

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

# Nuevos conceptos en el tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva asociados a obstrucción del vaciamiento vesical secundario a crecimiento prostático benigno

Feria Bernal G.<sup>1</sup>

**RESUMEN**

La nueva terminología empleada para los síntomas urinarios bajos nos permite clasificarlos con más precisión; los secundarios a la obstrucción del vaciamiento vesical, suelen mejorar con el empleo de alfa-bloqueadores; sólo cuando la glándula prostática es mayor a 40g se recomienda asociar al tratamiento el uso de inhibidores de la 5 alfa-reductasa. La hiperactividad del músculo detrusor primaria o secundaria a obstrucción del vaciamiento vesical, puede manifestarse clínicamente como vejiga hiperactiva, en cuyo caso la administración de antimuscarínicos es adecuada, particularmente cuando el volumen de orina residual es moderado. El riesgo potencial de desencadenar retención aguda de orina con estos fármacos no ha sido confirmado en estudios clínicos realizados, concluyendo que su empleo es seguro y eficaz.

**Palabras claves:** Vejiga hiperactiva, obstrucción vesical, retención urinaria, síntomas urinarios bajos, tolterodina.

**SUMMARY**

*The new terminology for lower urinary tract symptoms allows us to classify these symptoms with precision. Those secondary to bladder outlet obstruction tend to improve with alpha-blockers. When the prostate is greater than 40 g the addition of a 5 alpha-reductase inhibitor is recommended. Primary detrusor overactivity or that secondary to bladder outlet obstruction can present itself as overactive bladder and can be managed with antimuscarinics; particularly when post-void residual volume is moderate. The potential risk of urinary retention has not been confirmed in a number of clinical trials, thus its usage is considered safe and effective.*

**Keywords:** Overactive bladder, bladder obstruction, urinary retention, lower urinary tract symptoms, tolterodine.

<sup>1</sup> Jefatura del Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Dr. Guillermo Feria Bernal. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, c.p. 14000. Del. Tlalpan. México, D.F. Tel.: 5487-0900 ext. 2145. Tel.-fax: 5485-4380.

Solicitud de reimpresiones: Dr. Guillermo Feria Bernal. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, c.p. 14000. Del. Tlalpan. México, D.F.

**INTRODUCCIÓN**

De acuerdo con los nuevos consensos de la Sociedad Internacional de Continencia, con relación a los síntomas urinarios bajos, recientemente se han modificado algunas definiciones. La hiperplasia prostática benigna (HPB) se ha utilizado para referirse al crecimiento prostático, cuando en realidad

es un diagnóstico histopatológico; en su lugar se ha propuesto el término de crecimiento prostático benigno (CPB), que generalmente es secundario a hiperplasia de la glándula. La obstrucción prostática benigna (OPB) puede ser causada por hiperplasia o prostatitis. Por último, la obstrucción del vaciamiento vesical (OVV) es debida a obstrucción en cuello, próstata o uretra.<sup>1</sup>

De manera tradicional, todos los síntomas urinarios bajos se han atribuido al proceso obstructivo condicionado por el crecimiento prostático; sin embargo, los síntomas exclusivamente obstructivos son: chorro urinario débil, titubeo miccional, micción a pausas, necesidad de maniobra de Valsalva posmiccional y goteo terminal. Existen otros síntomas denominados hasta hace poco como irritativos, los cuales son: polaquiuria, nicturia, urgencia con o sin incontinencia y tenesmo. La nueva terminología reconoce a los síntomas obstructivos como de "vaciamiento" y a los irritativos como de "almacenamiento".

Los pacientes con síntomas urinarios bajos debidos a crecimiento prostático benigno, al ser sometidos a tratamiento quirúrgico, mejoran de los síntomas de vaciamiento pero no necesariamente de los de almacenamiento. De acuerdo con Paul Abrams, hasta 38% de los pacientes con OVV sometidos a cirugía continúan con datos de vejiga hiperactiva (VHA);<sup>2</sup> según Knutson y col. esta última ocurre en 40 a 70% de pacientes con OVV.<sup>3</sup>

Por lo comentado previamente, revisaremos las opciones terapéuticas farmacológicas de las que se dispone para el manejo adecuado de estos pacientes, haciendo especial énfasis en aquellos con datos de VHA secundaria a OVV.

En el **cuadro 1** se muestran las alternativas terapéuticas de las que se dispone. La vigilancia es factible en pacientes con síntomas leves, con un puntaje en el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS) <7, y moderados de >8 puntos, siempre y cuando no se hayan asociado a complicaciones como retención aguda de orina (RAO), insuficiencia renal crónica (IRC) o infección de vías urinarias (IVU). Se sabe que los síntomas, particularmente los relacionados con almacenamiento, pueden mejorar al limitar la dieta, la ingesta de líquidos, cafeína o alcohol. Las técnicas quirúrgicas y las mínimamente invasivas no serán analizadas en este escrito.

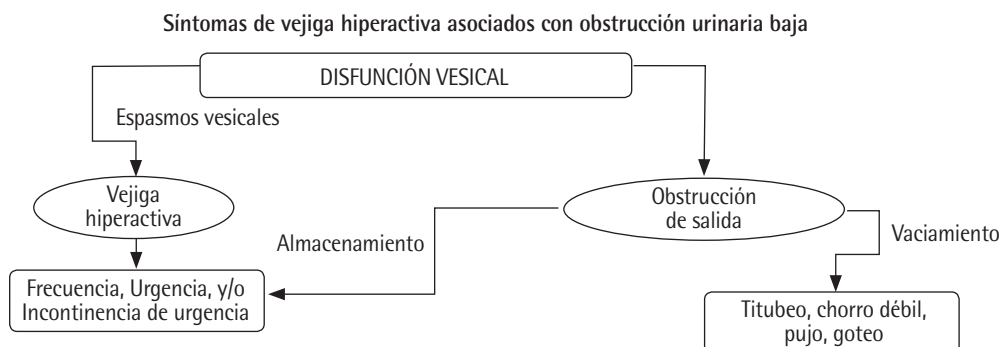
**Cuadro 1.** Opciones terapéuticas en el manejo del crecimiento prostático benigno

- Vigilancia
- Farmacológica
- Mínimamente invasiva
- Quirúrgica
- Investigación

Los síntomas urinarios bajos (SUB) incluyen tanto por los secundarios al vaciamiento como los de almacenamiento; éstos últimos traducen la presencia de vejiga hiperactiva (VHA) que puede o no estar asociada a OVV. Milsom y col. reportaron una prevalencia de 3% en hombres entre 40 y 44 años de edad y de 42% en aquellos mayores de 75 años.<sup>4</sup> La VHA en el varón es debida a alteraciones en la contractilidad del músculo detrusor, y el término de hiperactividad del detrusor (HAD) es un diagnóstico urodinámico y consiste en la identificación de contracciones involuntarias del músculo detrusor durante la fase de llenado vesical durante el estudio.<sup>5</sup>

Se sabe que la HAD y OVV, frecuentemente se presentan de manera simultánea. Hyman y col. encontraron HAD en 46% de un grupo de pacientes con OVV y VHA.<sup>6</sup> Existen varias teorías para explicar esta asociación. La miogénica relacionada con incremento en la cantidad de elastina y depósitos de colágena en las fibras del músculo liso y zonas de denervación.<sup>7</sup> La teoría neurogénica sugiere alteraciones en la vía inhibitoria central, reorganización del reflejo espinal o cambios en tipo, síntesis y acción de los neurotransmisores.<sup>8</sup>

Las estrategias para el abordaje farmacológico para la OVV están dirigidas, por un lado a un componente dinámico del músculo liso y a otro anatómico o estático. Para relajar el músculo liso prostático se cuenta con los alfa bloqueadores. La prazosina fue el primer fármaco disponible de ese grupo; desafortunadamente producía una gran cantidad de efectos adversos. Luego se dispuso de terazosina y doxazosina y, finalmente,

**Figura 1.** Forma de presentación clínica de la vejiga hiperactiva asociada a obstrucción del vaciamiento vesical.

de tamsulosina y alfuzosina, denominados uroselectivos y, por lo tanto, mejor tolerados. A la terazosina y la doxazosina se les ha encontrado el inconveniente de incrementar la apoptosis en el tejido prostático.<sup>9-10</sup>

En diversos estudios se ha concluido que el efecto de estos fármacos es equivalente a mejoría en los síntomas de vaciamiento en 15 a 25% de casos, y en el flujo urinario máximo (Q-máx) en 5 a 15%, comparados contra grupos con placebo. De acuerdo con las Guías de la Asociación Americana de Urología (AUA), estos fármacos mejoran de 4 a 6 puntos el I-PSS.<sup>11</sup>

Para regular la progresión del crecimiento glandular, e inclusive disminuir el volumen, existen los inhibidores de la 5 alfa reductasa. El finasteride inhibe la subunidad II, tiene una vida media de 8 horas y disminuye los niveles séricos de dihidrotestosterona (DHT) en más de 90%, hasta en 60% de pacientes. El dutasteride inhibe ambas subunidades enzimáticas (I y II), tiene una vida media de tres semanas y disminuye la DHT en más de 90%, hasta en 85% de pacientes. Estos fármacos están indicados sólo cuando la glándula pesa más de 40 g.<sup>12</sup>

El **cuadro 2** muestra el efecto del empleo a largo plazo de estos medicamentos. El empleo a 5 años de finasteride disminuyó en 18% el volumen prostático, 3.3 puntos en el I-PPS, 57% el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y 55% la necesidad de intervención quirúrgica (IQx). El dutasteride, a dos años de su empleo, disminuyó en 25% el volumen glandular, 4.4 puntos del I-PPS, 57% el riesgo de RAO y 48% de IQx. Cuando este medicamento se administró por cuatro años, el I-PSS disminuyó 6.5 puntos.<sup>12,13</sup>

**Cuadro 2.** Efecto a largo plazo de los inhibidores de la 5 alfa-reductasa.<sup>12,13</sup>

|                    | Finasteride<br>(5 Años) | Dutasteride<br>(2 años) | Dutasteride<br>(4 años) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Volumen prostático | 18%                     | 25%                     | -                       |
| I-PSS              | < 3.3 puntos            | < 4.4                   | < 6.5 puntos            |
| ↓ Riesgo RAO       | 57%                     | 57%                     | -                       |
| ↓ Riesgo de Qx     | 55%                     | 48%                     | -                       |

En otros estudios realizados, combinando finasteride con doxazosina, se observó una franca ventaja con la misma; disminuyó 79% la posibilidad de RAO y hasta 67% la de intervención quirúrgica, (**cuadro 3**); no obstante, las guías de la AUA señalan que no deben emplearse los inhibidores de la 5 alfa-reductasa en pacientes con crecimiento prostático moderado.<sup>11</sup>

La **figura 1** esquematiza la forma de presentación clínica de la VHA asociada a la OVV. De acuer-

**Cuadro 3.** Efecto de la combinación de alfa bloqueador con inhibidor de la 5 alfa-reductasa.<sup>13</sup>

|              | Doxazosina | Finasteride | Ambas |
|--------------|------------|-------------|-------|
| ↓ Progresión | < 39%      | < 34%       | < 67% |
| ↓ RAO        | < 31%      | < 67%       | < 79% |
| ↓ Qx         | --         | < 64%       | < 67% |

**Cuadro 4.** Cambios en los parámetros urodinámicos con el empleo de tolterodina.<sup>15</sup>

| Parámetros urodinámicos                       | Placebo<br>(72 pacientes) |        | Tolterodina<br>(149 pacientes) |        | Cambio medio<br>estimado<br>(95% IC) |
|-----------------------------------------------|---------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------------|
|                                               | Basal                     | Sem 12 | Basal                          | Sem 12 |                                      |
| Q máx                                         | 8.0                       | 8.5    | 8.8                            | 8.5    | -0.7 (-1.6, 0.4)                     |
| Pres. detrusor flujo máx. cm H <sub>2</sub> O | 60                        | 60     | 68                             | 60     | -7 (-11, -3)                         |
| Volumen residual ml                           | 27                        | 27     | 22                             | 47     | 27 (8, 50)                           |
| Índice de contracción vesical                 | 105                       | 108    | 112                            | 106    |                                      |
| mL para primera contracción                   | 209                       | 178    | 163                            | 217    |                                      |
| Capacidad cistométrica máxima                 | 293                       | 285    | 260                            | 320    |                                      |

do con diversos estudios, se ha documentado una mayor afectación en la calidad de vida en los pacientes con SUB que presentan sintomatología de VHA.<sup>14</sup>

El tratamiento aceptado para el control de la VHA es con base en el empleo de antimuscarínicos; sin embargo, en el caso de la coexistencia de OVV ha habido controversia en el manejo, históricamente se había considerado formalmente contraindicado su empleo por el riesgo de desencadenar un episodio de RAO. En el año 2001, Paul Abrams publicó un trabajo multinacional, doble ciego, comparativo y observacional, donde estudió la seguridad y eficacia de la tolterodina en 222 hombres con VHA y OVV, durante 12 semanas, a dosis de 2 mg cada 12 h *vs.* placebo. Se analizó el efecto ejercido sobre el flujo urinario así como la presión generada en el músculo detrusor durante el flujo urinario máximo, la cantidad de orina residual (OR) y los efectos adversos. El **cuadro 4** describe los cambios en los parámetros urodinámicos. Sólo se incrementó la OR de 22 a 47 ml en el grupo con tolterodina y concomitantemente se incrementó el volumen para la primera contracción vesical, de 163 a 217 ml, así como la capacidad cistométrica máxima, de 260 a 320 ml. Si bien los efectos urinarios fueron comparables en ambos grupos, al final del estudio no aumentó la frecuencia de RAO en el grupo tratado con el antimuscarínico.<sup>15</sup>

A pesar de que estos resultados eran alentadores, el libre empleo de este género de medicamentos seguía siendo discutible. En un estudio independiente realizado por Athanasopoulos y col. se analizó el efecto clínico de la tamsulosina *vs.* la

combinación de ésta con un antimuscarínico (tolterodina) en un grupo de pacientes con OVV asociado a VHA. El **cuadro 5** describe los resultados en ambos grupos, donde se muestra mejoría en los dos, pero más aparente con la combinación de los fármacos, y en particular, en lo que se refiere a la disminución en la presión máxima de contracciones involuntarias, así como en incremento del volumen de la primera contracción involuntaria; ambos parámetros con significancia estadística. De particular relevancia es que no se registró incremento en la incidencia de RAO.<sup>16</sup>

Poco más tarde, Lee y col. realizaron otro estudio comparativo de doxazosina con o sin tolterodina en varones con síntomas de OVV y VHA; se incluyeron 144 pacientes, de los cuales 76 (53%) tenían sólo OVV y 68 (47%) OVV y VHA; en este último grupo, el diagnóstico se realizó con estudio urodinámico. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con doxazosina a dosis de 4 mg/día durante tres meses; sólo en aquellos que no presentaron mejoría, 44 (65%), se agregó tolterodina, 2 mg/12 horas por tres meses adicionales. En este último grupo, 73% (32 pacientes) presentaron mejoría. Llama la atención que 24 pacientes del grupo con OVV y VHA mejoraron con el sólo empleo del alfa-bloqueador.<sup>17</sup>

Se han empleado también los antimuscarínicos como monoterapia en esta patología con resultados interesantes. S. Kaplan y col. analizaron la respuesta clínica de 43 pacientes empleando tolterodina de acción prolongada por un lapso de seis meses; como se muestra en el **cuadro 6**, el cambio neto al final de este periodo, en lo referente a la

**Cuadro 5.** Efecto de un alfa bloqueador solo o en combinación con tolterodina. Modificado de <sup>16</sup>

|                                                                | Tamsulosina + tolterodina<br>n = 25 |        | Tamsulosina<br>n = 25          |          |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------------|----------|
|                                                                | Cambio promedio<br>de la basal      | Valor  | Cambio promedio<br>de la basal | Valor    |
| Pres. máxima contracciones involuntarias (cm H <sub>2</sub> O) | -2.16                               | 0.057  | -11.16                         | < 0.0001 |
| Tasa de flujo máximo (ml/seg)                                  | +1.16                               | 0.0001 | +1.32                          | 0.0020   |
| Vol. primera contrac. Involuntaria                             | +30.40                              | 0.0190 | +100.40                        | < 0.0001 |
| Pres. máxima detrusor (cm H <sub>2</sub> O)                    | - 5.2                               | 0.0827 | -8.24                          | 0.0082   |

**Cuadro 6.** Efecto de antimuscarínico de liberación prolongada (tolterodina) como monoterapia. Modificado de <sup>17</sup>

|             | Número de pacientes | OR ml    | Score AUA  | Q-máx ml/seg |
|-------------|---------------------|----------|------------|--------------|
| Basal       | 43                  | 97 + 3.4 | 17.3 + 3.2 | 9.8 + 3.8    |
| Un mes      | 43                  | 79 + 2.7 | 11.3 + 2.7 | 11.4 + 2.2   |
| 3 meses     | 39                  | 72 + 3.1 | 10.7 + 3.1 | 10.9 + 2.1   |
| 6 meses     | 39                  | 75 + 3.6 | 11.2 + 2.8 | 11.7 + 2.9   |
| Cambio neto |                     | - 22.0   | - 6.1      | 1.9          |
| Valor de p  |                     | < 0.03   | < 0.001    | < 0.001      |

puntuación de la AUA, fue de -6.1, el incremento del Q-máx de 1.9 ml/seg y la orina residual disminuyó 22.0 ml, sin haber documentado ningún episodio de RAO.<sup>18</sup>

En un estudio cooperativo, multicéntrico, para analizar la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con tolterodina, en pacientes con este mismo perfil clínico, 150 recibieron tolterodina y 72 placebo, en quienes se confirmó sobreactividad del detrusor y volumen para la primera contracción de < 350 ml mediante estudio urodinámico; se determinó también el índice de OVV (IOVV= p det Q-máx - 2 Q-máx). El Q-máx tuvo una diferencia media de -0.7 ml/seg y p det Q-máx de -7 cm de H<sub>2</sub>O; también se redujo a 9 vs. 0 el IOVV, aumentó el volumen 59 ml más para la primera contracción del detrusor y la capacidad cistométrica máxima se incrementó en 67 ml. Aunque el volumen de orina residual aumentó 25 ml en el grupo tratado con tolterodina, no se documentó ningún caso de RAO. Los autores con-

cluyeron que los antimuscarínicos pueden ser administrados con seguridad en pacientes con OVV.<sup>19</sup>

En la actualidad existen un gran número de fármacos con efecto antimuscarínico, pero en nuestro medio sólo contamos con la oxibutinina y la tolterodina, el resto (solifenacina, darifenacina, trospium, etc.) están en periodo de aprobación sanitaria o aún en fases finales de investigación. Algunos de estos fármacos son muy potentes y también causan más efectos colaterales, causa frecuente del abandono del tratamiento por algunos pacientes. La tolterodina es el fármaco más estudiado en los pacientes con OVV asociada a VHA, y es de particular importancia subrayar que es menos frecuente que produzca somnolencia, puesto que no atraviesa la barrera hematoencefálica, a diferencia de la oxibutinina.<sup>20</sup>

Podemos concluir que el empleo adecuado de la nueva terminología nos da pauta para un

esquema terapéutico más preciso. La hiperactividad primaria del detrusor o la secundaria a OVV, pueden manifestarse clínicamente como VHA. Cuando se sospecha OVV, basados en síntomas o en urofluometría, se deben prescribir alfa-bloqueadores. Existe el acuerdo general, e incluso está asentado en las guías de la AUA, que los inhibidores de la 5 alfa-reductasa están indicados sólo cuando el crecimiento prostático es mayor de 40g. La administración de antimuscarínicos debe ser considerada cuando hay síntomas de almacenamiento, el examen general de orina es normal, el volumen de orina residual es “moderado” y no existe respuesta a los fármacos anteriores. Los estudios urodinámicos quedan reservados para casos resistentes a esta terapia.<sup>21</sup>

La evidencia actual nos permite considerar que el efecto inhibitorio de los antimuscarínicos sobre el músculo detrusor y el potencial riesgo de desencadenar RAO no se han confirmado, de tal suerte que pueden ser empleados con un adecuado margen de seguridad en presencia de VHA asociada a OVV de moderada a severa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
- Abrams PH., Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol.* 1979;121:640-42.
- Knutson T, Schafer W, Fall M, Pettersson S and Dahlstrand C. Can urodynamic assessment of outflow obstruction predict outcome from watchful waiting? – A four-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol.* 2001;35:463-9.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J and Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87:760-66 (Erratum: BJU Int. 2001;88:807).
- 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.
- Hyman MJ, Groutz A and Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic finding. *J Urol.* 2001; 166:550-52.
- Sahai A, Shamim Khan M, Arya M, Jhon J, Singh R and Patel H. The overactive bladder: review of current pharmacotherapy in adults. Part 1: pathophysiology and anticholinergic therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(5):509-27.
- Groat W. A neurologic basis for overactive bladder. *Urology.* 1997;50(6A):36-52.
- Kyprianou Natasha. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: clinical significance. *J Urol.* 2003;169:1520-25.
- Feria-Bernal Guillermo, Castillejos MR. Manejo de la hipertrofia prostática benigna. *Rev Mex Urol.* 2004; 64(6):283-87.
- AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and Treatment Recommendations. AUA Practice Guidelines Committee. *J Urology.* 2003;170(2):530-47.
- Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 alfa- reductase inhibitor dutasteride: results of 4 year studies. *BJU Int.* 2005;96:572-77.
- Schulman C, Pommerville P, Hofner K, Wachs B. Long- term therapy with the dual 5 alpha- reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006;97:73-80.
- Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette, Porru D, Thuroff JW. The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol.* 1997; 157(3):885-89.
- Abrams P, Kaplan S and Millard R. Tolterodine treatment is safe in men with bladder outlet obstruction (BOO) and symptomatic detrusor overactivity (DO). *Neurourol Urodyn.* 2001;20(Suppl):547-48.
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisis J, Perimenis P and Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003; 169:2253-56.
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ and Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004;94:817-20.

18. Kaplan S, Walmsley K and Te A. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptom in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005; 174:2273-76.
19. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans H and Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2006;175:999-1004.
20. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride and oxybutinin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41:636-44.
21. Chapple Ch R and Roehrborn Claus G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006;49:651-59.