

Uso de medicamentos tradicionales a base de plantas en pacientes con hiperplasia benigna de próstata

Eduardo García Cruz¹
María José Alonso Osorio²

Con el auspicio de



Uso de medicamentos tradicionales a base de plantas en pacientes con hiperplasia benigna de próstata

Eduardo García Cruz¹, María José Alonso Osorio²

¹Urólogo. Responsable de Andrología en ROC Clinic (Madrid) y del Instituto de Urología Serrate Ribal. Barcelona

²Farmacéutica. Diplomada en Fitoterapia y Farmacia Galénica e Industrial

ÍNDICE

Introducción a la hiperplasia benigna de próstata	3
Valoración del paciente con hiperplasia benigna de próstata	8
Perfil del paciente candidato al tratamiento con fitoterapia	9
Medicamentos tradicionales a base de plantas de utilidad en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata	12
Conclusiones	22
Bibliografía	22

Edita:

GRUPO | **MAYO**

©2023 Ediciones Mayo, S.A.U.

Aribau, 185-187, 2.ª planta

08021 Barcelona

Tel. 93 209 02 55

Méndez Álvaro, 20

28045 Madrid

Tel. 91 411 58 00

Depósito legal: B 23715-2022

ISBN: 978-84-9905-316-5

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

grupomayo.com

Introducción a la hiperplasia benigna de próstata

La hiperplasia benigna de próstata (HBP)¹ es una enfermedad muy común, que afecta a hombres a partir de los 40 años y que puede producir síntomas que empeoran la calidad de vida a la vez que complicaciones que pueden comprometer la función vesical y renal. Sin embargo, en la gran mayoría de los hombres, los síntomas producidos por la HBP son leves y pueden limitarse mediante modificación de estilos de vida o tratamientos no farmacológicos, puesto que la farmacopea prostática puede producir efectos secundarios –muchos de ellos en la esfera sexual.

Por ello, serán necesarios un diagnóstico del riesgo de progresión de la enfermedad, una correcta evaluación de los síntomas y, por último, una conversación con el paciente acerca de los pros y contras de las distintas opciones de tratamiento.

Qué es la HBP²

La HBP es una alteración histológica que afecta a la próstata y cuyo diagnóstico es, por lo tanto, anatomopatológico. Por ello, la única manera certera de realizar un correcto diagnóstico de HBP es mediante una biopsia de próstata. La HBP y sus cambios microscópicos pueden asociarse con la existencia de síntomas urinarios en mayor o menor grado.

Sin embargo, existen diversos conceptos que, aunque distintos, convergen dentro del término *prostatismo*. En primer lugar, además de la HBP, microscópica y anatomopatológica, existen otros tres conceptos que tenemos que definir y diferenciar.

En segundo lugar existen los síntomas urinarios, que pueden relacionarse con la HBP. Aunque los síntomas urinarios no son específicos de la HBP, sí que producen clínica miccional.

Existe una gran variedad de patologías que pueden provocar esos síntomas, como la patología de la uretra, las enfermedades de la vejiga o incluso la litiasis renal (figura 1). En cuanto a los síntomas, abarcan desde la frecuencia miccional hasta la hematuria o el dolor lumbar.

Este concepto, por lo tanto, debe analizarse desde el punto de vista clínico en la historia clínica.

Causas renales		Poliuria nocturna	Síntomas del tracto urinario inferior
Causas ureterales		Litiasis ureteral distal	
Causas vesicales	Vejiga neurógena	Tumor vesical	Cuerpo extraño vesical
	Detrusor hipo-acontráctil	ITU	Vejiga hiperactiva
Causas prostáticas	Prostatitis crónica	HBP	BPO
Causas pélvicas	Dolor pélvico crónico		
Causas uretrales	Estenosis de uretra		

Figura 1. Causa de los síntomas del tracto urinario inferior en función de su origen. (Adaptado de ref. 1)

En tercer lugar, existe el concepto de obstrucción urinaria, que está relacionado con los dos anteriores. La HBP puede producir obstrucción, pero también la obstrucción de cualquier origen puede causar clínica urinaria. El análisis de la obstrucción solo puede llevarse a cabo de manera urodinámica, o putativamente mediante la flujometría miccional.

Por último, existe el concepto de próstata grande (*benign prostatic enlargement*). El incremento del tamaño prostático puede estar relacionado con los tres conceptos anteriores y con la HBP, y es posible estudiarlo anatómicamente mediante pruebas de imagen.

Incidencia y prevalencia³

La HBP es una enfermedad progresiva que no tiene tratamiento etiológico (excepto la modificación de factores de riesgo), por lo que es progresiva y aumenta con la edad.

Afecta aproximadamente a 4 de cada 10 hombres en la quinta década de la vida (a partir de los 40 años), aumentando un 10 % cada década, de modo que los hombres a partir de los 90 años padecen de manera constante clínica miccional atribuible a la próstata.

Factores de riesgo^{4,5}

Edad

Los síntomas urinarios atribuibles a la HBP están fuertemente relacionados con la edad y, por tanto, es probable que su importancia clínica y los costes de tratamiento aumenten con los cambios demográficos en los países occidentales.

Factores de riesgo modificables

Los síntomas urinarios también están relacionados con una gran variedad de factores de riesgo modificables, como el síndrome metabólico, lo que sugiere puntos potenciales de intervención.

A pesar de que la HBP se ha relacionado con el proceso natural del envejecimiento, se ha apuntado que existen factores de riesgo modificables –relacionados con el envejecimiento– que podrían alterar la aparición de clínica miccional.

En un estudio en hombres de más de 65 años se relacionó el aumento de la actividad física con una disminución del riesgo de presentar HBP. En ese mismo trabajo, la obesidad –definida como un índice de masa corporal [IMC] $>30 \text{ kg/m}^2$ – presentó un aumento de más del 40 % del riesgo de clínica urinaria. Otros estudios han confirmado ese hallazgo, así como la presencia de obesidad abdominal o un bajo peso al nacimiento.

Factores de riesgo cardiovascular

En otros estudios la HBP se ha relacionado con los niveles basales de glucosa, los niveles bajos de colesterol HDL, la apnea obstructiva del sueño o la jubilación. Específicamente los síntomas de vaciado se han relacionado con el diagnóstico de HBP, el flujo medio en la flujometría, la ingesta total de calorías, el riesgo de apnea obstructiva del sueño, la disfunción eréctil, los problemas de tiroides o el nivel socioeconómico.

Tanto el síndrome metabólico (un complejo que asocia hipertensión, obesidad, hiperlipidemia e insulino-resistencia) como los factores de riesgo vascular (hipertensión, dislipidemia, diabetes y tabaquismo) se han relacionado con los síntomas asociados a HBP.

Un estudio con 4 años de seguimiento examinó los factores de riesgo en relación con los síntomas de próstata, hallando que la historia de enfermedad coronaria, depresión e ingesta

de alcohol (7 unidades de alcohol por semana o superior) se correlacionaron con síntomas moderados o graves de HBP.

Los síntomas de llenado vesical se han asociado de manera intermitente en la literatura con la edad, acúmulo de grasa abdominal, aumento del perímetro de la cintura (>102 cm), niveles plasmáticos elevados de glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, niveles bajos de HDL, presencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular, hiperuricemia y síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Respecto a la dieta, la cantidad total de sodio y la cantidad total de calorías se han asociado con la presencia de HBP. Algunos micronutrientes como los carotenoides, el licopeno y las vitaminas A y C se han hallado en relación inversa con la probabilidad de presentar síntomas del tracto urinario inferior (STUI), aunque la suplementación con vitamina C produjo un efecto paradójico elevando la posibilidad de síntomas.

Los datos respecto a hábitos tóxicos también han mostrado resultados contradictorios. Por ejemplo, un consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector sobre el desarrollo de síntomas urinarios, aunque una ingesta mayor (>7 bebidas por semana o >72 g al día) se asoció con un incremento del riesgo. Respecto al tabaco, algunos estudios han relacionado el tabaquismo –presente o pasado– con una mayor probabilidad de STUI moderados o graves, aunque estos resultados no han sido estables en otros estudios.

En cuanto a la relación entre medicamentos y desarrollo de STUI por HBP, sabemos que algunos medicamentos pueden producirlos directamente, como los diuréticos. Otras familias de fármacos, como los antipsicóticos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no se han relacionado. Sin embargo, algunos estudios han apuntado a la relación de los antidepresivos y de los calcioantagonistas con el desarrollo de STUI.

Otras actividades como la bicicleta, la equitación o el motociclismo tampoco se han relacionado de manera consistente con más riesgo de HBP.

Inflamación

Se considera que la inflamación está implicada en la patogénesis de la HBP y que algunos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, pueden ser datos objetivos de la misma. En este sentido, existe evidencia de que la elevación de la PCR está relacionada con síntomas de HBP moderados o graves, aunque esta relación no ha sido confirmada de manera consistente. Otras situaciones relacionadas con alteraciones de la respuesta inflamatoria, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se han asociado asimismo con la presencia de más clínica urinaria, como inflamación, atenuación de la función del sistema inmune, toxicidad de los tratamientos o el virus propiamente dicho.

Hormonas

La testosterona es un andrógeno natural que resulta imprescindible para el correcto desarrollo y funcionamiento de varias estructuras y procesos en andrología, y la próstata no es una excepción. En esta línea, tanto los niveles bajos de testosterona como la presencia de hipogonadismo se han relacionado con una mayor propensión a presentar síntomas urinarios. De manera opuesta, el tratamiento con suplementación con testosterona ha demostrado ser de utilidad en hombres con niveles bajos de dicha hormona y STUI por HBP a la hora de mejorar la sintomatología. En hombres sin síntomas urinarios pero con hipogonadismo, el tratamiento de suplementación con testosterona ha demostrado un muy escaso impacto en sínto-

INTRODUCCIÓN A LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

mas, PSA o parámetros miccionales, así como una nula relación con el desarrollo de una eventual neoplasia de próstata.

Disfunción eréctil

Existe una gran evidencia de la relación entre los problemas de erección y la sintomatología miccional por HBP. Sin embargo, se desconoce si la disfunción eréctil es un factor de riesgo para la HBP o a la inversa. La respuesta parece encontrarse en los mecanismos fisiopatológicos comunes que pueden conducir a ambas situaciones.

Factores genéticos

Aunque no existen muchos estudios longitudinales que examinen esta relación, algunos datos apuntan a que las familias de hombres con cáncer de próstata parecen tener más probabilidad de presentar síntomas urinarios moderados o graves. En estudios transversales, algunos datos apuntan hacia la influencia genética sobre la existencia de clínica, hallándose poblaciones de hombres de raza negra o hispanos con más proporción de STUI por HBP, mientras que los hombres de origen asiático presentaban menos riesgo que los hombres blancos (figura 2).

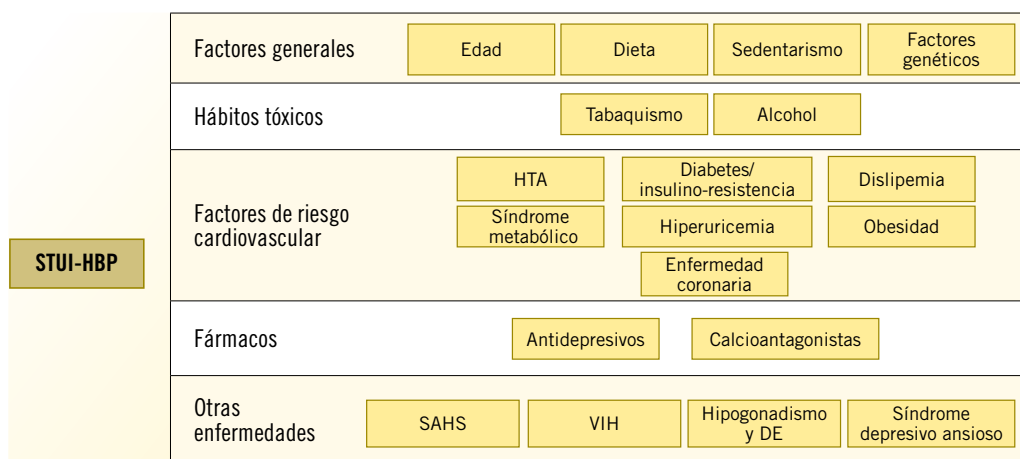


Figura 2. Factores de riesgo para los STUI por HBP

Consecuencias de la HBP⁶

La HBP, a su vez, ha demostrado estar relacionada con la presencia de otras enfermedades o situaciones clínicas. Entre otras, cabe destacar:

Residuo posmiccional

Es el acúmulo involuntario de orina en la vejiga al final de la micción. Existe controversia sobre qué cantidad de residuo puede considerarse anómala. Aunque el nivel de 300 mL es el que clínicamente suele aceptarse como indicativo de retención de orina, existen estudios que apuntan a que un acúmulo mayor de 50-100 mL es indicativo de malfunción vesical que puede conducir a otras complicaciones.

Infecciones de orina

La existencia de residuo posmiccional (RPM) favorece la colonización de bacterias en el remanente urinario, hecho que favorece la presencia de infecciones de orina de repetición. Teniendo en cuenta la imposibilidad de evacuar la vejiga a pesar del tratamiento de la infección de orina, dicha colonización favorece la replicación de la infección. Las infecciones de orina de repetición se consideran indicación de cirugía desobstructiva de próstata.

Litiasis vesical

La existencia de RPM disminuye la solubilidad de la orina y favorece el depósito de cristales. Cuando la situación se prolonga, dicha condición de litogenicidad aumenta el riesgo de litiasis vesical. Generalmente, la presencia de litiasis vesical comporta la necesidad de cirugía.

Retención aguda de orina

La retención urinaria es el acúmulo involuntario de orina en la vejiga como consecuencia de una disminución de la contractilidad del detrusor vesical, de la obstrucción prostática o de ambas.

Exige la colocación de una sonda vesical en la vejiga para drenar la orina; de lo contrario, existe un riesgo claro de insuficiencia renal obstructiva.

Reflujo vesicoureteral e hidronefrosis

Al aumentar la presión vesical se rebasa la presión de cierre de los meatos ureterales, por lo que, al rebasarse esa presión, la orina migra hacia el uréter. La persistencia de ese fenómeno conduce a la dilatación del uréter y del riñón.

Pielonefritis

De manera parecida al RPM y su relación con las infecciones de orina, la existencia de reflujo vesicoureteral aumenta el riesgo de infecciones de riñón. La pielonefritis por reflujo vesicoureteral es una indicación directa de cirugía desobstructiva.

Insuficiencia renal crónica

Los pasos anteriores conducen al aumento de la presión de la vía urinaria, cuya consecuencia es la disminución del gradiente de presión (la diferencia entre la presión glomerular y la presión de la vía urinaria). En una minoría de casos (alrededor del 1 %), la hiperplasia de próstata está relacionada con el desarrollo de insuficiencia renal crónica obstructiva.

Alteraciones sexuales secundarias a la HBP

La próstata, como glándula andrológica, está implicada en varios procesos de la esfera sexual, como la erección y la eyaculación. Se ha demostrado que la existencia de clínica miccional secundaria a HBP triplica el riesgo de presentar problemas de erección. Además, los problemas de próstata también están relacionados con una mayor probabilidad de disfunción eréctil de mayor intensidad.

Adicionalmente, la HBP se relaciona con la existencia de alteraciones de la eyaculación, como eyaculación precoz, ausencia de eyaculación (aneyaculación o eyaculación retrógrada), eyaculodinia o hemospermia.

Valoración del paciente con hiperplasia benigna de próstata

Diagnóstico

Análisis de sangre y orina⁷

Existen estudios que han analizado la utilidad del PSA en el estudio tanto de hombres en riesgo de cáncer de próstata como con aumento de su tamaño. Entre el volumen de la próstata y el PSA hay una relación lineal logarítmica: los pacientes de más edad presentaban unas curvas más pronunciadas cuando el PSA se relacionaba con el tamaño de la próstata, y existía una tendencia mayor de la densidad de PSA a aumentar con la edad.

El esquema de seguimiento debe adaptarse a la evolución del PSA y a la expectativa de vida del paciente. Las EAU Guidelines 2022 proponen evaluar el PSA cada dos años en hombres en riesgo. El seguimiento se puede diferir hasta 8 años en hombres con poco riesgo de cáncer de próstata, un PSA inicial <1 ng/mL a los 40 años y un PSA <2 ng/mL a los 60 años y con historia negativa familiar de cáncer de próstata.

Función renal

La HBP es un factor de riesgo para el empeoramiento de la función renal, que en algunos estudios ha alcanzado el 11 %. No parece existir relación entre la sintomatología y el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC), aunque el mecanismo no se conoce. Los factores que parecen relacionarse con la presencia de IRC son la diabetes, la hipertensión y la disminución de la $Q_{\text{máx}}$ en la flujometría.

Análisis de orina

Respecto al análisis de orina, debe realizarse en la evaluación inicial de hombres con HBP para descartar infecciones, microhematuria o diabetes mellitus. Aunque existe una evidencia limitada, el consenso general es que los beneficios superan ampliamente los costes.

Tacto rectal⁸

Las áreas bajo la curva de las curvas ROC para la utilidad del tacto rectal como método de discriminación del tamaño de la próstata en próstatas por debajo de 30, 40 y 50 cc son 0,79, 0,86 y 0,92, respectivamente. El tacto rectal tiene un valor limitado en la estimación del volumen de la próstata, y solo es un buen indicador con una próstata por encima de 50 cc.

Ecografía⁹

La presencia de RPM puede analizarse mediante ecografía, *bladder-scan* o cateterismo vesical. El RPM no está necesariamente asociado a obstrucción, puesto que también puede ser consecuencia de un detrusor hipocontráctil. Usando un límite de 50 mL de RPM, el RPM tiene un valor predictivo positivo del 63 % y un valor predictivo negativo del 52 % para obstrucción urinaria. La presencia de un RPM significativo no es contraindicación para vigilancia activa o tratamiento médico, pero indica una peor respuesta a los mismos y está asociada a un aumento en la probabilidad de la progresión de síntomas.

La monitorización del RPM permite identificar a pacientes en riesgo de retención urinaria, hecho especialmente relevante en hombres que estén utilizando anticolinérgicos.

En cuanto al volumen prostático, es importante identificarlo de cara a la selección de tratamiento médico y quirúrgico, y puede llevarse a cabo mediante ecografía transabdominal o transrectal. Además, el volumen de la próstata está relacionado con la progresión de síntomas y la presencia de complicaciones. En este sentido, la ecografía transrectal supera a la transabdominal a la hora de definir correctamente el volumen de próstata.

Flujometría¹⁰

Es un test no invasivo muy empleado como parte del estudio urodinámico, cuyas variables principales son el flujo máximo y el patrón de la curva miccional, siendo la exploración más fiable con volúmenes miccionales superiores a 150 mL. La fiabilidad de la flujometría en función de los puntos de corte del flujo máximo que se determinen se manifiesta en: un flujo máximo de 10 mL/s tiene una especificidad del 70 % y una sensibilidad del 47 % para obstrucción prostática, siendo del 38 y 82 %, respectivamente, si consideramos 15 mL/s.

La fiabilidad de la flujometría puede aumentarse realizando determinaciones repetidas, y puede ser útil a la hora de monitorizar el tratamiento y de correlacionar la sintomatología con los datos objetivos.

Cuestionarios y diario miccional¹¹

El uso de cuestionarios se recomienda generalmente para el registro de síntomas, existiendo varios de ellos validados y que son sensibles a los cambios y permiten controlar la respuesta al tratamiento. Uno de los cuestionarios más empleados es el International Prostate Symptom Score (IPSS), una herramienta de 8 ítems que arroja una puntuación que se correlaciona con la gravedad de los síntomas: asintomático (0 puntos), poco sintomático (1-7 puntos), moderadamente sintomático (8-19 puntos) y gravemente sintomático (20-35 puntos).

Otras pruebas¹²

- Cistografía: es recomendable en hombres con historia de hematuria (micro o macro, estenosis uretral o cáncer vesical). También es útil para la caracterización del lóbulo medio, que contraindica algunos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Algunos estudios han analizado la relación entre la existencia de trabeculación vesical con los parámetros urodinámicos, obteniéndose unos resultados contradictorios.
- Estudio urodinámico (EUD): los estudios de presión-flujo son útiles para caracterizar la severidad de la obstrucción por HBP, habitualmente combinando un aumento de la presión del detrusor con disminución de la Q_{máx} durante el vaciado. Algunos estudios han analizado la utilidad de la EUD a la hora de plantear tratamiento quirúrgico, demostrando una utilidad limitada, por lo que no debería plantearse en casos de HBP no complicada tras el fallo del tratamiento conservador.

Perfil del paciente candidato al tratamiento con fitoterapia

La HBP tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, incluyendo problemas de sueño, ansiedad, disminución de la movilidad, interferencia con las actividades de la vida cotidiana y sensación de disminución del bienestar general^{13,14}.

Hay tres síntomas asociados con un aumento del riesgo de retención aguda de orina (RAO) en hombres con HBP: la reducción en el caudal miccional, la sensación de vaciado incompleto y el aumento del tamaño de la próstata. Asimismo, la edad se asocia con la disminución de la Q_{máx} y el aumento del tamaño de la próstata, y es por sí misma un predictor independiente para el desarrollo de RAO.

A la hora de prevenir la RAO, existe evidencia de que la cirugía desobstructiva es más eficaz que la observación, y que la medicación con inhibidores de la 5 alfa reductasa (5ARI) –menos evidencia con los alfabloqueantes– tiene un impacto significativo en la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, algunos estudios¹⁵ alertan sobre el impacto negativo de la medicación sobre la eficacia de la cirugía (aumento de los hombres intervenidos siendo portadores de sonda vesical y/o con presencia de hidronefrosis, necesidad de SV tras la cirugía).

Algunos estudios han analizado la clínica urinaria y su afectación sobre la calidad de vida. En un estudio sobre 3727 personas (53,7 % mujeres), se analizó la sintomatología miccional y su impacto sobre la vida diaria, hallándose que la urgencia miccional es el síntoma que más reduce la calidad de vida, seguido por la incontinencia urinaria de esfuerzo, la nocturia, el RPM y la incontinencia urinaria de urgencia. El impacto de los síntomas de incontinencia fue mayor en las mujeres, mientras que los síntomas posmiccionales y la dificultad para la micción presentaron más impacto en los hombres. A nivel individual, la incontinencia urinaria de urgencia fue el síntoma más molesto para ambos sexos.

Modificación del estilo de vida^{16,17}

A pesar de lo mencionado anteriormente, no todos los pacientes requieren tratamiento activo desde el inicio de la enfermedad. Se han descrito varias estrategias que han demostrado su eficacia a la hora de disminuir la clínica miccional mediante el cambio en el estilo de vida. En algunos estudios se ha comparado la eficacia de la modificación del estilo de vida y su impacto en la clínica miccional (IPSS) frente a la práctica clínica habitual, observándose un fallo de tratamiento en el grupo control del 42 %, frente a un 10 % en el grupo de la modificación del estilo de vida (manejo de fluidos, evitación de tóxicos alimentarios –cafeína, alcohol– y cambios específicos de comportamiento como el reentrenamiento vesical, las técnicas de doble vaciado y el *urethral milking*).

En otro estudio se analizó la evolución de hombres en tratamiento con modificación del estilo de vida, hallándose que casi el 70 % no presentaba empeoramiento tras 17 meses de seguimiento medio. Un total de 3 pacientes requirieron tratamiento activo (1 medicamentoso, 2 cirugía).

Principales efectos secundarios de los tratamientos para la HBP

Alfabloqueantes

Los alfabloqueantes que se utilizan actualmente son tamsulosina, silodosina, terazosina, doxazosina y alfuzosina. Los alfabloqueantes facilitan la dilatación del cuello vesical durante la micción a través de su acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos. Como consecuencia de esa acción, pueden presentar otros efectos secundarios, como la hipotensión arterial y la eyaculación retrógrada o aneyaculación. Respecto a la hipotensión ortostática, este es un efecto improbable pero potencialmente peligroso por el riesgo de caídas que conlleva. La uroselectividad del alfabloqueante –silodosina es el que presenta mayor especificidad para los recep-

tores en el cuello vesical– se relaciona inversamente con la probabilidad de presentar hipotensión.

De manera inversa, las alteraciones de la eyaculación son muy comunes con este tipo de medicamentos. Silodosina es el que produce alteraciones de la eyaculación con mayor frecuencia, siendo alfuzosina el que conlleva ese riesgo en menor medida.

Inhibidores de 5-alfa-reductasa (5ARI)

Esta familia de medicamentos está integrada por finasterida y dutasterida. Los 5ARI inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), de especial importancia para la función prostática, entre otras. Sin embargo, presentan cuatro efectos secundarios que deben tomarse en consideración:

- En primer lugar, la disfunción eréctil, que afecta a uno de cada 10 hombres. En muchos casos, dado el tiempo de latencia desde el inicio de la medicación hasta su efecto biológico, la disfunción eréctil tendrá un inicio insidioso. Es común que ocurra lo mismo con la retirada del fármaco, que no conducirá a una mejoría instantánea de la función eréctil.
- En segundo lugar, y también debido a la disminución de la DHT, estos medicamentos pueden producir disminución del deseo sexual. Este hecho afecta a uno de cada 20 hombres con esta medicación, siendo su inicio –y eventual desaparición al retirar el fármaco– gradual.
- La ginecomastia es una complicación relativamente infrecuente de los 5ARI. Se manifiesta por un aumento de la sensibilidad del pezón y/o por un aumento de volumen de la glándula mamaria. Afecta aproximadamente al 2 % de los hombres que están tomando esta medicación.
- Por último, muy infrecuente aunque potencialmente con un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, tenemos el síndrome post-finasterida, una entidad de frecuencia desconocida que produce síntomas en la esfera somática, sexual y psíquica, y que parece relacionada con un *knock out* en el receptor de la testosterona. Afecta habitualmente a hombres jóvenes y su evolución es errática. No tiene tratamiento (tabla 1).

Tabla 1. Principales efectos secundarios de las distintas familias de fármacos para el tratamiento de los STUI por HBP

Familia de medicamentos y sus principales efectos secundarios				
Alfabloqueantes	Hipotensión	Aneyaculación	<i>Floppy iris syndrome</i>	<i>Floppy iris syndrome</i>
Inhibidores de la 5-alfa-reductasa	Disminución del deseo sexual	Disfunción eréctil	Síndrome post-finasterida	
Anticolinérgicos	Boca seca	Estreñimiento	Alteraciones cognitivas	¿Cambios en la tensión arterial?
Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa	Cefalea	Dolor abdominal	Rubor fácil y congestión	Mialgia

Perfil del paciente candidato a tratamiento con fitoterapia^{18,19}

El perfil de los pacientes candidatos a tratamiento debe articularse sobre tres puntos:

- En primer lugar, sobre la gravedad y los factores de riesgo de la HBP. Hombres con mucha clínica miccional y/o numerosos factores de riesgo para la HBP posiblemente sean peores candidatos a un tratamiento menos invasivo de la causa de los síntomas.
- Por otro lado, será necesario explorar el riesgo de progresión de la HBP. En próstatas de mayor riesgo de progresión (PSA >1,5, próstata >40 cc), deberá analizarse cuidadosamente el riesgo/beneficio de emplear 5ARI para frenar la progresión de la enfermedad frente a sus efectos secundarios.
- Por último, y desde luego no menos importante, la preferencia del paciente desempeña un papel fundamental. Antes de iniciar el tratamiento del hombre con clínica miccional, tenemos que comentar ampliamente la naturaleza progresiva de la HBP en algunos casos, la intensidad de los síntomas, el riesgo de progresión y las alternativas de tratamiento –haciendo especial hincapié en los efectos secundarios– para que cada persona tome una decisión informada sobre cuál es la mejor estrategia para su situación particular.

Generalizando, serán candidatos a tratamiento con fitoterapia aquellos hombres con síntomas de HBP leves o moderados, con bajo riesgo de progresión o que manifiesten su rechazo a la posibilidad de presentar los efectos secundarios de las grandes familias de tratamiento (alfa-bloqueantes, 5ARI, anticolinérgicos).

Medicamentos tradicionales a base de plantas de utilidad en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

Las plantas medicinales, en forma de partes de planta o extractos de ellas, se utilizan habitualmente para el tratamiento de enfermedades prostáticas como la HBP y la prostatitis. Las propiedades farmacológicas buscadas para el tratamiento de estas enfermedades son antiandrogénicas, antiestrogénicas, antiproliferativas, antioxidantes y antiinflamatorias. Los extractos de ciertas especies vegetales son compuestos complejos cuyos metabolitos secundarios, en forma aislada o en actuación conjunta, han mostrado que pueden modular funciones fisiológicas. Las plantas medicinales más estudiadas y utilizadas en relación con la HBP son: ***Serenoa repens***, ***Pygeum africanum*** y ***Urtica dioica***. Otras plantas prometedoras son ***Cucurbita pepo***, ***Epilobium spp.*** y ***Lycopersicum esculentum***²⁰.

Es destacable que, según se informa, el uso de plantas medicinales y otras terapias complementarias y alternativas se encuentra en hasta el 50 % de las prescripciones para la HBP en Europa²¹, lo que se alinea con el creciente interés y demanda de enfoques medicinales holísticos, seguros y efectivos para distintos problemas de salud para los que las especies vegetales medicinales pueden ser útiles²². Su uso tradicional en Europa está bien constatado, desde la década de 1970²³, y en España, por ejemplo, existe un registro de medicamentos a base de *Serenoa repens* desde 1985 y de *Pygeum africanum* desde 1976²⁴.

Las especies vegetales que se han mostrado útiles en el tratamiento de la HBP lo hacen mediante distintos mecanismos de acción, que varían de una a otra y que incluyen: inhibición de la 5-alfa-reductasa, inhibición de la vía de la ciclooxigenasa y de la 5-lipooxigenasa, dis-

Tabla 2. Plantas aprobadas por ESCOP* y/o EMA** en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP)

Planta y droga vegetal	Acciones principales relacionadas con la HBP
Sabal (<i>Serenoa repens</i> = <i>Sabal serrulata</i>), fruto	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe las dos isoenzimas de la 5-alfa-reductasa (acción antiandrogénica), en epitelio y estroma • Reduce la unión de la testosterona y de la dihidrotestosterona a los tejidos • Efecto inhibitorio de las vías de la ciclooxigenasa y de la 5-lipooxigenasa • Disminución del tono de la musculatura lisa de la próstata • Inhibe las proteasas necesarias para la invasión de células tumorales
Pygeum (<i>Prunus africana</i> = <i>Pygeum africanum</i>), corteza de tallos y ramas	<p>Mecanismo de acción no dilucidado completamente, se atribuye a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la 5-lipooxigenasa de los polimorfonucleares que infiltran el tejido prostático • Efecto regenerador del epitelio secretor prostático • Inhibición parcial de la 5α-reductasa y de la aromatasas
Ortiga (<i>Urtica dioica</i> = <i>Urtica urens</i>), raíz	<ul style="list-style-type: none"> • Antiinflamatoria • Reduce la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT) • Interactúa con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y bloquea la conversión de andrógenos en estrógenos
Calabaza (<i>Cucurbita pepo</i>), semillas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la 5α-reductasa (controvertida) • Actividad antioxidante • Efectos tonificantes en la vejiga y la uretra <p>La ESCOP la indica para el tratamiento de afecciones leves a moderadas de HBP, pero la EMA la indica como coadyuvante para tratar las molestias miccionales asociadas a la HBP y a la vejiga inestable</p>
Epilobio (<i>Epilobium</i> sp.), sumidades floridas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la síntesis de prostaglandinas • Inhibición de la actividad de la 5α-reductasa y de la aromatasas • Actividad antimicrobiana • Actividad citotóxica frente a determinadas líneas celulares tumorales

*ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy.

**EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento).

minución del tono de la musculatura lisa de la próstata, y efecto regenerador del epitelio secretor prostático, entre otros. En la tabla 2 se resumen los principales mecanismos de acción de las especies vegetales (y sus partes activas) recogidas en las monografías de la ESCOP y/o de la EMA con indicación para el alivio de los STUI asociados a la HBP.

A continuación, se describen con mayor detalle las dos especies vegetales más empleadas: Sabal y *Pygeum*.

Sabal (*Sabal serrulata* [W. Bartram] Small o *Serenoa repens*)

Descripción botánica²⁵

El sabal es un arbusto de la familia de las *Aracaceae* que puede alcanzar los 3 m de altura. Su tronco crece en matas o matorrales densos, y sus hojas pueden medir hasta 1,5 m de longitud, crecen en forma de abanico, son de color verde brillante y acabadas en espinas. Le dan una apariencia parecida a una palmera, de ahí que a este arbusto se le conozca también como palma enana o por su nombre en inglés, *Saw palmetto*. Las flores, perfumadas, muestran un color blanco amarillento y son polinizadas por abejas. El fruto es una drupa ovoide, irregular, de color negro o marrón rojizo, de 2 cm de longitud y comestible.

Parte utilizada (droga o sustancia vegetal)²³

La droga o sustancia vegetal es el fruto maduro y desecado de sabal, que, según la Farmacopea Europea²⁶, debe tener un contenido mínimo de un 11 % de ácidos grasos totales respecto a la droga seca.

Constituyentes²³

El fruto de sabal contiene principalmente:

- Carbohidratos: principalmente polisacáridos de elevado peso molecular (galactosa, arabinosa, ácido urónico), azúcar invertido y manitol.
- Esteroles: beta-sitosterol (y varios glucósidos y ésteres del mismo), campesterol y estigmasterol.
- Flavonoides: isoquercitrina, rutina, kaempferol-3-O-beta-D-glucósido y rhoifolin.
- Triglicéridos y ácidos grasos: ácidos cáprico, caproico, caprílico, láurico y mirístico; ácidos oleicos (ácido oleico y ácido miristoleico) y ácido palmítico en forma libre; ésteres etílicos o en triglicéridos.

Puede haber una variación en la composición cualitativa y cuantitativa dependiente de varios factores, que incluyen condiciones de cultivo y recolección. Los principales estudios recogidos en la literatura están realizados con extractos lipídicos estandarizados en ácidos grasos. Los extractos de los frutos se preparan principalmente con hexano, etanol o CO₂ supercrítico²⁷.

Actividad y propiedades relacionadas con su uso en HBP

Varios ensayos experimentales *in vitro* con extractos lipofílicos (hexánico, etanólico y en CO₂ supercrítico) del fruto de *Serenoa repens* han mostrado su capacidad para inhibir la actividad de la 5 α -reductasa, enzima que cataliza la conversión de testosterona en DHT.

Esta inhibición (que se produce sin influir en la secreción de PSA y en forma dependiente de la dosis y no competitiva de la 5 α -reductasa) se produce tanto en el epitelio prostático como en el estroma²³. La inhibición se debe principalmente a los ácidos grasos libres en la fracción saponificable. En un estudio comparativo con finasterida se observó que el extracto de hexano inhibió de forma no competitiva las dos isoformas de la 5 α -reductasa, mientras que finasterida fue un inhibidor competitivo de ambas isoenzimas, con una inhibición más selectiva del tipo 2²³. Un extracto de hexano del fruto de *Serenoa repens* inhibió la formación no solo de DHT sino también de los metabolitos de testosterona androstenediona y 5 α -androstano-3,7-diona, lo que sugiere que inhibe la actividad tanto de la 5 α -reductasa como de la

17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa²³. En cultivos primarios de células estromales y epiteliales humanas derivadas de tejidos con HBP, un extracto etanólico (IC50: 132 μ g/mL) y un extracto de hexano (IC50: 91 μ g/mL) inhibieron la enzima aromatasas, que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos²⁸. Otros hallazgos experimentales fueron: influencia en la unión del receptor de andrógenos, inhibición de la unión del receptor alfa, inhibición de la síntesis de eicosanoides, efectos espasmolíticos y apoptosis inducida, además de un efecto antiproliferativo²³. Efectos antiandrogénicos y antiinflamatorios se confirmaron en la experimentación *in vivo*.

En cuanto a estudios clínicos, se han publicado varios estudios con diferentes extractos de sabal. Los resultados no siempre han sido concluyentes, pues muchos estudios adolecen de debilidades ya sea por dar información no consistente, por el pequeño número de pacientes que incluyen, el tiempo de duración del ensayo o sesgos observados en los resultados obtenidos. Algunas revisiones y metaanálisis incluyen estudios con diferentes extractos de *Serenoa repens* (hexánico y etanólico) y con distintos diseños de estudio (controlado con placebo, abierto...), factores que pueden comprometer los resultados.

Los resultados más consistentes se han obtenido con un extracto hexánico comercializado (HESr) (extracto lipidoesterólico del fruto de *Serenoa repens* [Bartram] Small [DER 7-11:1]) versus tamsulosina. Un estudio de buen diseño, de 12 meses de duración, que incluyó a 685 pacientes con HBP (con IPSS = o >10), de los cuales 124 tenían STUI IPSS >19 en el momento de la aleatorización, observó una eficacia comparable entre la administración de 320 mg/día de HESr y 0,4 mg/día de tamsulosina²⁹.

Una revisión y metaanálisis sobre los estudios realizados con el extracto hexánico mencionado (HESr), que incluye todos los ECA y estudios observacionales disponibles realizados con el mismo, muestra que el HESr redujo la nocturia y mejoró la Q_{máx} en comparación con el placebo, y que tuvo una eficacia similar a tamsulosina y a un inhibidor de la 5- α reductasa para aliviar los STUI. Por todo ello los autores concluyen que el HESr parece ser una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para el tratamiento médico a largo plazo de los STUI en la HBP³⁰.

El informe de evaluación de la monografía de la EMA²³ indica que, teniendo en cuenta la evidencia clínica disponible, la información se considera suficiente para respaldar el uso del extracto de hexano como un medicamento bien establecido con eficacia reconocida y seguridad aceptable. El estudio se realizó con 320 mg una vez al día, aunque los autores indican que también podría aceptarse una dosis de 160 mg dos veces al día de acuerdo con los productos autorizados.

Indicaciones

La monografía de la EMA³¹ indica, para el extracto blando hexánico (7-11:1) conteniendo un 97 % de ácidos grasos (libres o esterificados) y un 3 % de insaponificables, el uso como medicamento bien establecido para el tratamiento sintomático de la HBP. Para el extracto blando (DER 7,5-14,3:1) con solvente de extracción etanol del 90 % al 96 % m/m, aprueba el uso como medicamento tradicional (MTP) para el alivio de los STUI relacionados con la HBP después de que un médico haya descartado afecciones graves.

Dosificación

Dosificación de la EMA: en uso bien establecido, 160 mg, dos veces al día, del extracto hexánico; en uso tradicional, 320 mg en una sola dosis del extracto etanólico.

Seguridad

El Informe de Evaluación de la EMA²³ indica que, en general, **los preparados de *Serenoa repens* son bien tolerados**. No hay evidencia que indique que *Serenoa repens* es dañino para el hígado o el páncreas en las condiciones de uso especificadas. No tiene uso terapéutico en niños, adolescentes ni mujeres.

Los efectos en estudios no clínicos se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico (valores LD50).

Síntomas de alarma

Si las molestias empeoran o si aparecen síntomas como fiebre, espasmos o sangre en la orina, dolor al orinar o retención urinaria durante el uso de sabal, se debe consultar a un médico o a un profesional sanitario cualificado (EMA monograph)³¹.

Interacciones

Se han informado algunos casos de supuestas interacciones con warfarina, y se han descrito valores elevados de INR³¹. Por precaución, se debe monitorizar a los pacientes anticoagulados.

Efectos no deseados

Se han descrito de forma poco frecuente molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal (generalmente cuando se toma con el estómago vacío). Pueden producirse reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, aunque no se conoce la frecuencia. Puede causar dolor de cabeza; tampoco se conoce la frecuencia. Si se producen otras reacciones adversas, se debe consultar a un médico o a un profesional de la salud calificado³¹.

Pygeum (Prunus africana [Hook f.] Kalkm o Pygeum africanum Hook f.)

Descripción botánica^{32,33}

El *Pygeum* o ciruelo africano es un árbol de hoja perenne de rápido crecimiento que puede llegar a 30-40 m de altura. Tiene una copa esférica extendida y un tronco de hasta 1 m de diámetro de corteza áspera de color rojo a marrón negruzco, profundamente agrietado u ondulado con un característico y fuerte olor a almendras (olor a ácido cianhídrico). Las hojas son alternas, simples, alargadas, elípticas y de color verde oscuro. Las flores son de color blanco verdoso y los frutos, con forma de cereza y de color rojo a marrón violáceo, miden de 8 a 12 mm de diámetro, tienen la carne muy amarga y la semilla protegida por un hueso.

Parte utilizada (droga o sustancia vegetal)

Consiste en la corteza entera o cortada, desecada, de tallos y ramas de *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm (*Pygeum africanum* Hook f.) (Farmacopea Europea)³⁴.

Constituyentes principales³³

Los principales componentes de la corteza son compuestos liposolubles: fitoesteroles (beta-sitosterol, beta-sitosterol 3-glucósido y betasitostenona); ácidos grasos; ácidos triterpénicos pentacíclicos (derivados de los ácidos ursólico y oleanólico) y alcoholes alifáticos de cadena larga (n-docosanol, n-tetracosanol) y sus ésteres de ácido transferúlico. Se ha

aislado también N-butilbencenosulfonamida (NBBS), que, junto con el ácido atrárico, mostró actividades antiandrogénicas.

Actividad y propiedades relacionadas con su uso en HBP

Los fitoesteroles, especialmente el beta-sitosterol, mostraron propiedades potencialmente antiinflamatorias que podrían inhibir la formación de prostaglandinas responsables de la inflamación de la glándula prostática. Se informa de que los triterpenoides pentacíclicos bloquean la actividad enzimática asociada con la inflamación y la hinchazón de la próstata. Los efectos beneficiosos sobre los STUI se atribuyen a su acción protectora sobre la vejiga³³.

Aunque un estudio con un extracto lipofílico en células de próstata humana mostró que solo tenía una ligera actividad inhibitoria (IC50: 63 µg/mL) contra la 5α-reductasa en comparación con finasterida³⁵, un estudio posterior con un extracto lipofílico de corteza de *Pygeum africanum* (estandarizado al 13 % de los esteroides) inhibió de forma dependiente de la concentración la actividad de la 5α-reductasa de células de próstata de rata (CI50: 0,78 mg/mL) y de la aromatasas de células de placenta humana³⁶. Otros efectos encontrados con extractos de *Pygeum* son el antiproliferativo y el apoptótico en los fibroblastos y miofibroblastos de próstata proliferativos, pero no en las células del músculo liso por mecanismos de acción que incluyen la regulación negativa de TGFβ1 y la inhibición de la señalización específica de FGF2³⁷.

Recientemente, del extracto selectivo de *Pygeum* en diclorometano se aislaron ácido atrárico (AA) y NBBS, que en la experimentación han mostrado ser compuestos antagonistas de los receptores de andrógenos (AR). El ácido atrárico mostró actividad antiandrogénica, inhibiendo la transactivación mediada por el AR humano activado por ligando. Esta actividad antagonista de los andrógenos era específica del receptor y no inhibía los receptores de glucocorticoides o de progesterona estrechamente relacionados³³.

También se ha demostrado (*in vitro* e *in vivo*) la acción antiinflamatoria del extracto lipofílico por inhibición de la 5-lipooxigenasa de los polimorfonucleares que infiltran el tejido prostático. Asimismo, se ha mostrado *in vitro* que el extracto inhibe la proliferación celular inducida por los principales factores de crecimiento tisular prostático.

Estudios en un modelo animal murino han mostrado que el complejo lípido-esteróico de *Pygeum* puede prevenir o disminuir los problemas funcionales de la vejiga producidos por la obstrucción parcial de la uretra, mejorando la contractilidad del músculo detrusor de la vejiga, sin disminuir la hiperplasia vesical compensadora. La administración intragástrica del extracto a conejos (30 mg/kg/día durante 3 semanas) después de 2 semanas de obstrucción parcial de la salida resultó en una reducción de la hiperplasia de la vejiga, mejores respuestas contráctiles, y reversión del daño estructural inducido a células y membranas subcelulares³⁸.

La base de datos Cochrane incluye dos revisiones sistemáticas (una con metaanálisis)^{32,36}, que abarcó 18 ensayos clínicos aleatorizados que implicaron a 1562 hombres con HBP. La mayoría de los estudios utilizaron un extracto estandarizado de *P. africanum*. Las dosis utilizadas fueron entre 75 y 200 mg diarios y la duración media del tratamiento fue de 64 ± 21,1 días. Los resultados mostraron que el tratamiento con *P. africanum* suponía más del doble de mejoría en comparación con el placebo (RR = 2,1), con una reducción de un 19 % de la nocturia, diferencia promedio ponderada de Q_{máx} (flujo máximo) de +2,5 mL/s (mejoría del 23 %) y -13,2 mL (mejoría del 24 %) para volumen residual posmiccional. Los autores destacan como debilidades un tamaño muestral limitado (de los estudios individuales), la corta duración, la heteroge-

neidad de dosis y preparados administrados, y que no se compare *P. africanum* con otras opciones terapéuticas. La conclusión de la revisión es que una preparación estandarizada de *Pygeum* podría ser una opción útil de tratamiento para los hombres con síntomas asociados a HBP, aunque serían deseables más estudios que la comparen con controles que hayan demostrado convincentemente tener efectos beneficiosos en los STUI relacionados con la HBP, de suficiente tamaño y duración para detectar diferencias significativas y utilizando puntuaciones de escalas de calificación de los síntomas urológicos estandarizadas.

Una reciente revisión de la experiencia y evidencia de *Pygeum africanum* en la práctica urológica concluye que *P. africanum* parece ser un agente de doble acción: sobre la próstata y sobre la contractilidad de la vejiga (antiinflamatorio dependiente de histamina), lo que podría explicar los resultados sobre los síntomas (obstructivos y de llenado). Añade, además, que es un tratamiento con una tasa de abandono baja, muy útil en determinados grupos de pacientes por su perfil de seguridad, y que su amplia experiencia de uso con buenos resultados de seguridad y eficacia hacen que *P. africanum* pueda ser una opción útil en urología³⁹.

Indicaciones

La monografía de la EMA⁴⁰ aprueba su uso, como medicamento tradicional a base de plantas, para el alivio de los STUI relacionados con la HBP después de que un médico haya excluido enfermedades graves.

Dosificación

La monografía de la EMA⁴⁰ recomienda 100 mg/día (repartidos en dos dosis de 50 mg) de un extracto blando (DER 114-222:1), disolvente de extracción: cloroformo (estabilizado por un 1,2 % de etanol >99,9 %). Indica también que el uso a largo plazo es posible.

Seguridad

Síntomas de alarma

Si durante su uso las molestias empeoran o si aparecen síntomas como fiebre, espasmos o sangre en la orina, dolor al orinar o retención urinaria, se debe consultar a un médico.

Interacciones

No se han comunicado.

Efectos no deseados

En raras ocasiones: trastornos digestivos (náuseas, estreñimiento o diarrea).

La combinación de *Pygeum* y sabal en el tratamiento de la HBP

Aunque no hemos encontrado estudios que combinen ambas especies vegetales, esta combinación es bastante frecuente en la formulación de productos comercializados.

De la investigación experimental (*in vitro* e *in vivo*) se deduce que entre los mecanismos propuestos para explicar los efectos de sabal y *Pygeum* se encuentra la inhibición de la actividad de la enzima 5- α reductasa (5- α R), el impedimento de los mediadores inflamatorios y el de los procesos apoptóticos en las células de la próstata. Según la investigación, tanto sabal como *Pygeum* ofrecen mejoras en el estado urinario y tienen un perfil de seguridad favo-

rable, aunque no poseen exactamente los mismos efectos. Así, por ejemplo, de los resultados clínicos se podría suponer que los efectos de sabal sobre la tasa de flujo de orina y el contenido de orina residual podrían ser mejores, pero no parece producir los efectos de *Pygeum* sobre el detrusor vesical, debido a lo cual es plausible su efecto sinérgico y, por tanto, la mejora de resultados con la combinación⁴¹. Ambos tienen un perfil de seguridad favorable.

Stamatiou et al., en su revisión de 2019⁴¹, indican que, dado que los ensayos clínicos iniciales que examinaron la acción conjunta de sabal y *Pygeum* con otros agentes fitoterapéuticos y micronutrientes mostró un potente efecto sinérgico, la combinación de sabal y *Pygeum* podría ofrecer, asimismo, una terapia de combinación alternativa (aparte de finasterida y el bloqueante alfa) para pacientes con síntomas moderados. Por último, los autores indican que ambos exhiben un notable efecto antiinflamatorio y antiproliferativo y, por lo tanto, pueden tener un papel crucial en el retraso del desarrollo de la HBP clínica.

Otras plantas que han mostrado evidencia de acción sobre la próstata

Otras especies vegetales dignas de mención y que han mostrado que pueden ser beneficiosas para el alivio de síntomas de HBP son: ***Ortiga dioica*** (raíz de la ortiga), ***Cucurbita pepo*** (aceite de la semilla de calabaza), ***Epilobium spp.*** (sumidades floridas de diversas especies de epilobio) y ***Lycopersicum esculentum*** (extractos de tomate con alto contenido en licopeno y polifenoles).

Ortiga

Los principales componentes de la raíz de ortiga (*Urtica dioica*) son: polifenoles, flavonoides, ácidos grasos (ácido palmítico, cis-9,12-linoleico y α -linoleico), esteroides (β -sitosterol), cumarina (escopoletina), carotenos, ácido ascórbico, tocoferoles e isolectinas. Sus extractos han mostrado la capacidad de disminuir la conversión de testosterona en DHT, interactuar con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y bloquear la conversión de andrógenos en estrógeno. El β -sitosterol, componente importante de *U. dioica*, ha demostrado ser beneficioso en la mejora del IPSS, el flujo urinario máximo y el volumen urinario residual medio, sin efecto sobre el tamaño de la próstata. Según los estudios clínicos, se puede establecer que en los tratamientos con raíz de ortiga se observaron un aumento en las tasas de flujo urinario medio y máximo, y una reducción en el volumen de la próstata (PV) y el nivel de orina residual. Su uso es posible durante largo tiempo, sin que se hayan observado efectos adversos que limiten su uso^{20,21,42}.

Calabaza

El aceite de las semillas (pipas) de calabaza (*Cucurbita pepo*) contiene principalmente ácidos grasos (linoleico, palmítico, esteárico, oleico), fitoesteroides (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, destacando los $\Delta 5$ -, $\Delta 7$ - y $\Delta 8$ - esteroides), tocoferoles, carotenoides (luteína y zeaxantina), vitaminas y micronutrientes. Se ha demostrado que el consumo de este aceite reduce el volumen de la próstata en los principales modelos animales. Algunos autores atribuyen principalmente el efecto terapéutico a su alto contenido de $\Delta 7$ -esteroides. Los $\Delta 7$ -esteroides aislados inhiben la unión de la DHT al receptor de andrógenos en los fibroblastos de próstata humanos. Los resultados de algunos estudios clínicos indican que los síntomas de la HBP se aliviaron después de usar aceite de semilla de calabaza durante 24 semanas. Una combinación con *S. repens* mostró una mejora significativa superior en IPSS, Q_{máx}, PSA, QoL y PRV^{20,21,42}.

Epilobio

Tradicionalmente algunas especies de epilobio (*E. angustifolium* L. y *E. parviflorum* Schreb.) se han utilizado para aliviar los STUI de la BPH, como la dificultad para comenzar a orinar o la necesidad frecuente de orinar. Estudios preclínicos informaron de actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antiproliferativas, antimicrobianas, analgésicas y antiandrogénicas del extracto. A pesar de los satisfactorios resultados preclínicos con especies de epilobio, existen limitados datos clínicos en humanos relacionados con la HBP. Un ensayo clínico realizado con un extracto (caracterizado en enoteína B), en forma de cápsulas entéricas, dio como resultado una mejora significativa en el IPSS, el RPM y el número de micciones durante la noche, pero no en el volumen prostático ni en el PSA²⁰.

Licopeno

El licopeno es un carotenoide natural responsable del color de alimentos rojos que se encuentra predominantemente en el tomate (*Solanum lycopersicum* L. o *S. esculentum* Mill.) y se asocia comúnmente con beneficios a nivel de la próstata. En el cuerpo humano se encuentran concentraciones de licopeno en varios órganos y glándulas, y está presente en la próstata, los testículos y el líquido seminal. El licopeno tiene el potencial de inhibir los mediadores inflamatorios y la vía NF- κ B, reduce la generación de especies reactivas de oxígeno e induce apoptosis, lo que podría explicar la mejoría en los síntomas de HBP. También ha mostrado capacidad para inhibir el crecimiento celular, la transducción de señales de IGF-1, la activación y señalización de andrógenos. Varios estudios clínicos han mostrado que el uso de suplementos a base de tomate o de licopeno tiene un efecto protector, y que fue eficaz para aliviar los síntomas de la HBP. Generalmente suele utilizarse en asociación con otras sustancias vegetales con acción beneficiosa sobre la próstata^{20,21,42}.

Otras sustancias naturales como ciertos extractos de pólenes, extractos de granada, o minerales como el selenio y el zinc, también son, en la actualidad, objeto de estudio como protectores o ingredientes beneficiosos para la HBP.

En la tabla 3 se recogen las dosificaciones recomendadas para las principales especies vegetales que han mostrado acción beneficiosa sobre la HBP.

USO DE MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS EN PACIENTES CON HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

Tabla 3. Dosificaciones recomendadas para las principales especies vegetales que han mostrado acción beneficiosa sobre la HBP^{3,43}

Especie y droga vegetal	Tipo de preparación	ESCOP/EMA	EC u otras monografías
Sabal (<i>Sabal serrulata</i>), fruto	Extracto hexánico (7-11:1) conteniendo 97 % de ácidos grasos (libres o esterificados) y 3 % de insaponificable	EMA: 160 mg, dos veces al día	Comisión E ⁴⁴ : 1-2 g/día de droga al día o 320 mg/día de extracto lipofílico (hexánico o etanólico), o preparaciones equivalentes
	Extracto seco (7-14:1, etanol 90-96)	300 mg al día, en dosis única	
Pygeum (<i>Pygeum africanum</i>), corteza	EMA: extracto seco (114-222:1, disolvente cloroformo, estabilizado con 1,2 % de etanol > 99,9 %)	Dosis diaria de 100 mg (50 mg dos veces al día)	
Ortiga (<i>Urtica U. urens</i>), raíz	EMA: <ul style="list-style-type: none"> • Decocción: 1,5 g por taza, 3-4 veces al día • Extracto seco (7-14:1, metanol 20 %): 160 mg 3 veces al día, o 460 mg en una sola toma • Extracto seco (7-8:1, etanol 20%): 240 mg, 3 veces al día • Extracto seco (12-16:1, etanol 70%, 150-190 mg, dos veces al día • Extracto fluido (1:1, etanol 30%): hasta 5 mL al día, en 3-4 dosis 	ESCOP: <ul style="list-style-type: none"> • Infusión: 4-6 g/día de droga • Extracto seco (7-14:1, metanol 20 %): 300-600-mg/día • Extracto seco (12-16:1, metanol 70 %): 378-756 mg/día • Extracto fluido (1:1, etanol 45 %): 4,5-7,5 mL/día • Tintura (1:5, etanol 40 %): 15 mL/día U otros preparados equivalentes	
Calabaza (<i>Cucurbita pepo</i>), aceite de las semillas	EMA: <ul style="list-style-type: none"> • Semillas: 2,5-7,5 g, 2 veces al día • Extracto seco (15-25:1, etanol 92 %): 500 mg, 2 veces al día • Extracto seco (15-30:1, etanol 60 % v/v): 105 mg, 3 veces al día o 152 mg dos veces al día • Aceite de semillas: 1-1,2 g, tres veces al día (dosis diaria: 3-4 g) 	ESCOP y Comisión E: Salvo otra prescripción: 10-20 g de semillas diarias en adultos o el equivalente en preparados galénicos	
Epilobio	EMA: Infusión: 1,5-2 g en 250 mL, 2 veces al día		Otros autores ³ Infusión: 2,5-5 g de droga por taza, infundir 10 minutos y filtrar. Tomar 1-3 tazas diarias Extracto seco (5:1): 300 mg por cápsula, 1-3 cápsulas al día Extracto fluido (1:1): 30-50 gotas, 1-3 veces al día
Licopeno del fruto del tomate			EC: 15 mg día según el estudio de Schwarz et al., 2008 ⁴⁵

Conclusiones

- Serán candidatos a tratamiento con fitoterapia aquellos hombres con síntomas de HBP leves o moderados, con bajo riesgo de progresión o que manifiesten su rechazo a la posibilidad de presentar los efectos secundarios de las grandes familias de tratamiento (alfabloqueantes, 5ARI, anticolinérgicos).
- En varios países europeos y del resto del mundo, diversos preparados a base de extractos de especies vegetales son utilizados tradicionalmente, como medicamento o como complemento alimenticio, para el tratamiento de los síntomas leves a moderados del tracto urinario debidos a HBP.
- Aunque no son muchos los ensayos clínicos aleatorizados que cumplen con los criterios estándar de la medicina basada en la evidencia, los incluidos en las revisiones y algunos metaanálisis, principalmente sobre *Serenoa repens* y *Pygeum africanum*, así como estudios más recientes sobre semillas de calabaza, entre otros, han mostrado buenos efectos clínicos y buena tolerabilidad.
- Asimismo, de los resultados de la investigación se puede deducir la plausibilidad de sinergia de acción de sabal y *Pygeum*, que podría ofrecer eficacia en una sintomatología más amplia y, debido a su efecto antiinflamatorio y antiproliferativo, tener un papel importante en el retraso del desarrollo de la clínica de HBP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. Epidemiology, aetiology and pathophysiology. En: Management of Non-neurogenic Male LUTS. Países Bajos: European Association of Urology (EAU); 2022 [consultado 25 Nov 2022]. Disponible en: Management of Non-neurogenic Male LUTS - EPIDEMIOLOGY AETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY - Uroweb
2. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol. 2005; 7 Suppl 9(Suppl 9): S3-S14.
3. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. Aging Male. 2019; 22(1): 12-19. doi: 10.1080/13685538.2018.1434772.
4. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al.; BACH Survey Investigators. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med. 2006; 166(21): 2381-2387. doi: 10.1001/archinte.166.21.2381.
5. Chapple C, Abrams P (eds.). Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Montreal (Canadá): Societé Internationale d'Urologie (SIU); 2013 [consultado 25 Nov 2022]. Disponible en: [https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)
6. Mayo Clinic [internet]. Hiperplasia prostática benigna. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) [consultado 25 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/benign-prostatic-hyperplasia/symptoms-causes/syc-20370087>
7. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 1999; 53(3): 581-589. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00655-4.
8. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. Eur Urol. 2004; 46(6): 753-759. doi: 10.1016/j.euro.2004.07.019.

9. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349(25): 2387-2398. doi: 10.1056/NEJMoa030656.
10. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol*. 1980; 123(2): 208-210. doi: 10.1016/s0022-5347(17)55859-0.
11. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992; 148(5): 1549-1557; discussion 1564. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36966-5.
12. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21(2): 167-178. doi: 10.1002/nau.10052.
13. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol*. 1981; 53(6): 613-616. doi: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03273.x.
14. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000; 56(5 Suppl 1): 3-6. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00747-0.
15. Izard J, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: two decades of change. *BJU Int*. 2011; 108(1): 89-93. doi: 10.1111/j.1464-410x.2010.09737.x. Epub 2010 Sep 30.
16. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 334(7583): 25. doi: 10.1136/bmj.39010.551319.AE. Epub 2006 Nov 21. Erratum in: *BMJ*. 2007; 335(7617): 0.
17. Netto NR Jr, De Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*. 1999; 53(2): 314-316. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00475-0.
18. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int*. 2009; 104(8): 1104-1108. doi: 10.1111/j.1464-410x.2009.08497.x.
19. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, Thorlund K, Tammela TL, Guyatt GH, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol*. 2014; 65(6): 1211-1217. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.019.
20. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, et al., en nombre de The Oeconom. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. *Molecules*. 2021; 26(23): 7141. doi: 10.3390/molecules26237141. PMID: 34885733; PMCID: PMC8659259.
21. Leisegang K, Jiménez M, Durairajanayagam D, Finelli R, Majzoub A, Henkel R, et al. *Phytomedicine Plus* 2. 2022; 2(1): 100153. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100153>
22. Kennedy DO, Wightman EL. Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Adv Nutr*. 2011; 2: 32-50. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/an.110.000117>
23. EMA-HMPC. Assessment report on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. Londres: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/137250/2013. Adopted: 24 November 2015.
24. Agencia Española del Medicamento. Centro de Información online de medicamentos (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
25. USDA Plants Data Base. Nature's Notebook (USA National Phenology Network). Plants and animals. *Serenoa repens*. Información online. Fecha de acceso: 29/10/2022. Disponible en: <https://www.bibguru.com/es/g/cita-vancouver-pagina-web/>

26. European Pharmacopoeia. Saw palmetto fruit. *Sabalís serrulata fructus*. Edition 07/2012: 1848.
27. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen PZ. Berlín: Springer-Verlag; 1994. p. 680-687.
28. ESCOP Monographs 2nd ed. *Serenoae repentis fructus (Sabal fructus)*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003. p. 477-486.
29. Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon® and tamsulosin in severe BPH patients— PERMAL study subset analysis. *Eur Urol*. 2004; 45: 773-780.
30. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana López B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*. 2018; 122(6): 1049-1065. doi: 10.1111/bju.14362. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29694707.
31. EMA-HMPC. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. Londres: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/280079/2013. Adopted: 24 November 2015.
32. Plants For A Future. Database. *Prunus africana* t(Hook.f.) Kalkman. Información online. Fecha de acceso: 29/10/2022. Disponible en: <https://pfaf.org/USER/Plant.aspx?LatinName=Prunus+africana>
33. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final assessment report on *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm., cortex. Londres: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/680624/2013. Adopted: 1/9/2017.
34. European Pharmacopoeia. 8th ed. *Pygeum africanum bark - Pruni africanae cortex*. Council of Europe. 1/2015:1886.
35. Rhodes L, Raymond L, BermanShow Ch, Vergult G, Gabriel M, Malice MP, et al. Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in vitro and in vivo 5 α reductase inhibition. *The Prostate*. 1993; 22(1):43-51. doi: 10.1002/pros.2990220107.
36. Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY102 (*Pygeum africanum*) and UR102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine*. 1996; 3(2): 121-128. doi: 10.1016/S0944-7113(96)80025-0. PMID: 23194959.
37. Quiles MT, Arbós MA, Fraga A, De Torres IM, Reventós J, Morote, J. Antiproliferative and apoptotic effects of the herbal agent *Pygeum africanum* on cultured prostate stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate*. 2010; 70: 1044-1053.
38. Levin RM, Hass MA, Bellamy F, Horan P, Whitebeck K, Chow PH, et al. Effect of oral tadenan treatment on rabbit bladder structure and function after partial outlet obstruction. *J Urol*. 2002; 167: 2253-2259.
39. Salinas-Casado J, Esteban-Fuertes M, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmo JM. Review of the experience and evidence of *Pygeum africanum* in urological practice. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020; 44(1): 9-13. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2019.08.002.
40. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final European Union herbal monograph on *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm., cortex. Londres: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/680626/2013. Adopted: 1/9/2017.
41. Stamatiou K, Magri V, Samara E, Perletti G. *Serenoa repens* and *Pygeum africanum* in the treatment of BPH. *Hellenic Urology*. 2019; 31(3): 33-40.
42. Cicero AFG, Ailkanjari O, Busetto GM, Cai T, Larganà G, Magri V, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2019; 91(3). doi: 10.4081/aiua.2019.3.139.
43. Vanaclocha B, Cañigüeral S. Plantas. *Fitoterapia, Vademécum de Prescripción*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. Disponible en: www.fitoterapia.net
44. Blumenthal M, Busse WR. The complete German Commission E monographs. Austin, Texas: Boston, American Botanical Council; 1998.
45. Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, Koch W, Jacobi G, Biesalski HK. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr*. 2008; 138(1): 49-53.



HERBENSURINA®

Próstata

Puedes mejorar la calidad de vida de tus pacientes



¿Vas frecuentemente al baño?



¿Tienes dificultad de micción?



¿Te levantas varias veces por la noche?



CN185814.5

 Deiters