

Tratamiento del paciente hipertenso con hiperplasia benigna de próstata

J Mora-Maciá, J Aguilera Jover y J Soler García

Servicio de Nefrología. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es el tumor benigno más frecuente en el varón por encima de los 50 años y al igual que la hipertensión arterial (HTA) aumenta con la edad. Existe un nexo común entre la HTA y la HBP a través del sistema nervioso simpático. El tejido prostático responde al estímulo de los receptores α_1 -adrenérgicos y éstos son fundamentales en el control de la presión arterial. Esto explica que los alfabloqueantes mejoren los síntomas de la HBP, y en la actualidad ya constituyen el 50 % de los fármacos prescritos para esta patología. La alfuzosina y la tamsulosina están desprovistos de efecto cardiovascular significativo. Sólo la doxazosina y la terazosina tienen la doble indicación, como antihipertensivos y para aliviar los síntomas de la HBP. En pacientes hipertensos con HBP que precisan un solo fármaco los alfabloqueantes pueden constituir un grupo de elección, teniendo cierta precaución en sujetos con insuficiencia cardíaca. Cuando se precisa un tratamiento combinado se ha de considerar la asociación a un diurético.

Palabras clave: hiperplasia benigna de próstata, hipertensión, alfabloqueantes, doxazosina, terazosina.

Mora-Maciá J, Aguilera Jover J, Soler García J. Tratamiento del paciente hipertenso con hiperplasia benigna de próstata. Hipertensión 2003;20(9):395-402.

Introducción

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es el tumor benigno más frecuente en el varón mayor de 50 años. El crecimiento de la próstata *per se* no genera síntomas; es la alteración de la función vesical acompañante la que los puede originar. Además, tampoco existe una relación entre el tamaño de la próstata y la gravedad de los síntomas¹. Tradicionalmente a los síntomas que acompañan a la HBP se les ha englobado dentro del término "prostatismo", pero en la actualidad se ha acuñado y establecido el término "síntomas del tracto urinario inferior" (STUI) para definir con más exactitud el problema y así evitar conclusiones prematuras en

Treatment of hypertensive patients with benign prostate hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the more prevalent benign tumor in men over 50 years of age, and like hypertension (HT), both increase with age. There is a link between HT and BPH through sympathetic nervous system. Prostatic tissue responds to the stimulus of the α_1 -adrenergic receptors, which are pivotal for the control of blood pressure. This may explain that α_1 -adrenoceptor antagonists improve symptoms of BPH, and currently represent 50 % prescriptions for this disease. Alfuzosin and tamsulosin lack significant cardiovascular activity. Only terazosin and doxazosin have two indications: both as antihypertensive and to relieve symptoms of BPH. In hypertensive patients that need only one drug to control blood pressure, α_1 -adrenoceptor antagonists may be the indicated group. However, care should be taken in patients with heart failure. When a combination therapy is required, association to a diuretic should be considered.

Key words: benign prostatic hyperplasia, hypertension, alpha-adrenoceptor antagonists, doxazosine, terazosine.

cuanto a la etiología de los síntomas². Los STUI pueden ser de vaciado, hasta hace poco llamados obstructivos, o de llenado, anteriormente llamados irritativos. En la tabla 1 pueden verse

TABLA 1
Síntomas del tracto urinario inferior

Síntomas de vaciado (obstructivos)

Chorro miccional fino
Retardo para iniciar la micción
Realización de prensa abdominal
Chorro intermitente
Vaciado vesical incompleto
Goteo terminal
Chorro vacilante

Síntomas de llenado (irritativos)

Poliaquiuria
Nicturia
Urgencia
Incontinencia
Dolor hipogástrico

Correspondencia:
J Mora Maciá.
Apartado de Correos 83.
08440 Cardedeu (Barcelona).
Correo electrónico: jmoramac@wanadoo.es

y diferenciarse los STUI. En la actualidad está bien establecida una clara relación tanto de los síntomas de llenado como los de vaciado con la HBP³. La edad es el factor de riesgo más importante para la aparición de los síntomas⁴. En los pacientes con HBP los síntomas obstrutivos pueden progresar hasta la aparición de una retención aguda de orina que constituirá el elemento final de esta progresión. Por otra parte, tanto la HBP como la hipertensión arterial (HTA) aumentan en frecuencia con la edad y en aproximadamente un 25 % de los varones mayores de 60 años coexisten ambas entidades^{5, 6}.

Fisiopatología

En la actualidad se considera que los factores implicados en el desarrollo y aparición de la HBP pueden ser tanto intrínsecos como extrínsecos (**tabla 2**). Entre estos últimos se encuentran factores hereditarios, ambientales y hormonales. En un estudio caso-control se ha observado que los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad⁷, y de hecho la HBP puede ser inducida genéticamente en ratones transgénicos mediante activación del gen int-2⁸. Entre los factores ambientales se ha prestado atención a la dieta, dada la diferencia de prevalencia entre las culturas orientales (más baja) y occidentales. La atención se centra en los isoflavonoides y lignanos procedentes de hortalizas, frutas y soja que son metabolizados por la flora intestinal en fitoestrógenos (estrógenos débiles) que podrían actuar como antiestrogénicos naturales y así frenar el proceso relacionado con el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata. Dentro de los factores extrínsecos son los hormonales los mejor estudiados. El balance estró-

genos-andrógenos desempeña un papel importante, y de hecho se sabe que el cociente estrógenos/dihidrotestosterona (DHT) aumenta con la edad⁹. Este metabolito de la testosterona, la DHT, es necesario para el crecimiento y mantenimiento de la actividad funcional de la próstata, así como para el desarrollo de la HBP. La DHT se origina localmente a partir de la testosterona por medio de la enzima 5 α-reductasa. La inhibición de esta enzima disminuye la acción de la DHT sobre la próstata, pero anula los efectos sistémicos de la testosterona sobre el crecimiento musculoesquelético, la espermatogénesis y la libido. La DHT también posee propiedades inmunosupresoras específicas al inhibir la interleucina 4, la interleucina 5 y el interferón gamma, mientras que los andrógenos anabólicos tienen propiedades inmunoestimuladoras¹⁰. Así, el fármaco ciclosporina estimula la enzima 5 α-reductasa, pero suprime la testosterona plasmática, lo que explica en parte su efecto inmunosupresor, mientras que el fármaco finasterida aumenta fundamentalmente la testosterona plasmática, pero reduce la DHT en el tejido prostático. Entre los factores intrínsecos cabe mencionar aquellos factores de crecimiento que favorecen la diferenciación epitelial de la próstata, por una parte, y el equilibrio entre los factores estimuladores e inhibidores de la angiogénesis. La interacción entre todos estos factores y el crecimiento prostático están fuera del alcance de esta revisión.

Desde hace tiempo se sabe que la noradrenalina contrae la próstata de la rata¹¹ y que en el ser humano produce una contracción tanto de los nódulos adenomatosos como de la cápsula¹². Estas observaciones condujeron a la aplicación terapéutica de los alfabloqueantes sobre la HBP; en concreto, inicialmente se utilizó la fenoxibenzamina¹³. Se observó que el tejido prostático se contrae fuertemente bajo la acción de la noradrenalina, mientras que bajo el estímulo α_2 -adrenérgico o muscarínico la contracción es más débil¹⁴. En la próstata se detectaron receptores α_1 -adrenérgicos en las células del estroma, al igual que en la región del trígono de la vejiga. En la cápsula de la vejiga predominan los receptores α_2 -adrenérgicos¹⁵.

Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

El tratamiento de la HBP tiene por objetivo aliviar en lo posible los síntomas miccionales (irritativos y/u obstructivos). Cuando se produce retención aguda de orina la cirugía se indica en alrededor del 30 % de los pacientes¹⁶. No obstante, en muchos otros casos no obstructivos se indica también la cirugía con la finalidad de paliar la sintomatología. Aun así, qué pacientes

TABLA 2
Factores implicados en el desarrollo de la HBP

Factores extrínsecos
Hormonas
Predisposición hereditaria
Factores ambientales
Factores intrínsecos
Epitelial
Glandular
Basal
Neuroendocrino
Desestroma
Fibroblasto
Músculo liso
Endotelial
Matriz extracelular

son tributarios de cirugía prostática sigue constituyendo un reto diario todavía no resuelto en la comunidad urológica¹⁷. El tratamiento farmacológico se circunscribe a tres categorías: fármacos alfabloqueantes, derivados hormonales y fitoterapia (tabla 3). En la actualidad está aumentado el tratamiento médico de estos pacientes, reduciéndose el número de pacientes sintomáticos que están en una actitud de "espera vigilada", que se situará en un 33%¹⁸. La fitoterapia o tratamiento con plantas medicinales es tan antiguo como la historia misma de la Medicina. La fitoterapia basa su éxito en la gran variabilidad sintomática de la HBP, que hace difícil distinguir lo que es un efecto positivo de un curso propio de los síntomas, de la excelente tolerancia del tratamiento y de cierta eficacia sintomática.

No obstante, la variabilidad de los productos que los integran, dado que se obtiene de frutos, raíces, semillas, cortezas, etc., dificulta enormemente que se puedan comparar y que se puedan realizar estudios serios. Dentro de los productos fitoterapéuticos el más popular es la *Serenoa repens*, cuyo principio activo son los β-sitosteroles. En estudios controlados doble ciego comparativos ha mostrado una eficacia

TABLA 3
Tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna de próstata

Fitoterapia

Serenoa repens
Sabal serrulatum
Pygeum africanum
Hipoxis rooperi
Urtica dioica
Secale cereale
Curcubita pepo

Hormonoterapia (I)

Agonistas LH-RH
Antagonistas LH-RH
Progéstágenos
Antiandrógenos esteroideos
Antiandrógenos puros

Hormonoterapia (II)

Inhibidores de la 5 α-reductasa
Finasterida
Dutasteride
Episterida

Alfabloqueantes

Fenoxibenzamina
Prazosina
Doxazosina
Alfuzosina
Terazosina
Tamsulosina
Indoramina

sobre los síntomas similar a la finasterida¹⁹, a la tamsulosina²⁰ y a placebo²¹. El tratamiento hormonal de la HBP abarca los progestágenos, los antiandrógenos esteroideos, los antiandrógenos puros, los análogos de la LH-RH y los inhibidores de la 5 α-reductasa. Estos últimos, representados por el fármaco finasterida, se han impuesto sobre los otros tratamientos hormonales por los efectos secundarios que presentaban aquéllos. El fundamento de los inhibidores de la enzima 5 α-reductasa está basado en observaciones clínicas de una curiosa forma de pseudohermafroditismo masculino en el que el desarrollo viril se hace de forma tardía y con muy escaso desarrollo de la glándula prostática debido a la ausencia de la enzima 5 α-reductasa. De esta enzima existen dos isoenzimas, las tipo 1 y 2. La enzima 5 α-reductasa tipo 1 está localizada en el cromosoma 5 y no se encuentra en la próstata, la tipo 2 se encuentra en la próstata y está alterada en el síndrome comentado; es la isoforma que es inhibida por la finasterida¹⁸. Los fármacos de este grupo (inhibidores de la 5 α-reductasa) no sólo mejoran los síntomas e incrementan el flujo miccional, sino que también reducen el volumen prostático²². No obstante, en la actualidad el tratamiento farmacológico está representado en un 50 % por los alfabloqueantes, en un 30 % por los preparados fitoterapéuticos y en un 20 % por los inhibidores de la 5 α-reductasa¹⁸, con considerables variaciones en lo que hace referencia al uso de fitoterapia. Así, cerca de un 40 % la utiliza en Alemania y apenas el 0 % en el Reino Unido (fig. 1). Los alfabloqueantes, tratamiento puramente sintomático, constituyen el grupo farmacológico más utilizado y el que tiene una acción antihipertensiva que facilita el tratamiento en los varones prostáticos con HTA asociada.

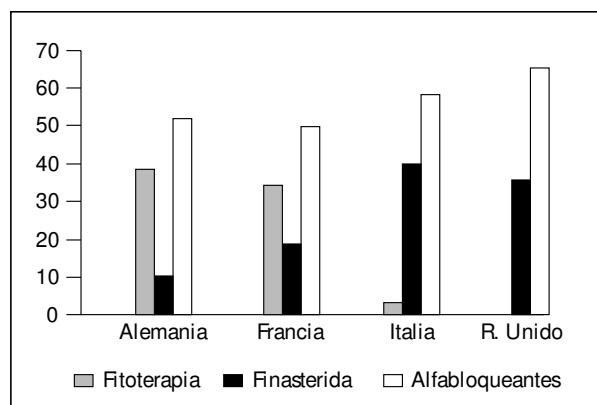


Fig. 1. Uso de fármacos para el tratamiento de la HBP en Europa.

Tratamiento farmacológico con alfabloqueantes

La mayoría de fármacos que ejercen una acción antagonista sobre los receptores α -adrenérgicos han sido estudiados para el tratamiento de la HBP. El primer fármaco estudiado fue la fenoxibenzamina¹³, que bloquea los receptores α -adrenérgicos de forma no selectiva (receptores α_1 y α_2) y utilizado para el manejo farmacológico prequirúrgico del paciente con feocromocitoma²³. No obstante, este fármaco ha sido desestimado por sus propiedades carcinogénicas. Los fármacos antiadrenérgicos en los que se han realizado ensayos clínicos y han demostrado una eficacia son: alfuzosina, doxazosina, indoramina, prazosina, terazosina y tamsulosina. Los tres primeros tienen en común la estructura química derivada de la quinazolina, difiriendo sólo en sus cadenas laterales. Por su parte, la tamsulosina deriva de la estructura metoxi-bence-sulfonamida. La alfuzosina y la tamsulosina están desprovistos de un efecto cardiovascular significativo dado que no tienen actividad antihipertensiva. Por su parte, la prazosina y la indoramina, aunque han sido utilizados como agentes antihipertensivos y han demostrado eficacia en la HBP, tienen un comportamiento farmacológico que dificulta su utilidad clínica. En la tabla 4 puede apreciarse la selectividad tisular de los diferentes alfabloqueantes²⁴. De todos ellos, sólo la doxazosina y la terazosina tienen las dos indicaciones, como antihipertensivo y para mejorar los síntomas de la HBP.

Doxazosina

La doxazosina es un antagonista selectivo de los receptores α_1 -adrenérgicos utilizado ampliamente en el tratamiento de la HTA de pacientes con o sin HBP. Disminuye la presión arterial (PA) por reducción de la resistencias periféricas, manteniendo el gasto cardíaco en reposo y en ejercicio²⁵. Este fármaco es bien tolerado y eficaz en pacientes hipertensos y sin enfermedad coro-

naria, tanto si se utiliza en monoterapia como asociado a otros fármacos²⁶. La doxazosina posee, además, acciones que van más allá de la disminución de la PA, así mejora la sensibilidad a la insulina²⁷, el metabolismo de la glucosa²⁸ y los niveles séricos de lípidos²⁹. También, al igual que otros grupos terapéuticos antihipertensivos, produce una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda³⁰. La doxazosina ha demostrado ser un fármaco efectivo y bien tolerado en pacientes normotensos o hipertensos con HBP³¹⁻³⁶. Uno de los inconvenientes de la doxazosina estándar, al igual que la de otros antagonistas de los receptores α_1 -adrenérgicos, es que requiere una titulación previa antes de llegar a la dosis eficaz con tal de prevenir el riesgo de aparición de hipotensión sintomática. Con tal de evitar este problema se diseñó la doxazosina GITS (*Gastrointestinal Therapeutic System*), que permite una liberación más sostenida del fármaco, reduciéndose las variaciones séricas y la necesidad de una titulación previa³⁷. La eficacia y la tolerabilidad de la doxazosina GITS en monoterapia ha sido evaluada en dos ensayos aleatorizados doble-ciego en unos 700 pacientes con HTA en estadios 1 y 2^{38, 39}, comparándose con placebo y con doxazosina estándar. La proporción de pacientes respondedores fue similar con cualquiera de las formulaciones de doxazosina y superior a placebo. Una reducción de PA igual o superior a 10 mmHg se observó en alrededor del 70 % de los pacientes asignados a cualquiera de las dos ramas de doxazosina y en el 39 % del grupo con placebo. También se ha comparado doxazosina GITS frente a doxazosina estándar en pacientes con HBP y PA elevada o normal^{40, 41}. En ambos estudios tanto doxazosina GITS como la formulación estándar produjeron una mejoría significativa de los síntomas evaluados mediante la escala IPSS (*International Prostate Symptom Score*) y la tasa de flujo urinario. En los pacientes hipertensos de estos dos estudios, aproximadamente el 50 %, tanto con doxazosina GITS como estándar redujeron la PA de forma significativa, mientras que en los varones normotensos estos cambios no alcanzaron significación estadística. En todos estos estudios la dosis eficaz de doxazosina es de 4 mg en el 40 % de los pacientes y de 8 mg en el 60 %.

TABLA 4
Selectividad tisular de los diferentes alfabloqueantes

ANTAGONISTA	SELECTIVIDAD DEL RECEPTOR ALFA	SELECTIVIDAD EN PRÓSTATA/VASOS
Fenoxibenzamina	α_1 -antagonista	Desconocido
Prazosina	α_1 -antagonista	Selectividad vascular
Doxazosina	α_1 -antagonista	Alguna selectividad vascular
Terazosina	α_1 -antagonista	No selectivo
Alfuzosina	α_1 -antagonista	Alguna selectividad prostática
Tamsulosina	α_{1A} -antagonista	Selectividad prostática

Terazosina

La terazosina es un análogo estructural del prazosín del que se diferencia en el anillo furano que está saturado⁴². Los estudios de eficacia antihipertensiva del terazosina son más escasos, si bien se ha llegado a conclusiones similares. Se produce una reducción de la PA tanto a corto plazo⁴³ como a largo plazo en monoterapia y en tratamiento combinado similar a otros antihipertensivos⁴⁴. La dosis de terazosina para obtener el

50 % de la respuesta máxima es de 3,0 mg para la PA sistólica y de 1,5 mg para la PA diastólica. Es decir, con dosis superiores a 10 mg no se obtienen beneficios sustanciales, con lo que se puede minimizar la aparición de efectos adversos si no se sobrepasa esta dosis de 10 mg⁴⁵. La eficacia del terazosina para tratar los STUI asociados a HBP ha sido evaluada recientemente en una revisión de 17 estudios que incluyeron a 5.151 pacientes. En general, terazosina produjo una mejoría de los síntomas superior a placebo y a finasteride, y similar a otros alfabloqueantes⁴⁶. La comparación de la eficacia a largo plazo entre terazosina y finasteride o la combinación de ambos, se obtendrá en el estudio MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*) que está en curso.

Hipertensión arterial e hiperplasia benigna de próstata

Como se ha comentado anteriormente, la HBP se correlaciona positivamente con la edad, de forma que en varones entre los 61 y los 70 años la prevalencia es superior al 70 %⁴⁷. Al menos un 50 % de los varones mayores de 50 años padecen de HBP⁴⁸. Así pues, tanto la HBP como la HTA aumentan en frecuencia con la edad y se puede considerar que en un 25 % de los varones mayores de 60 años coexisten ambas entidades^{48,49}. Aunque las mismas constituyen patologías diferentes, podría establecerse un nexo en común entre ambos procesos a través del sistema nervioso simpático. Hemos comentado anteriormente que el tejido prostático responde al estímulo de los receptores α_1 -adrenérgicos, y éstos son fundamentales en el control de la PA⁵⁰. Además se ha encontrado cierta asociación entre la HBP y el síndrome metabólico. Así se ha observado una mayor prevalencia de diabetes mellitus en varones prostatectomizados con respecto de varones de la misma edad sin afectación prostática⁵¹, sugiriendo a aquéllo como un factor de riesgo para HBP. Con respecto a la obesidad, los resultados han sido más contradictorios; así, algún autor⁵² ha encontrado después de realizar una resección tras-uretral unas próstatas mayores en varones obesos con respecto de los que no lo son, mientras que otros autores no han encontrado diferencias en la incidencia de HBP entre obesos y no obesos, o incluso una incidencia menor en los obesos^{53,54}. Más recientemente se ha estudiado la asociación entre la HBP, midiendo el volumen prostático mediante ultrasonografía, con los diferentes componentes del síndrome metabólico⁵⁵. Se analizaron 158 sujetos con STUI, con o sin síndrome metabólico, observándose unas próstatas mayores en diabéticos tipo 2, en hipertensos tratados, en obesos y en

sujetos con valores bajos de colesterol LDL y elevados de insulina. El volumen prostático se correlacionó positivamente con la PA sistólica, la obesidad y la insulina en ayunas y negativamente con los niveles de colesterol HDL⁵⁵. Una hipótesis derivada de estas observaciones pudiera ser que la HBP forma parte del síndrome metabólico, en el que un defecto en la recaptación de la glucosa dependiente de la insulina y un hiperinsulinismo secundario constituirían los posibles factores etiológicos. Una corroboración indirecta de esta hipótesis es la eficacia de los receptores α_1 -adrenérgicos para aliviar los STUI en los sujetos con HBP. Se ha demostrado que la insulina tiene un efecto estimulador sobre los núcleos ventromediales hipotalámicos, regulando de esta forma el sistema nervioso y simpático⁵⁶. La hiper-insulinemia inducida aumenta los niveles plasmáticos y tisulares de catecolaminas⁵⁷. También la hiperinsulinemia aumenta el flujo de los nervios simpáticos periféricos²⁸. Parece, pues, razonable pensar que los pacientes con HBP y niveles elevados de insulina puedan tener una hiperactividad simpática y ser especialmente candidatos al tratamiento con bloqueadores de los receptores α_1 -adrenérgicos.

Tratamiento farmacológico del paciente hipertenso con hiperplasia benigna de próstata

El enfoque del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente hipertenso con síntomas asociados a la HBP no difiere en general de cualquier otro hipertenso, y para ello disponemos de las recientes actualizaciones de las recomendaciones americanas (NC-7) y europeas (ESH-ESC-2003) para el manejo y tratamiento de la HTA^{58,59}. Como en cualquier hipertenso, los valores de PA y la asociación de otros factores de riesgo o enfermedades vasculares (estratificación del riesgo) van a condicionar el inicio del tratamiento farmacológico del hipertenso⁵⁹. En el varón hipertenso con STUI por HBP los fármacos alfabloqueantes constituyen una clase terapéutica que permite un abordaje integral con una eficacia para ambas condiciones clínicas. La mayoría de los sujetos hipertensos, por sus valores de PA y su patología o factores de riesgo asociados, van a precisar más de un solo fármaco para conseguir un adecuado control de la PA. Así, en hipertensos estadios 2 y 3, o en estadio 2, según la reciente clasificación del NC-7⁵⁸, la monoterapia controla sólo entre el 25 %-40 % de los pacientes⁶⁰, mientras que en el estadio 1 se consigue controlar con un solo fármaco al 60 % de los hipertensos⁶¹. Ante la necesidad de un tratamiento combinado la adición de un alfablo-

queante (doxazosina GITS o terazosina) puede constituir una alternativa. Según las recomendaciones de la EHS-ECS-2003 un alfabloqueante combina bien con un betabloqueante o un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), y también se puede considerar la combinación con un diurético, con un calcioantagonista o con antagonista de la angiotensina II⁵⁹. En los hipertensos varones que sólo precisan de un fármaco, el JNC-7 sugiere un diurético tiazídico, si bien también contempla los betabloqueantes, los inhibidores de la ECA, los calcioantagonistas y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). La ESH-ESC-2003 considera que cualquiera de estos grupos puede utilizarse en monoterapia. No obstante, ambas sociedades toman en consideración a los alfa-bloqueantes en los pacientes hipertensos con HBP. Con los alfabloqueantes, a diferencia de las clases anteriormente citadas, prácticamente no se disponen de estudios sobre morbimortalidad cardiovascular en hipertensos que confirmen su beneficio sobre el pronóstico cardiovascular de estos pacientes a largo plazo. El único estudio en el que el objetivo principal son los eventos cardiovasculares con diferentes clases de antihipertensivos, entre los que se encuentran los alfabloqueantes, es el estudio ALLHAT⁶¹. En este megaensayo la rama alfabloqueante (doxazosina) fue interrumpida prematuramente por el Comité Interino de Evaluación por presentarse 4 veces más episodios de insuficiencia cardíaca en esta rama con respecto al diurético tiazídico⁶². Análisis más recientes también demuestran mayor riesgo de ictus con la rama doxazosina⁶³. No obstante, estos estudios han recibido ciertas críticas, especialmente porque después de la aleatorización el riesgo cardiovascular fue más alto en la rama doxazosina que en la de clortalidona⁶⁴. Aunque las nuevas recomendaciones apenas comentan el papel de los alfabloqueantes en el tratamiento de inicio o en monoterapia en la HTA, sí hacen una referencia, aunque somera, en los pacientes con HBP. Parece razonable, no obstante, emplear alfabloqueantes en monoterapia en pacientes con HBP, teniendo cierta precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca latente. La doxazosina aumenta el volumen plasmático y puede producir retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca cuando se interrumpe el tratamiento diurético⁶⁵. Así pues, en los pacientes en los que se sospeche insuficiencia cardíaca no se aconsejará la administración en monoterapia sólo con un alfabloqueante, o éste no debería sustituir al diurético si ha sido prescrito para la HTA. En los demás casos en los que se precise un sólo fármaco la doxazosina GITS o la terazosina pueden constituir una alternativa a considerar para ambas patologías.

Bibliografía

1. Frimodt-Møller PC, Jensen KM, Iversen P, Madsen PO, Bruskewitz RC. Analysis of presenting symptoms in prostatism. *J Urol* 1984;132:272-6.
2. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for «prostatism». *BMJ* 1994;308:929-30.
3. Welch G, Kawachi I, Barry MJ, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Distinction between symptoms of voiding and filling in benign prostatic hyperplasia: findings from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 1998; 51:422-7.
4. Garraway WH, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991;338:1076-7.
5. Boyle P, Napalkov P. The epidemiologic of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol* 1995;168(Suppl):7-12.
6. Guthrie R. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia in primary care. *Clin Ther* 1997;19:1269-77.
7. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;152:115-9.
8. Muller WJ, Lee FS, Dickson C, Peters G, Pattengale P, Leder P. The int-2 gene product acts as an epithelial growth factor in transgenic mice. *EMBO J* 1990;9:907-13.
9. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 alphadihydrotestosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:375-81.
10. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984;5:545-57.
11. Raz S, Zeigler M, Caine M. Pharmacologic receptors in the prostate. *Br J Urol* 1973;45:663-7.
12. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202.
13. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976; 48:225-63.
14. Lepor H, Baumann M, Shapiro E. Laboratory assessment of terazosin and α_1 blockade in prostatic hyperplasia. *Urology* 1988;32(Suppl):21-6.
15. Gup DI, Shapiro E, Baumann M, Lepor H. Autonomic receptors in human prostate adenomas. *J Urol* 1990; 143:179-85.
16. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,385 patients. *J Urol* 2002;167:999-1003.
17. Vicente J. Tratamiento endoscópico: RTU/inciisión prostática. En: Vicente J editor. HBP 2001: Hiperplasia benigna de próstata. Madrid: Acción Médica; 2001. p. 153.
18. Vela Navarrete R, Calahorra J, González C, Cabrera J, García JV, Ramírez M. Tratamiento con hormonoterapia y fitoterapia. En: Vicente J editor. HBP 2001: Hiperplasia benigna de próstata. Madrid: Acción Médica; 2001. p. 139.
19. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996;29:241-2.
20. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (permixon) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Prog Urol* 2002;12:384-92.
21. Willets KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2003;93:267-70.
22. Soner E. Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *Arch Intern Med* 1994;154:83-8.
23. Mora-Maciá J. Feocromocitoma. *Hipertensión* 1985;2: 419-27.

24. Chapple CR, Davis J, Chess-Williams R. Prostate-vascular selectivity of tamsulosin, doxazosin and alfuzosin. *BJU Int* 2000;86(Suppl 3):98.
25. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21 (Suppl 1):45S-54.
26. Lund-Johansen P, Kirby RS. Effect of doxazosin GITS on blood pressure in hypertensive and normotensive patients: a review of hypertension and BPH studies. *Blood Press* 2003;12(Suppl 1):5-13.
27. Zehetgruber M, Christ G, Gabriel H, Mundigler G, Beckmann R, Binder BR, et al. Effect of antihypertensive treatment with doxazosin on insulin sensitivity and fibrinolytic parameters. *Thromb Haemost* 1998;79:378-82.
28. Shieh SM, Sheu WH, Shen DC, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Glucose, insulin, and lipid metabolism in doxazosin-treated patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:827-31.
29. Hirano T, Yoshino G, Kashiwazaki K, Adachi M. Doxazosin reduce prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001;14:908-13.
30. Corrao J, López NC, Pecorelli A, Rincón LA, Teran VD. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1991;121:352-6.
31. Christensen MM, Bendix Holme J, Rasmussen PC, Jacobsen F, Nielsen J, Norgaard JP, et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:39-44.
32. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ, et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994;74:50-6.
33. Mobley DF, Dias N, Levenstein M. Effects of doxazosin in patients with mild, intermediate, and severe benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 1998;20:101-9.
34. Lepor H, Kaplan S, Klimberg I, Mobley DF, Fawzy A, Gaffney M, et al. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J Urol* 1997;157:525-30.
35. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154:105-9.
36. Gillenwater JT, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-5.
37. Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney M, Meredith P. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:678-87.
38. Osl I, Stokke HP. Doxazosin GITS in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to-moderate hypertension. Doxazosin Investigators Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33:791-7.
39. Osl I, Stokke HP. Doxazosin GITS compared with doxazosin standard and placebo in patients with mild hypertension. *Blood Press* 1999;8:184-91.
40. Andersen M, Dahlstrand C, Hoye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9.
41. Grazke P, Kirby R. Doxazosin GITS and doxazosin standard in patients with benign prostatic hyperplasia: double blind trial of efficacy and tolerability. *Fortschr Med* 2000; 11:83-93.
42. Fishman WW, Eisen G, Lapsker J. Terazosin: a new long-acting α -1 adrenergic-antagonist for hypertension. *Med Clin North Am* 1988;72:441-8.
43. Dauer AD. Terazosin: an effective once-daily monotherapy for the treatment of hypertension. *Am J Med* 1986;80 (Suppl 5B):29-34.
44. Luther RR, Glassman HN, Estep CB, Schmitz PJ, Horton JK, Jordan DC. Terazosin, a new selective α -1 adrenergic blocking agent. Results of long-term treatment in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:237S-40.
45. Achari R, Hosmane B, Bonacci E, O'Dea R. The relationship between teazosin dose and blood pressure response in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1166-72.
46. Wilt TJ, Howe W, MacDonald R. Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2002;89:214-25.
47. Berry S, Coffey D, Walsh O, Ewing LI. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-9.
48. Boyle P, Napalkov P. The epidemiologic of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol* 1995;168(Suppl):7-12.
49. Guthrie R. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia in Primary Care. *Clin Ther* 1997;19:1269-77.
50. Reid JL. Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control. *Am J Cardiol* 1986;28(57):6E-12.
51. Bourke J, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus, and blood groups in benign prostatic hyperthropic. *Br J Urol* 1966;38:18-23.
52. Daniell HW. Larger prostatic adenomas in obese men with no associated increase in obstructive uropathy. *J Urol* 1993;149:315-7.
53. Sidney S, Quesenberry CP, Sadler MC, Guess HA, Lydick EG, Cattolica EV. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in a prepaid health care plan. *Urology* 1991;38:13-9.
54. Glynn RJ, Campion EW, Bouchard GR, Silbert JE. The development of benign prostatic hyperplasia among volunteers in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:78-90.
55. Hammarsten J, Höglstedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:157-62.
56. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: and hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptative thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-90.
57. Berne C, Fagius J, Niklasson F. Sympathetic response to oral carbohydrate administration. Evidence from microelectrode nerve recordings. *J Clin Invest* 1989;84:1403-9.
58. Chobanian AV, Bakris GL, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
59. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
60. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
61. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
62. ALLHAT. Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.

63. Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239-46.
64. Messerly FH, Grossman E. Doxazosin arm of the ALLHAT study discontinued: how equal are antihypertensive drugs? Antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:241-2.
65. Lond-Johnsen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21 (Suppl 1):45S-54.