

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



## HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA: FISIOPATOLOGIA, CLINICA Y TRATAMIENTOS NO INVASIVOS

Dr. Pedro Martínez Sanz  
Profesor Titular  
Depto. de Urología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

### Fisiopatología

Durante la pubertad, la glándula prostática experimenta un rápido desarrollo, que posteriormente continúa en forma más lenta hasta la tercera década de vida a una velocidad de 1,6 g por año. Si bien posteriormente el crecimiento es mucho más lento, estimado en 0,4 g por año, éste permanece hasta la novena década. El crecimiento prostático tiene tres componentes con distinto grado de participación en cada individuo:

- crecimiento a partir del estroma
- crecimiento glandular
- crecimiento de elementos musculares.

El crecimiento muscular se desarrolla a partir de la musculatura lisa que rodea la uretra. El estroma envuelve la zona periuretral, pero se encuentra en toda la próstata, de modo que su crecimiento la afecta difusamente. El crecimiento glandular puede predominar en la zona de transición de la glándula y también más lateralmente o en la región parauretral.

A partir de los cuarenta años se desarrollan nódulos de tejido hiperplástico formados por proporciones variables de los tres componentes señalados. Así, desde el punto de vista histológico se pueden distinguir al menos los siguientes cinco tipos de hiperplasia prostática benigna:

1. Estromal
2. Fibromuscular
3. Muscular
4. Fibroadenomatosa
5. Fibromioadenomatosa

En los hombres entre los 50 y 70 años, la masa hiperplástica e hipertrófica de la próstata está formada en un 14% por nódulos y en un 86% es difusa, que ocurre principalmente en la zona de transición. En las primeras fases de la hiperplasia predomina ampliamente el componente estromal de la zona de transición, donde actuarían al menos tres factores con acción inductora mesenquimatosa embrionario-símil:

1. Factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF)
2. Factor de crecimiento transformador tipo B1 (TGF-B1)

### 3. Factor de crecimiento transformador tipo B2 (TGF-B2)

Los tres factores, perfectamente identificados, actúan sinérgicamente llevando el estroma a un estado mesenquimático. Además bFGF es mitogénico, lo que significa crecimiento glandular; éste es regulado por TGF-B2.

Es de conocimiento muy antiguo que para que haya hiperplasia prostática benigna es indispensable la presencia del testículo, lo que afirma la participación de los andrógenos, ya sea en forma directa, permisiva o activadora, como es la acción del KGF(keratinocitic growth factor), que es el primer factor probado como estimulante del crecimiento epitelial prostático. Además se necesita de tiempo, es decir, envejecimiento. El fenómeno histológico de hiperplasia prostática benigna es propia del hombre que envejece.

Existen otros factores conocidos que intervienen en la génesis de la hiperplasia prostática benigna, como factor del plasma testicular y epidídimario y el NAFT (non androgenic testis factor), que están en el líquido seminal y en alguna forma relacionados a la espermatogénesis. La exposición ocasional del tejido prostático a estos mitógenos influye en la hiperplasia prostática benigna.

La investigación deberá permitir un mejor conocimiento de la participación de factores como:

1. matriz extracelular (mesénquima)
2. población de las stem cells
3. proliferación celular
4. apoptosis
5. interacciones entre el estroma y el epitelio.

El conocimiento de los factores preponderantes en la hiperplasia prostática benigna de un determinado individuo, nos podría llevar a una acción preventiva y terapéutica específica para cada caso. La investigación de la biología molecular podría proporcionar este conocimiento.

## Clínica

El fenómeno de la hiperplasia prostática benigna (HPB) es de lenta instalación, de diferente intensidad de acuerdo a la edad, con predominio de algunos de los cinco tipos histológicos señalados y con características topográficas singulares en su crecimiento y otras propias de cada individuo, todo lo cual explica la variabilidad en la clínica.

La historia clínica tipo obedece a dos factores:

1. obstrucción anatómica a nivel de la uretra prostática
2. un componente dinámico a nivel de la musculatura lisa prostática.

En una primera fase de la enfermedad no hay traducción sintomática, ya que el detrusor es capaz de compensar con una mayor fuerza contráctil el aumento de la resistencia al flujo urinario de la uretra prostática. En la medida que la obstrucción progresa, el detrusor pierde la capacidad de compensarla, aparecen los síntomas de "prostatismo".

**Anamnesis.** Los síntomas son disminución del calibre y fuerza del chorro miccional, así como latencia entre la voluntad de orinar y el inicio real de la micción; estos dos síntomas son más marcados en la primera micción matinal y también varían en proporción directa a mayores volúmenes de orina contenidos en la vejiga. Otros síntomas característicos son la imposibilidad de terminar la micción en forma abrupta, el chorro delgado y de dirección cambiante ("dribbling"), la aparición de goteo postmiccional tardío, que humedece la ropa, la pérdida de la parábola del chorro, la sensación de micción y vaciamiento incompletos.

En la medida en que la vejiga va perdiendo su capacidad de adaptación, se hace inestable y aparecen síntomas como polaquiuria, nicturia y urgencia miccional, que pueden alcanzar tal intensidad que se la conoce como pseudoincontinencia. La nicturia es un síntoma difícil de valorar y aparece influida por la menor secreción de hormona antidiurética, por hábitos como la ingestión de líquidos durante la noche y por la menor necesidad de sueño del hombre mayor y también por verdaderos insomnios de las personas de edad avanzada.

La compensación que hace el detrusor en una primera fase se logra gracias a la elongación de las fibras musculares. Sin embargo, por sobredistensión puede llegar a hacerse insuficiente, con el accidente de la retención aguda, generalmente desencadenada por un fenómeno como infección, sobredistensión por ingestión de líquidos, edema por frío, fármacos como anticolinérgicos, betabloqueadores, diuréticos, antidepressivos, tranquilizantes y otros, que rompen el equilibrio precario obtenido gracias a la mayor distensión del detrusor.

Cuando el fenómeno obstructivo es de instalación lenta, la vejiga sufre una hipertrofia de los haces musculares del detrusor, constituyendo celdillas de mucosa entre estos haces, las que llegan a formar pseudodivertículos que pueden ser muy grandes y de muy mal vaciamiento. En ambos casos y por agotamiento de los mecanismos de compensación (elongación de las fibras musculares y luego hipertrofia del detrusor) se llega a la retención urinaria aguda o crónica.

El interrogatorio cuidadosamente dirigido sobre el tiempo de instalación, intensidad y frecuencia de los síntomas permite valorar la uropatía obstructiva. Para tratar de objetivarla se utilizan tablas como la de la American Urological Association (AUA), que trata de cuantificar los síntomas con un puntaje establecido.

Debe quedar claro que de todos los síntomas, sólo la latencia en el inicio de la micción y la lentitud del chorro se correlacionan bien con los hallazgos urodinámicos.

La hematuria, especialmente inicial, es un síntoma asociado que pueden presentar en alguna ocasión hasta un 20% de los pacientes con HPB. En todos los casos deben descartarse otras causas de hematuria del aparato urinario alto y bajo antes de atribuirle a la HPB.

En los casos en que la uropatía obstructiva baja progresa lentamente, afectando la función renal, pueden aparecer anemia, deterioro del clearance de creatinina, síndrome urémico, masa abdominal hipogástrica, descompensación cardíaca con todos sus signos y síntomas, hecho al cual son especialmente sensibles los pacientes valvulopatías aórticas.

La presencia de infección crónica (que puede alcanzar grados de verdadera supuración vesical) y litiasis, secundarias a uropatía obstructiva, agravan los padecimientos.

La anamnesis debe incluir un interrogatorio que revise otras enfermedades capaces de causar uropatía obstructiva baja, como uretritis prolongadas o mal tratadas, traumas perineales y pelvianos, instrumentaciones uretrales incluyendo el uso de sonda uretral en grandes cirugías. Todo lo anterior orienta hacia estrechez uretral causante de la uropatía obstructiva por sí misma o que se asocia con la HPB.

Deben investigarse también trastornos generales como diabetes, daño neurológico difuso encefálico, lesiones neurológicas traumáticas o quirúrgicas propias de la cirugía abdominopelviana por cáncer y por cirugía vascular, trastornos de erección y de las extremidades. Todos estos antecedentes pueden simular uropatía obstructiva baja o asociarse a HPB, llevando al paciente a la descompensación.

## **Examen físico**

La investigación semiológica del hipogástrico puede informar de la presencia de globo vesical, que varía desde un grado leve a grandes distensiones vesicales, que alcanzan el nivel umbilical, que por ser bien toleradas cuando son crónicas, pueden no llamar la atención al paciente. El examen debe incluir la observación de la micción y del aspecto físico de la orina, lo que contribuye con información importante ya en la sala de examen.

El examen digital rectal informa sobre las características de la próstata en cuanto a tamaño, superficie, elasticidad, límites, consistencia. La HPB produce crecimientos elásticos, homogéneos lisos y bien delimitados. En la apreciación del tamaño influye el estado de repleción de la vejiga, siendo ideal el examen con vejiga vacía. El examen rectal debe buscar la presencia de nódulos duros, asimetría, zonas mal delimitadas o infiltrantes que hagan sospechar la existencia de un cáncer.

El tamaño de la próstata no guarda paralelismo con la intensidad de la sintomatología ni el grado de obstrucción, ya que explora solamente la zona accesible el examen transrectal.

## **Exámenes de laboratorio**

Deben incluir siempre examen de orina, antígeno prostático específico (APE), uremia o creatininemia.

Para la evaluación urodinámica preconizamos el estudio simultáneo y sucesivo mediante ecotomografía pelviana y uroflujometría hechos en buenas condiciones de información y comprensión por el paciente y con un volumen miccional no inferior a 200 ml. Hay que tener

presente que el exagerar la ingesta de líquidos puede desencadenar una retención aguda, que la interpretación del residuo postmiccional puede estar influenciada por el temor al examen o por una mala adaptación del paciente a un ambiente extraño, lo que también se refleja en el resultado urodinámico. De hecho, en exámenes urodinámicos seriados se observa una mejoría y estabilización de los valores hacia el tercer o cuarto examen, que serían los definitivos. Con flujo máximo por bajo 10 ml/seg, Griffith encontró que el paciente tiene obstrucción urinaria y no requiere mayores exámenes. Entre 11 y 15 ml/seg la obstrucción puede estar o no presente. Con valores sobre 15 ml/seg puede generalmente decirse que no hay obstrucción, con la salvedad de que un 7% puede tener flujo normal por alta presión compensatoria vesical.

La cistomanometría es un examen que se utiliza específicamente en pacientes con sospecha de disfunción vesical.

El gran examen de imágenes es la ecotomografía pelviana, ya que muestra objetivamente el tamaño prostático, su crecimiento particular, las características vesicales y en alguna forma el vaciamiento y volumen residual. Con la ecotomografía abdominal se obtiene también información valiosa sobre las repercusiones sobre el aparato urinario alto. La ecografía transrectal no tiene el mismo valor, es más bien un examen de resorte del urólogo que utiliza para elegir y controlar las muestras de biopsia prostática.

La TAC es un examen que se indica excepcionalmente. Si bien sus imágenes muy precisas, no contribuyen significativamente a proporcionar más información. La urografía intravenosa, de gran uso en el pasado, se reserva para investigar compromiso del aparato urinario alto al investigar otras patologías concomitantes y también síntomas específicos como la hematuria.

La endoscopia permite evaluar muy bien el tamaño prostático, el cuello vesical, las repercusiones de la uropatía obstructiva sobre el detrusor y orificios ureterales. Si bien se puede hacer en forma ambulatoria y bajo anestesia local, hay que ser cauto en su indicación, pues en pacientes muy obstruidos y muy sintomáticos existe el riesgo de provocar retención completa por edema y dolor, además de infección. En muchos pacientes se practica la endoscopia como una primera parte del procedimiento terapéutico endoscópico bajo anestesia.

## Tratamiento

La HPB constituye un fenómeno propio de todos los hombres, que por su patogenia tienen características particulares, y de acuerdo a la forma de crecimiento puede ser en cada caso más o menos sintomática. Es necesario plantearse claramente cuáles son los pacientes que necesitan tratamiento. En primer lugar existen los grandes síndromes que requieren de tratamiento desobstructivo:

1. Pacientes en que la uropatía obstructiva con origen en HBP es causa de insuficiencia renal. Una variante es que la hipertrofia del detrusor y cuello vesical cause hidroureteronefrosis, sin globo vesical.

2. Pacientes que llegan a retención crónica con globo vesical permanente y micciones por rebalsamiento.
3. Enfermos con episodios infecciosos en los cuales la existencia de residuo urinario tiene gran significado.
4. La hematuria propia de HPB generalmente obliga a tratamiento quirúrgico, más por el hecho de su persistencia y carácter iterativo que por su trascendencia hemodinámica. Este síntoma no es muy frecuente y obliga a descartar el origen de la hematuria en la vejiga y en el aparato urinario alto.
5. Hoy por hoy, la gran necesidad de tratamiento está dada por las molestias sintomáticas de la uropatía obstructiva baja que afectan la calidad de vida del paciente.

Antes de plantear el tratamiento de HPB, es necesario asegurarse que no exista un adenocarcinoma prostático concomitante, lo que debe ser investigado en todo paciente mediante el APE y el examen dígito-rectal, llevando al paciente a biopsia prostática en todos los casos dudosos. No es posible ignorar la creciente frecuencia del cáncer prostático en una población masculina que ha experimentado significativos aumentos de expectativa de vida, los que no deben ver comprometidas sus posibilidades terapéuticas del cáncer por una cirugía precipitada del adenoma.

El gran tratamiento de la HPB sintomática es la cirugía en todas sus formas. No obstante hay tratamientos no invasores que merecen ser discutidos, por lo que nos referimos a ellos en una breve revisión.

**Supresión de andrógenos.** Tiene todos los efectos positivos de obtener una disminución en el tamaño de la HPB. Obtenida por castración quirúrgica o bloqueos hormonales a nivel hipofisiario, su efecto se deja ver sobre aquellos pacientes con HPB concomitantes con adenocarcinoma. Sus consecuencias psicológicas y fisiológicas sobre la vida sexual, al producir pérdida de libido e impotencia la hacen electiva sólo cuando hay asociación de HPB y cáncer prostático.

**Agonistas LHRH.** El descenso de testosterona plasmática a niveles de castración, obtiene una disminución del volumen prostático de un 75% al cabo de 4 meses, con mejoría significativa del score sintomático AUA y aumentos del flujo a niveles sobre 15 ml/seg. Si se suspende el tratamiento, el cuadro vuelve a los niveles iniciales al cabo de 6 meses y la próstata a un 99% del tamaño inicial. Efecto secundario indeseable es la pérdida de libido e impotencia.

**Finasteride.** Bloquea la enzima alfa 5 reductasa, responsable del paso de testosterona a dihidrotestosterona, que es la hormona activa a nivel periférico. La evaluación de su uso a plazos de tres años demuestra que se obtiene una reducción de 19 - 20% en promedio el volumen prostático. El score sintomático AUA mejora en 2,7 puntos y el flujo en 3 ml/seg. Dado que en pocas circunstancias clínicas existe un efecto placebo tan marcado como en la sintomatología de la HPB, el beneficio real de Finasteride es discutido, ya que puede alcanzarse con otras sustancias con carácter de placebo.

También debe considerarse que el resultado del tratamiento variará de un caso a otro, ya que existen 5 variantes histopatológicas en la HPB y que la acción de los componentes anatómico nodular y dinámico juegan en forma distinta en cada paciente.

Efectos secundarios del Finasteride son cefalea y disminución leve de la libido, sin que la impotencia tenga trascendencia. El medicamento debe ser tomado a permanencia.

***Dilataciones mecánicas de la uretra prostática.*** Conocidas de antiguo, han sido reactivadas con el uso de balones inflados en la uretra prostática, a gran presión y volumen conocidos. Pueden obtenerse efectos transitorios, pero este método no se sostiene frente al conocimiento de la génesis e histología de HPB.

***Tratamiento farmacológico.*** Mucho más interesante es el tratamiento farmacológico. Si recordamos que en la HPB hay un componente mecánico de nódulos parenquimatosos que obstruyen y otro dinámico debido a la contracción del músculo liso, se entenderán las bases que tienen el uso de los bloqueadores adrenérgicos y, en teoría, más aún de los bloqueadores alfa 1. Estos receptores están situados preferentemente en el cuello vesical y próstata. Se han utilizado varios como Prazosin, Terazosin, Alfuzosin, Doxazosin y Tansulozin, éste último con acción selectiva para receptores alfa 1A y alfa 1B, sin que produzca cambios en la presión arterial.

En general se puede sostener que tienen un efecto positivo en un tercio de los pacientes, disminuyen el score de síntomas de la AUA en 3 a 4 puntos y mejoran el flujo en 1,6 a 3 ml/seg. Existe la sospecha de que, además de su acción bloqueadora alfa, doxazosin podría tener una acción de apoptosis de células musculares del estroma prostático.

Quizás lo dicho más arriba referente a los diferentes factores que influyen en la uropatía obstructiva baja y en diferentes formas histológicas es igualmente válido para explicar la dificultad en interpretar los resultados de los bloqueadores a adrenérgicos.

Dado que la Finasteride induce la apoptosis en el epitelio glandular y que los bloqueadores, como Terazosina, actúan sobre el estroma y las células musculares, es posible esperar que el uso combinado de ambas drogas tenga un resultado en que se sumen y potencien los efectos. Esto no ha sido así en la práctica clínica y no hay una ventaja en el uso de ambas drogas simultáneamente.

***Hipertermia con microndas y ultrasonido.*** Eleva la temperatura a 42° en especial en la zona transicional de la próstata, con lo que se conseguiría una necrosis selectiva de los tejidos periuretrales. Lo mismo puede decirse sobre las ondas ultrasónicas localizadas que elevan la temperatura localmente. Ha sido utilizada por vía transuretral o transrectal. Introducida en nuestro medio con gran difusión (Prostatón), sus enormes expectativas han tenido una mínima repercusión sobre HPB, por lo que ha sido abandonada en la mayor parte de los centros. Quizás pueda esperarse un perfeccionamiento de la tecnología a futuro para obtener mejores resultados.

***Tutores uretrales (stents).*** Son elementos metálicos o de materiales plásticos tejidos en forma tubular, que pueden ser puestos en la uretra prostática con control radiológico y



obtener su expansión al retirar el mandril conductor. La acción expansiva de este elemento permite una disminución de la resistencia a nivel de la uretra prostática, sin interferir con el esfínter asociado. La tolerancia local parece ser buena y el epitelio uretral recubre el stent con el tiempo.

Hay un 25 a 40% de los pacientes en quienes los stents endouretrales necesitan ser reposicionados una o varias veces. Pueden ser una solución de alternativa para pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Si se consideran los diferentes procedimientos terapéuticos para la HPB es conveniente tener presente que desde un punto de vista urodinámico los resultados en cuanto a mejoría se escalonan de la siguiente manera:

1. Adenomectomía a cielo abierto
2. Resección transuretral
3. Laser transuretral
4. Incisión de comisura prostática transuretral
5. Dilatación con balón
6. Uso de alfa bloqueadores
7. Termoterapia
8. Deprivación androgénica
9. Placebos (incluye Finasteride)

#### Referencias escogidas

1. Walsh Patrick. Benign Prostatic Hyperplasia. Compbells Urology. W.B. Saunders, Philadelphia, USA, 1992.
2. Greayhack JT, Kozlowski JM and Chang Lee. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation. J Urol 1998; 160: 2375-80.
3. Fitzpatrick J. Benign prostatic hyperplasia - further lessons, further problems. J. Urol 1998; 160: 1707-8
4. Kyprianon JP. Induction of prostatic apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. J Urology 1998; 159: 1810-15.
5. Rund JLH. Urodynamic effects of B.P.H treatment. J Urol 1997; 158, 2034 - 44.