



Revista Mexicana de  
**UROLOGIA**  
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

[www.elsevier.es/uromx](http://www.elsevier.es/uromx)



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evolución en el tratamiento médico de los síntomas del tracto urinario bajo en hombres



A. García-Mora<sup>a,\*</sup> y L. Reyes-Vallejo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México, D.F., México

<sup>b</sup> Eli Lilly México, México, D.F., México

Recibido el 29 de septiembre de 2014; aceptado el 27 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 24 de enero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Síntomas;  
Tracto;  
Urinario;  
Síntomas del tracto  
urinario bajo;  
Hombres

**Resumen** El enfoque y entendimiento del paciente masculino con síntomas del tracto urinario bajo (STUB) ha cambiado radicalmente en los últimos años. La visión simplista y centrada en el crecimiento prostático ha sido abandonada y sustituida por un enfoque que integra la función vesical, renal, neurológica y del tracto de salida como origen del problema. Ahora sabemos que la vejiga tiene un papel crucial en la presencia y características de los STUB, y que estos problemas pueden ser ocasionados por la obstrucción del tracto de salida vesical por el crecimiento prostático, y por cambios propios de la vejiga secundarios al envejecimiento e isquemia pélvica similares a los observados en mujeres sin ningún tipo de obstrucción.

Con esta nueva perspectiva, hemos incorporado a nuestro arsenal terapéutico numerosos agentes farmacológicos, que actúan en diferentes sitios del tracto urinario tanto superior como inferior, y el enfoque en el manejo del paciente con STUB ha pasado de ser quirúrgico, a una enfermedad crónico degenerativa que requiere de un manejo integral, que en ocasiones involucra una operación, y con la vasta variedad de medicamentos disponibles, podemos elegir un tratamiento a la medida para cada paciente.

El propósito de esta revisión, es proveer un enfoque integral y exponer todas las opciones disponibles actualmente para el manejo de pacientes con STUB, destacando las ventajas y desventajas de cada grupo, así como proporcionar las bases para elegir y formular las combinaciones necesarias para cada caso particular

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15 Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, Distrito Federal, México, Teléfono: +52 55 5573 2173; extensión 2145.

Correo electrónico: [dr\\_garciamora@gmail.com](mailto:dr_garciamora@gmail.com) (A. García-Mora).

**KEYWORDS**

Symptoms;  
Tract;  
Urinary;  
Lower urinary tract  
symptoms;  
Men

**Advances in the medical treatment of lower urinary tract symptoms in men**

**Abstract** There have been radical changes over the years in the approach to and understanding of the male patient with lower urinary tract symptoms (LUTS). The simplistic vision that centered on prostate growth has been abandoned and substituted by an integrated approach that includes bladder, renal, neurologic, and bladder outlet function as causal factors. We now know that the bladder plays a crucial role in the presence and characteristics of LUTS and that these problems can be caused by bladder outlet obstruction due to the growth of the prostate, as well as to characteristic bladder changes secondary to aging and pelvic ischemia, similar to those observed in women with no type of obstruction.

From this new perspective, we have incorporated numerous drugs into our armamentarium that act on different sites of both the upper and lower urinary tract. The management approach to the patient with LUTS is no longer a strictly surgical one and the disease is viewed as a chronic degenerative pathology that requires integrated management. Surgery remains an option in certain cases, but with the wide variety of available medication we can choose the treatment that best fits each patient.

The aim of our review was to describe an integrated approach to the management of the LUTS patient, presenting all the currently available options, pointing out their advantages and disadvantages. We also attempted to provide a basis for choosing and formulating the combinations enabling the individualized treatment of these patients.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

**Introducción**

El enfoque y entendimiento del paciente masculino con síntomas del tracto urinario bajo (STUB) ha cambiado radicalmente en los últimos años. La visión simplista y centrada en el crecimiento prostático ha sido abandonada y sustituida por un enfoque que integra la función vesical, renal, neurológica y del tracto de salida como el origen del problema<sup>1</sup>. Los términos que implican a la glándula prostática como la causa de la enfermedad, tales como crecimiento prostático, prostatismo o hiperplasia prostática deben ser abandonados, ya que excluyen las alteraciones que ahora reconocemos como la raíz y causa de este padecimiento<sup>2,3</sup>. Existe cuantiosa evidencia de que el tamaño prostático no se correlaciona con la cantidad de síntomas<sup>4</sup>, por lo que atribuir estos al tamaño prostático es incorrecto, ya que no existe una relación causal. De la misma manera, la forma de clasificar los síntomas ha evolucionado. En el pasado se hablaba de síntomas obstructivos y síntomas irritativos; sin embargo, ahora sabemos que la correlación existente entre los primeros y la obstrucción al tracto de salida vesical es muy baja<sup>5</sup>; por lo tanto, se deben llamar síntomas de vaciamiento, y en el caso de los segundos, en la mayoría no existe ningún tipo de irritación dentro del tracto urinario bajo, por lo que se deben llamar síntomas de almacenamiento<sup>2</sup>. Ahora sabemos que la vejiga tiene un papel crucial en la presencia y características de los STUB y que estos problemas pueden ser ocasionados tanto por la obstrucción del tracto de salida vesical por el crecimiento prostático como por cambios propios de la vejiga, secundarios al envejecimiento e isquemia pélvica similares a los observados en mujeres sin ningún tipo de obstrucción. Por otra parte, otro de los síntomas más prevalentes y molestos en el hombre es la nicturia, tradicionalmente atribuida a problemas prostáticos. Con base en

estudios epidemiológicos, es muy claro que la nicturia presenta un incremento con la edad, aunque este fenómeno se observa tanto en hombres como en mujeres de manera muy similar<sup>6</sup>. Las causas de nicturia son muy variadas y dependientes de la edad, pero hoy sabemos que más del 70% de los casos tienen su origen en los riñones, y la causa detrás de esta es la poliuria nocturna<sup>7</sup>. Es esta la razón por la que en alrededor del 60% de los pacientes operados de resección transuretral de próstata no observamos una mejoría en este síntoma<sup>8,9</sup>.

Con esta nueva perspectiva, hemos incorporado a nuestro arsenal terapéutico numerosos agentes farmacológicos, que actúan en diferentes sitios del tracto urinario tanto superior como inferior, y el enfoque en el manejo del paciente con STUB ha pasado de ser quirúrgico, al de una enfermedad crónico-degenerativa que requiere de un manejo integral, que en ocasiones involucra un procedimiento quirúrgico, y para el que, gracias a la vasta variedad de medicamentos disponibles, podemos elegir un tratamiento a la medida para cada paciente<sup>10</sup>.

El propósito de esta revisión es proveer un enfoque integral y exponer todas las opciones farmacológicas disponibles actualmente para el manejo de pacientes con STUB, destacando las ventajas y desventajas de cada grupo, así como proporcionar las bases para elegir y formular las combinaciones necesarias para cada caso particular.

**Fisiopatología de los síntomas del tracto urinario bajo**

Una revisión detallada acerca de la fisiopatología y etiología de los STUB va más allá del alcance de esta revisión; sin embargo, es importante recalcar ciertos aspectos con

relación a esto. La presencia de síntomas urinarios está relacionada con diferentes causas:

1. Obstrucción del tracto de salida vesical
  - a. Crecimiento prostático
  - b. Estenosis de uretra
  - c. Disfunción primaria del cuello vesical
  - d. Contracciones del suelo pélvico
  - e. Disinergia vesicoesfinteriana
2. Hipoactividad del detrusor
3. Hiperactividad del detrusor
4. Trastornos de la sensibilidad vesical
5. Poliuria nocturna

En la mayoría de los pacientes, el espectro clínico que encontramos está ocasionado por una mezcla de los factores enumerados y el tratamiento debe ir encaminado en relación con esto. El papel que desempeña cada uno de estos elementos solo puede ser determinado de manera objetiva por medio de estudios urodinámicos multicanal. Sin embargo, estos no son necesarios para iniciar el manejo médico y pueden ser estimados mediante los hallazgos clínicos y estudios básicos que incluyen la historia clínica, el diario miccional, una uroflujometría y medición de orina residual, examen general de orina y creatinina sérica. La determinación de antígeno prostático específico tiene un papel adicional al de estimación del riesgo de cáncer de próstata; nos permite predecir la posibilidad de éxito y de progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes, por lo que se puede considerar su empleo en este contexto<sup>11</sup>.

## Grupos farmacológicos

### $\alpha$ bloqueadores

Los  $\alpha$  bloqueadores son el tratamiento más común en los pacientes con STUB. Actúan sobre el componente dinámico de la obstrucción al tracto de salida mediante la relajación del cuello vesical y la próstata<sup>12</sup>. Existen 3 subtipos de receptores  $\alpha$ 1: los  $\alpha$ 1a que principalmente se encuentran en la cápsula prostática y el cuello vesical, los  $\alpha$ 1b que se encuentran en el músculo liso vascular, y los  $\alpha$ 1d, localizados en el detrusor y la médula espinal a nivel sacro<sup>12</sup>. La diferencia principal entre los distintos fármacos de este grupo radica en la selectividad hacia cada tipo de receptor. En la [tabla 1](#) se enumeran los diferentes  $\alpha$  bloqueadores con algunas características que destacan en ellos. En un metaanálisis realizado por Nickel et al.<sup>13</sup> se demostró que la efectividad en cuanto a la mejoría del flujo máximo (Q<sub>máx</sub>) es similar entre los diferentes fármacos de este grupo (+1.32 ml/min sobre placebo), así como el decremento en el IPSS (siglas en inglés del cuestionario de Índice Internacional de Síntomas Prostáticos) (-1.92 versus placebo). Por lo tanto, la elección del  $\alpha$  bloqueador dependerá del perfil de efectos adversos, que es en donde sí se demostraron diferencias. El efecto adverso más temido de este grupo farmacológico, es la hipotensión ortostática, con un riesgo relativo sobre placebo de 2.54 en general. Los medicamentos más selectivos presentan menos tasa de este problema, como son la tamsulosina y la silodosina, que no muestran una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo. Sin embargo, estos 2

**Tabla 1** Diferentes tipos de  $\alpha$  bloqueadores

Fármaco	Dosis	Observaciones
Prazosina	0.5-20 mg	Muy poco selectivo. Valor histórico, actualmente se reserva su uso para el manejo de la hipertensión arterial
Terazosina	2-10 mg	Poco selectivo Requiere titulación de dosis
Doxazosina	2-4 mg	Poco selectivo Requiere titulación de dosis
Alfuzosina	10 mg	Ligeramente mayor afinidad por receptores $\alpha$ 1a No requiere titulación de dosis
Tamsulosina	0.4 mg	Selectivo para receptores $\alpha$ 1A y $\alpha$ 1D Menos efectos vasodilatadores Mayor tasa de eyaculación retrógrada
Silodosina <sup>a</sup>	4-8 mg	Selectivo para receptores $\alpha$ 1A y $\alpha$ 1D

<sup>a</sup> No disponible en México.

fármacos tienen tasas de eyaculación retrógrada más altas que los menos selectivos.

### Inhibidores de la 5 $\alpha$ reductasa

Los inhibidores de la 5  $\alpha$  reductasa (I5AR) funcionan mediante la inhibición de la conversión de la testosterona a dehidrotestosterona. La razón para utilizar estos medicamentos en el manejo del crecimiento prostático es que la próstata es dependiente de la dehidrotestosterona durante el desarrollo embrionario. Los 2 medicamentos con los que contamos actualmente para estos fines son el finasteride y el dutasteride. El primero de ellos bloquea únicamente la 5  $\alpha$  reductasa tipo 2, mientras que el segundo bloquea tanto la tipo 2 como la tipo 1.

El finasteride a dosis de 5 mg logra una reducción del volumen prostático de alrededor del 21% y su efecto máximo lo alcanza a los 6 meses de iniciada la terapia. El impacto que tiene sobre el IPSS es del 21% frente al -2% del placebo<sup>14</sup>. Por otro lado, el dutasteride ha mostrado una supresión del 90.2% de los niveles de dehidrotestosterona<sup>15</sup>. A pesar de esto, los efectos sobre IPSS, Q<sub>máx</sub> y reducción de tamaño prostático son similares a los reportados para finasteride<sup>16</sup>. En los análisis de subgrupos de los diferentes estudios se ha mostrado que los pacientes que reciben un beneficio real del manejo con I5AR son aquellos con un volumen prostático por encima de los 30-40 g y con antígeno prostático basal por arriba de 1.5 ng/ml<sup>11</sup>.

En la clínica estos medicamentos se usan principalmente en para pacientes en riesgo de progresión a retención urinaria o necesidad de cirugía, y frecuentemente se utilizan en combinación con  $\alpha$  bloqueadores (ver más adelante). La reducción del riesgo para retención urinaria es del 57%

frente a placebo y para necesidad de cirugía es del 48%; esta reducción se mantiene hasta 4 años después del inicio del tratamiento<sup>17</sup>.

Los efectos adversos de los I5AR son principalmente de índole sexual. La disminución de la libido y la disfunción eréctil son sumamente frecuentes, una razón importante para abandono de estos medicamentos. Sin embargo, se ha observado que dichos efectos disminuyen a lo largo del tiempo, y tras un año se equiparan a los observados con placebo.

### Inhibidores de fosfodiesterasa 5

Los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (IPDE5) surgieron inicialmente como medicamentos cardiovasculares, tal como lo hicieron los  $\alpha$  bloqueadores. Durante los estudios iniciales, se detectó una mejoría no esperada muy importante en la función eréctil, y actualmente el uso principal de estos medicamentos es para esta indicación<sup>18</sup>. A lo largo del tiempo, se empezó a notar una mejoría en los STUB<sup>19,20</sup>. Esta mejoría ha sido demostrada por numerosos estudios con todos los tipos de inhibidores disponibles en el mercado, razón por la cual actualmente se encuentran incluidos como parte del arsenal terapéutico de las principales guías internacionales para el tratamiento de STUB<sup>11</sup>. Existen diversos mecanismos mediante los cuales los IPDE5 ejercen su acción en el tracto urinario bajo. El primero es la relajación del músculo liso de la cápsula prostática mediada por óxido nítrico; el segundo es la disminución de la hiperactividad del sistema nervioso autónomo, el tercero la relajación del detrusor mediante óxido nítrico y la inhibición de la rho-cinasa, y la disminución de la isquemia pélvica<sup>21-24</sup>.

Una de las limitaciones que se ha postulado para este grupo de fármacos es que en la mayor parte de los estudios la mejoría del Q<sub>máx</sub> no representa una diferencia estadísticamente superior a placebo. A este respecto vale la pena mencionar 2 situaciones. La primera es que la mejoría observada con los  $\alpha$  bloqueadores o los I5AR no es numéricamente importante; sin embargo, la mejoría en la percepción de la sintomatología y en el IPSS sí lo es, lo mismo que con los IPDE5. Segundo, un medicamento que mejore notablemente los parámetros urodinámicos mas no los clínicos carece de relevancia en el manejo del paciente con STUB, mientras que aquel medicamento que ofrezca una mejoría sintomática considerable es un arma terapéutica muy valiosa en esta enfermedad.

Dentro de este grupo farmacológico, contamos con 3 moléculas el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil. Las 3 han sido estudiadas para su uso en el manejo de los STUB. No obstante, por la diferencia en la vida media de ellas, la única aprobada para el manejo de esta patología es el tadalafil a dosis de 5 mg/24 h. Todos los estudios realizados muestran una mejoría estadísticamente significativa en el IPSS, que oscila entre 2 y 3 puntos comparado con placebo. Oelke et al. encontraron mejorías similares tanto en el IPSS como en el Q<sub>máx</sub>, en un estudio comparativo con tamsulosina, en donde se observaron mejorías similares tanto en IPSS como en Q<sub>máx</sub><sup>25,26</sup>. Esta mejoría es independiente de la presencia o ausencia de disfunción eréctil, como lo demostraron Brock et al.<sup>27</sup> o del tamaño prostático o severidad de los síntomas<sup>28</sup>.

### Antimuscarínicos

Los antimuscarínicos se consideraron durante mucho tiempo contraindicados en pacientes con síntomas del tracto urinario, por el riesgo de precipitar retención urinaria. Esto era motivado por la visión centrada en la próstata como órgano causal de los STUB. Sin embargo, con el advenimiento de estos nuevos conocimientos, es bien sabido que un porcentaje de pacientes presentan problemas vesicales independientes de la presencia o ausencia de obstrucción urinaria, y que además, aquellos pacientes que presentan obstrucción del tracto de salida vesical generan de manera secundaria alteraciones en el funcionamiento de la vejiga. Por esta razón, el 40-50% de los pacientes con obstrucción al tracto de salida presentan hiperactividad del detrusor en estudios urodinámicos, que pueden derivar por cambios isquémicos en la vejiga o factores locales<sup>1</sup>. Los antimuscarínicos disponibles hoy en el mercado se enumeran en la tabla 2. El mecanismo de acción de este grupo es mediante

**Tabla 2** Antimuscarínicos

Fármaco	Dosis	Observaciones
Oxibutinina	5 mg 10 mg liberación prolongada	Mayor beneficio que tolterodina a expensas de efectos adversos ligeramente severos
Tolterodina	1-2 mg 2-4 mg liberación prolongada	Mayor riesgo de deterioro cognoscitivo en pacientes de edad avanzada
Solifenacina	5-10 mg	Menores efectos adversos que tolterodina y oxibutinina
Darifenacina	7.5-15 mg	Muy pocos efectos sobre SNC
Imidafenacina <sup>a</sup>	0.1-0.2 mg/12 h	Tableta orodispersable Fármaco más nuevo del grupo Mayor selectividad por receptores en vejiga, con menores efectos adversos
Trospium <sup>a</sup>	20 mg/12 h	No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto mayor perfil de seguridad en ancianos
Fesoterodina <sup>a</sup>	4-8 mg	Superior en cuanto a eficacia frente a tolterodina, pero con mayores efectos adversos

<sup>a</sup> No disponible en México.

el bloqueo de la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, en especial los tipos M3. En el pasado, se consideraba que este bloqueo prevenía la activación del detrusor cuando la acetilcolina estimulaba los receptores. Ahora sabemos que un gran porcentaje de pacientes con urgencia urinaria no tienen hiperactividad del detrusor confirmada por urodinamia y que el mecanismo por el cual presentan este síntoma la activación de receptores aferentes, los cuales también son bloqueados por los antimuscarínicos<sup>29,30</sup>.

La principal preocupación para no usar antimuscarínicos en hombres era el riesgo de precipitar retención urinaria en presencia de obstrucción o hipoactividad del detrusor. Numerosos estudios han demostrado la seguridad de este grupo farmacológico en hombres<sup>31</sup>. Abrams et al. evaluaron el efecto de la tolterodina en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical<sup>32</sup>, encontrando cambios similares en el Q<sub>máx</sub> tanto en el grupo placebo como en los pacientes tratados con tolterodina, con un incremento de 25 cc de orina residual frente a 0 para el grupo de tratamiento activo. Es de notar que el único episodio de retención aguda de orina se presentó en el grupo placebo. Esta tasa de retención urinaria (0.2%) se ha demostrado de forma consistente en numerosos estudios adicionales<sup>33-35</sup>, por lo que actualmente se recomienda únicamente precaución en pacientes con volumen residual mayor a 200 ml<sup>11</sup>.

El uso de los antimuscarínicos como monoterapia ha sido evaluado en diferentes estudios. Los datos más importantes provienen del estudio TIMES, por Abrams y Kaplan. En este estudio, se encontró que los pacientes tratados con monoterapia con tolterodina de liberación prolongada (4 mg) mostraron una mejoría importante en la puntuación sobre las preguntas de almacenamiento del IPSS, así como en los episodios de incontinencia de urgencia. Esta mejoría se observa solo en pacientes con síntomas de almacenamiento y en especial en pacientes con próstatas pequeñas<sup>32,36,37</sup>.

Los efectos adversos más comunes con este grupo de fármacos son la boca seca (20-30%), el estreñimiento (4-10%), la visión borrosa y el deterioro cognitivo<sup>38</sup>.

#### **α Bloqueadores + inhibidores de 5 α reductasa**

Esta combinación probablemente sea la más estudiada y empleada en el manejo de los pacientes con síntomas urinarios. Los datos más importantes provienen de 4 estudios, el estudio PREDICT<sup>39</sup>, el MTOPS<sup>40</sup>, el Veterans Affairs<sup>41</sup> y el COMBAT<sup>42,43</sup>. Esta combinación tiene un papel principal en pacientes con síntomas moderados a severos, con factores de riesgo para progresión de la enfermedad. La mejoría en el IPSS, Q<sub>máx</sub> y calidad de vida es mayor para la combinación que para cualquier monoterapia, aunque esto se observa únicamente en pacientes con próstatas grandes, por lo que debe reservarse para este grupo de pacientes.

Cuando se emplea esta combinación, se puede suspender el uso del α bloqueador una vez que se logre el efecto máximo del I5AR, es decir, entre 6 y 12 meses después.

#### **α Bloqueadores + antimuscarínicos**

Esta combinación farmacológica ha cobrado gran interés en estudios recientes. Un gran porcentaje de pacientes que se consideraban como casos de fallo del tratamiento médico, podrían ser rescatados al emplear esta combinación. Como

se mencionó previamente, los α bloqueadores tienen un impacto modesto en los síntomas de almacenamiento, por lo que agregar antimuscarínicos a este grupo de pacientes puede lograr la mejoría sintomática buscada. Además, es importante recalcar que muchos pacientes que eran sometidos a cirugía por progresión sintomática, pueden presentar resultados desfavorables en la misma, ya que los síntomas de almacenamiento persisten en un porcentaje importante de sujetos<sup>9</sup>.

El antimuscarínico más estudiado para esta combinación es la tolterodina, habitualmente en conjunto con la tamsulosina. Este fármaco ha sido evaluado en los estudios TIMES<sup>44</sup>, ADAM<sup>34</sup> y por Athanasopoulos et al.<sup>45</sup>. La información más importante de la combinación de tamsulosina y solifenacina proviene del estudio NEPTUNE<sup>46</sup>, a partir del cual se ha desarrollado una formulación comercial que combina ambos fármacos<sup>47</sup>. Estos estudios han demostrado una mejoría en la tasa de respuesta con el tratamiento combinado, en especial en el apartado de síntomas de almacenamiento, con tasas de seguridad elevadas y riesgo de retención urinaria menor del 2%.

#### **α bloqueador más inhibidores de fosfodiesterasa 5**

La combinación de estos 2 fármacos ha sido evaluada en diversos estudios. Ambos medicamentos actúan relajando la cápsula prostática y el cuello vesical por mecanismos diferentes. Además, los IPDE5 actúan sobre otros sitios del tracto urinario bajo, por lo que se esperaría que los efectos serían aditivos. Esto ha sido corroborado en todos los estudios hasta la fecha, en donde la combinación ofrece una reducción de 2 puntos adicionales sobre el IPSS en comparación con la monoterapia con α bloqueadores, así como una mejoría adicional de 1.5 ml/s en el Q<sub>máx</sub>. Esto se logra en adición a la obvia mejoría sobre la función eréctil ofrecida por el IPDE5, por lo que se puede considerar esta modalidad terapéutica en pacientes con pobre respuesta a cualquiera de las 2 formas de monoterapia<sup>48</sup>.

#### **Inhibidores de fosfodiesterasa 5 más inhibidores de la 5 α reductasa**

El interés por esta combinación surge de la necesidad de un tratamiento que impacte en la progresión de la enfermedad, sin tener una repercusión tan importante sobre la función sexual del paciente. Casabé et al. desarrollaron un estudio para evaluar la combinación de finasteride y tadalafil<sup>49</sup>. Sus resultados mostraron una reducción del IPSS mayor para la combinación que para la monoterapia con finasteride a lo largo de las 26 semanas del estudio, que inicialmente fue de 1.7 puntos y hacia el final fue de 1. Esto es similar a lo encontrado en los estudios MTOPS y COMBAT, en donde los α bloqueadores actúan al inicio de la terapia, mientras se alcanza el máximo efecto del I5AR. Como es de esperar, el efecto de la monoterapia con finasteride sobre la función sexual fue deletéreo; sin embargo, en el grupo de la combinación los efectos de tadalafil fueron muy superiores, produciendo una mejoría en el IIEF (siglas en Inglés del cuestionario del Índice Internacional de la Función Eréctil) de 4.7 puntos en comparación con finasteride solo.

Estos hallazgos hacen muy atractiva esta combinación para pacientes en riesgo para progresión de la enfermedad pero que desean mejorar o mantener la función sexual.

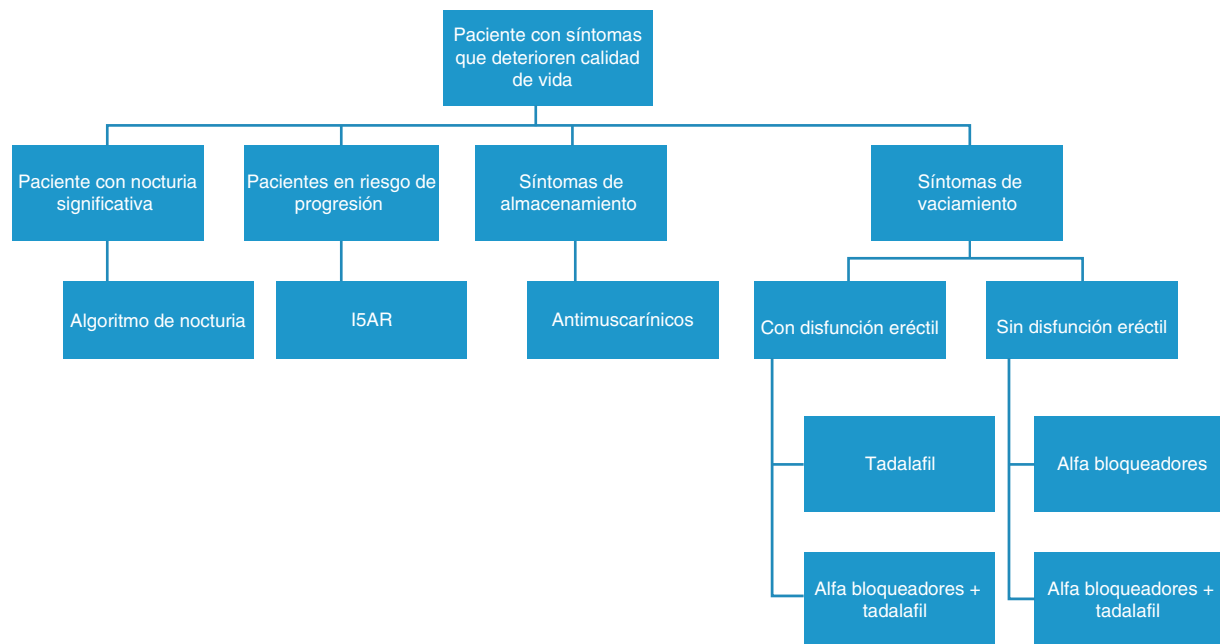


Figura 1 Algoritmo para la elección del manejo farmacológico de los STUB.

## Integrando conceptos, confeccionando tratamientos a la medida

Con todas las opciones disponibles hoy en día, se pueden realizar combinaciones muy diversas que se adapten a las necesidades de cada paciente. Dichas combinaciones o elecciones de tratamiento están resumidas en la figura 1, a partir de la cual se pueden realizar las combinaciones pertinentes, y los puntos más importantes se detallan a continuación:

1. Para pacientes en riesgo de progresión, el único grupo farmacológico que ha mostrado un efecto benéfico son los I5AR, por lo que deben ser incluidos en el manejo de todos estos pacientes.
2. Los  $\alpha$  bloqueadores y los IPDE5 ofrecen una mejoría sintomática similar, aunque el segundo grupo representa un costo económico más elevado, por lo que probablemente los  $\alpha$  bloqueadores sean el tratamiento de primera línea para pacientes solo con síntomas urinarios.
3. En sujetos sin mejoría suficiente en monoterapia con IPDE5 o  $\alpha$  bloqueadores, la combinación ofrece una superioridad en mejoría sintomática y del Qmáx, por lo que debe ser considerada.
4. En pacientes con disfunción eréctil y síntomas urinarios, la monoterapia con IPDE5 ofrece beneficio sintomático para ambos padecimientos, reduciendo el costo del tratamiento y la polifarmacia, y logrando resultados similares en la reducción de síntomas en ambas entidades. De la misma manera, los pacientes que no toleraron los efectos adversos de los  $\alpha$  bloqueadores, pueden ser tratados con IPDE5 con los mismos resultados.
5. Los antimuscarínicos constituyen la piedra angular en el manejo de los síntomas de almacenamiento, ya sea como monoterapia o en combinación con  $\alpha$  bloqueadores, y son medicamentos seguros para usarse en hombres con riesgo de retención urinaria de alrededor del 1-2%.

6. La nicturia es un fenómeno que se manifiesta como STUB, pero su abordaje y manejo es completamente independiente y va más allá del alcance de esta revisión; el manejo principal se basa en la desmopresina, que se puede combinar con cualquiera de los esquemas previamente mencionados.

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

El Dr. Reyes-Vallejo es el asesor médico en urología de Eli Lilly, México

## Bibliografía

1. 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.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21:167-78.
3. Abrams P. New words for old: Lower urinary tract symptoms for prostatism. *BMJ*. 1994;308:929-30.
4. Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, et al. Relationship among symptom score, prostate volume, and urinary flow rates in 543 patients with and without benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1998;34:121-8.
5. Al-Zahrani AA, Gajewski JB. Association of symptoms with urodynamic findings in men with overactive bladder syndrome. *BJU Int*. 2012;110 11 Pt C:E891-5.

6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50:1306–14.
7. Graham JN Jr, Desroches BR, Weiss JP. Nocturia causes vary with each decade. *Curr Opin Urol.* 2014;24:358–62.
8. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: Report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *BJU Int.* 2002;90 Suppl 3:11–5.
9. Seki N, Yuki K, Takei M, et al. Analysis of the prognostic factors for overactive bladder symptoms following surgical treatment in patients with benign prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn.* 2009;28:197–201.
10. Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: How do symptoms guide our choice of treatment? *Curr Opin Urol.* 2009;19:49–54.
11. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013;64:118–40.
12. Schwinn DA, Michelotti GA. Alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the alpha1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. *BJU Int.* 2000;85 Suppl 2:6–11.
13. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1547–59.
14. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327:1185–91.
15. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1659–65.
16. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2002;60:434–41.
17. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2004;46:488–94.
18. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:1397–404.
19. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007;177:1401–7.
20. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90:836–9.
21. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, et al. The nitric oxide pathway in the human prostate: Clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008;26:603–9.
22. Uckert S, Waldkirch ES, Merseburger AS, et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) is co-localized with key proteins of the nitric oxide/cyclic GMP signaling in the human prostate. *World J Urol.* 2013;31:609–14.
23. Waldkirch ES, Uckert S, Sohn M, et al. Rho kinase (ROK)-related proteins in human cavernous arteries: an immunohistochemical and functional approach. *J Sex Med.* 2012;9:1337–43.
24. Waldkirch E, Uckert S, Sigl K, et al. Expression of cAMP-dependent protein kinase isoforms in the human prostate: Functional significance and relation to PDE4. *Urology.* 2010;76:515–614.
25. Oelke M, Giuliano F, Baygani SK, et al. Treatment satisfaction with tadalafil or tamsulosin vs placebo in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH): Results from a randomised, placebo-controlled study. *BJU Int.* 2014;114:568–75.
26. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012;61:917–25.
27. Brock G, Broderick G, Roehrborn CG, et al. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction. *BJU Int.* 2013;112:990–7.
28. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology.* 2013;82:667–73.
29. Yamaguchi O, Honda K, Nomiya M, et al. Defining overactive bladder as hypersensitivity. *Neurourol Urodyn.* 2007;26 6 Suppl:904–7.
30. Yoshimura N. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder afferent activity. *Neurourol Urodyn.* 2007;26 6 Suppl:908–13.
31. Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP, et al. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn.* 2009;28:52–7.
32. Abrams P, Kaplan S, de Koning Gans HJ, et al. 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.
33. Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, et al. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an alpha-blocker: Effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int.* 2010;106:1332–8.
34. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol.* 2009;56:534–41.
35. Chung DE, Te AE, Staskin DR, et al. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates > 30 grams. *Urology.* 2010;75:1144–8.
36. Liao CH, Kuo YC, Kuo HC. Predictors of successful first-line antimuscarinic monotherapy in men with enlarged prostate and predominant storage symptoms. *Urology.* 2013;81:1030–3.
37. Liao CH, Lin VC, Chung SD, et al. Therapeutic effect of alpha-blockers and antimuscarinics in male lower urinary tract symptoms based on the International Prostate Symptom Score subscore ratio. *Int J Clin Pract.* 2012;66:139–45.
38. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010;105:1276–82.
39. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003;61:119–26.
40. McVary KT. The medical therapy of prostatic symptoms trial. *Curr Urol Rep.* 2004;5:249–50.
41. Lepor H, Williford H WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:533–9.
42. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol.* 2010;57:123–31.

43. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol.* 2008;179:616–21.
44. 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;296:2319–28.
45. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003;169:2253–6.
46. Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: A randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2013;63:158–65.
47. Van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol.* 2013;64:1003–12.
48. Gacci M, Carini M, Salvi M, et al. Management of benign prostatic hyperplasia: Role of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Drugs Aging.* 2014;31:425–39.
49. Casabé A, Roehrborn CG, da Pozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2014;191:727–33.