiento solo los pacientes que estaban bajo la terapia combinada manifestaron una mejora significativa en el score de calidad de vida. Las comparaciones de los parámetros urodinámicos antes y después del tratamiento mostraron diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos a favor de la combinación de tamsulosina y tolterodina sobre la monoterapia. Dos años más tarde, Lee y col. informaron los resultados de su ensayo clínico multicéntrico en el que 228 hombres de 50-80 años con vejiga hiperactiva y LUTS fueron aleatorizados a recibir doxazosina sola o en combinación con clorhidrato de propiverina durante 8 semanas¹². Al final del estudio, hubo una mejoría más pronunciada en los síntomas entre los pacientes tratados con la combinación de doxazosina más propiverina en comparación con doxazosina sola. En concreto, estos resultados están a favor de la terapia de combinación, mostrando porcentajes de mejoría significativamente mayores con respecto a la frecuencia urinaria (23,5% versus 14,3%), el volumen de la micción media (32,3% versus 19,2%) y capacidad cistométrica (41,3% versus 32,6%) en comparación con la monoterapia. Además, los pacientes bajo el régimen de tratamiento combinado mostraron una satisfacción global significativamente mayor con respecto a los pacientes que recibieron monoterapia.

En contraste con los dos estudios anteriores cuyos criterios de inclusión se basaron en parámetros urodinámicos, Yang y col. llevaron a cabo un estudio en el cual la inclusión se basó principalmente en los síntomas urinarios¹⁵. En total, 69 hombres con síntomas urinarios irritativos asociados con HPB fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos, uno recibió terazosina y el otro terazosina más tolterodina. Después de 6 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de terapia de combinación experimentaron una reducción significativamente mayor

respecto a la media del valor basal en la puntuación del IPSS en comparación con el grupo de terazosina. Ambos grupos experimentaron aumentos en las tasas máximas de flujo urinario y disminución en el residuo post-miccional, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Kaplan y col. en el año 2007 publicaron los resultados de un ensayo randomizado, con grupo control y placebo, comparando el uso de un anticolinérgico, un antagonista alfa 1 adrenérgico y la terapia combinada de ambos¹⁰. En total, 879 hombres de por lo menos 40 años de edad fueron aleatorizados para recibir 12 semanas de tratamiento con placebo, tolterodina, tamsulosina o tolterodina más tamsulosina. El criterio para la valoración principal de eficacia fue la percepción de los beneficios del tratamiento. Las medidas secundarias de eficacia incluyeron cambios

desde el inicio en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia en 24 horas, micciones totales en 24 horas y micciones en la noche. Aunque ninguno de los grupos que recibió monoterapia reportó un beneficio de tratamiento significativamente mayor en comparación con el placebo, los sujetos que recibieron tolterodina más tamsulosina reportaron un beneficio significativamente mayor (80%) en la semana 12 del tratamiento en comparación con el 62% que recibieron placebo. Todavía más, los sujetos en el grupo de tolterodina más tamsulosina experimentaron reducciones significativas en todos los síntomas de vejiga hiperactiva en comparación con el grupo placebo. La combinación de tolterodina y tamsulosina fue bien tolerada con una baja incidencia de retención urinaria (0,4%).

TABLA 1: Resultados y conclusiones de los ECR

Autores	División de Grupos	Número de pacientes	Duración del Tratamiento	Resultados	Efectos Adversos
Yang y col. ¹⁵	Tratamiento 1: terazosina (2 mg/día) Tratamiento 2: terazosina más tolterodina (2 mg dos veces por día)	Tratamiento 1:36 Tratamiento 2:33	6 semanas	-El score de síntomas fue significativamente mejor en ambos grupos después del tratamiento, pero la reducción con el tratamiento 2 fue significativamente mayor. -Las diferencias en el Qmax y RPM se observó desde los valores basales de ambos grupos, pero las diferencias entre grupos no fueron importantes.	Tratamiento 1: 1 Tratamiento 2: 6
Kaplan y Col. ¹⁰	Tratamiento 1: Tolterodina (4mg/día) Tratamiento 2: tamsulosina (0.4mg/día) Tratamiento 3: combinación de ambas drogas	Tratamiento 1:189 Tratamiento 2:186 Tratamiento 3:191 Placebo: 188	12 semanas	-Los pacientes del tratamiento 3 experimentaron reducciones significativas en la incontinencia de urgencia, episodios de urgencia, micciones en 24 horas y micciones nocturnas en comparación con placebo. -Los pacientes del tratamiento 3 tuvieron una mejoría significativa en el score de los síntomas en comparación con aquellos que recibieron placebo.	Tratamiento 1: 43 Tratamiento 2: 60 Tratamiento 3: 106 Placebo: 37
Abrams y col. ¹⁴	Tolterodina (2mg/dos veces día)	Tratamiento: 133 Placebo: 60	12 semanas	-Hubo diferencia significativa entre la capacidad cistométrica máxima y el volumen necesario para la primera contracción del detrusor en los pacientes tratados con tolterodina vs placebo. -No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos.	Tratamiento: 5 Placebo: 9

TABLA 2: Resultados y conclusiones de 6 ECR

Autores	División de Grupos	Número de pacientes	Duración del Tratamiento	Resultados	Efectos Adversos
Maruyama y Col. ¹³	Tratamiento 1: naftopidil 25-75 mg/día). Tratamiento 2: naftopidil más clorhidrato de propiverina (10-20 mg/día).	Tratamiento 1:44 Tratamiento 2:36	12 semanas	-La media del volumen de orina residual post-miccional fue significativamente mayor en los pacientes del tratamiento 2 vs 1. -La proporción de pacientes con mayor volumen de orina residual fue significativamente más alto para el tratamiento 2 en comparación con el tratamiento 1	Tratamiento 1: 2 Tratamiento 2: 3
Lee y col. ¹²	Tratamiento 1: doxazosina (4 mg/día) Tratamiento 2: doxazosina más clorhidrato de (propiverina (20 mg/día)	Tratamiento 1:67 Tratamiento 1:37	8 semanas	-En comparación con el tratamiento 1, las tasas de mejoría con respecto a la frecuencia urinaria, volumen de de los síntomas fueron más significativos con la micción media, urgencia y apremio miccional, y score Tratamiento 2. -Las tasas de satisfacción de los pacientes fueron significativamente mayor con el tratamiento 2 en comparación con el tratamiento 1.	Tratamiento 1: 1 Tratamiento 2: 7
Athanasopoulos y col. ¹¹	Tratamiento 1: tamsulosina (0.4 mg/día) Tratamiento 2: tamsulosina más tolterodina (2 mg dos veces por día)	Tratamiento: 1:24 Tratamiento: 2:22	3 meses	-Hubo una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida en los pacientes del Tratamiento 2. -Hubo una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros urodinámicos en los pacientes que estuvieron bajo el régimen del Tratamiento 2.	Tratamiento 1:1 Tratamiento 2:3

DISCUSIÓN

El manejo de pacientes con LUTS asociados a HPB responde a un amplio espectro de posibilidades que incluye vigilancia activa^{16,17}, tratamiento médico con antagonistas de los receptores α -adrenérgicos, inhibidores de la 5α -reductasa¹⁸, ya sea solos o en combinación¹⁹ y cirugía. El uso de antagonistas de los receptores α 1-adrenérgicos ha sido el tratamiento inicial de preferencia para LUTS asociados con HBP desde que Caine y col.²⁰ demostraron la eficacia de estos agentes hace 30 años. En los últimos 10 años, se llevaron a cabo muchos estudios a gran escala, bien diseñados, aleatorios, controlados con placebo, los cuales han proporcionado evidencias a favor de la eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores α 1-adrenérgicos para el tratamiento de los LUTS asociados con HBP. Estos medicamentos también pueden reducir los síntomas, tales como urgencia, frecuencia y nocturia.

Los datos provenientes de la Medical Therapy of Prostate Symptoms (MTOPS), mostraron que la terapia combinada con finasteride y doxazosina permitió una mejoría significativa a largo plazo de los LUTS asociados a HPB, comparada con la monoterapia de cada uno de estos fármacos¹⁹. Sin embargo, Yang y col.¹⁵ concluyeron que la terapia con estas dos drogas, ya sea en forma conjunta o individual, no produce un alivio completo de ciertos síntomas tales como urgencia miccional, nocturia y aumento de la frecuencia miccional.

Los agentes anticolinérgicos han demostrado ser muy eficaces para el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva que se puedan producir en los pacientes con LUTS asociados con HBP¹³. No obstante, no se prescriben generalmente para esta patología, debido a la preocupación de que estos medicamentos pueden aumentar los trastornos de la micción y el riesgo de retención urinaria.

De acuerdo a lo estipulado por la GRADE Working Group statement²¹, los datos publicados proporcionan un fuerte apoyo a favor de la seguridad a corto plazo y la eficacia de la tamsulosina más tolterodina para el tratamiento de LUTS asociados con HBP (Recomendación 1B). Creemos que aún son

necesario datos de trabajos con mayor duración de tratamiento. Dada la variedad de agentes antimuscarínicos disponibles, la combinación óptima y el régimen todavía no se ha determinado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2005; 96: 1301-1306.
2. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamics parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 695-700.
3. Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* 2007; 51: 57-66.
4. Jolleys JV, Donovan JL, Nanchahal K, Peters TJ, Abrams P. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? *Br J Urol* 1994; 74: 551-555.
5. Bruskewitz RC. Quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2003; 5: 72-80.
6. McConnell JD. Finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia. In: Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P, eds. *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media Ltd; 1996: 259-265.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
8. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet or both? *Curr Urol Rep* 2002;3:445-51.
9. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49:651-8.
10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et. al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(19):2319-28.
11. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alphablocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169:2253-6.
12. Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174 (4 pt 1):1334-8.
13. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006;13:1280-5.
14. Abrams P, Kaplan S, de Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175(3 pt 1):999-1004.
15. Yang Y, Zhao XF, Li HZ, et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chinese Med J* 2007;120:370-4.
16. Roehrborn CG. The epidemiology of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2001; 3: 187-192.
17. Black L, Naslund MJ, Gilbert TD Jr, Davis EA, Ollendorf DA. An examination of treatment pat-

- terns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Manag Care* 2006; 12(4 Suppl): 99-110.
18. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338: 557-563.
 19. 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; 349: 2387-2398.
 20. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976; 48: 255-263.
 21. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club* 2006;144:A8-A9.