Revista de Fitoterapia

SUMARIO	
Editorial	99
La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio? Salvador Cañigueral	101
Ginseng M.ª Victoria Naval López M.ª Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado M.ª Emilia Carretero Accame Ángel M.ª Villar del Fresno	123
La corteza de sauce como analgésico y antirreumático Beat Meier	141
Actividad inmunomoduladora de las plantas (I) Ceferino Sánchez Mahabir Gupta Ana Isabel Santana	151
Prohibición de uso del PC-Spes	165
Condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países	167
Sociedad Española de Fitoterapia	171
Biblioteca	173
Congresos, reuniones, actividades	181
V Coloquio Europeo de Etnofarmacología	183
Instrucciones para los autores	185









FIGURA 1. Frutos de Sabal serrulata.

El extracto lipídico de sabal (Sabal serrulata) en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

A. Anguera

L. Redondo

A. Mañes

Abstract

In recent years, several research results have been published confirming the indication of the preparations of fruits from saw palmetto (Sabal serrulata) in the treatment of Bening Prostatic Hyperplasia (BPH). Nevertheless, the active principles and their mechanism of action are not clearly established. According to the literature, its effect on BPH is considered to be linked to its antiinflammatory and antiandrogenic activities. When urine flow studies and transrectal ultrasound are performed in BPH patients before and after treatment with sabal preparations, no morphological changes are observed in the size of the prostatic adenoma. However, functional parameters are modified, with an increment of the peak and mean flow rates and a reduction of the residual urine volume. These findings suggest that the mechanism of action involves the receptors in the prostate urethra or in the prostate itself.

Key words

Saw palmetto, Sabal serrulata, Serenoa repens, Benign Prostatic Hyperplasia.

Resumen

Durante los últimos años se han publicado diversos trabajos que confirman la indicación de los preparados de fruto de sabal (Sabal serrulata) en la hiperplasia benigna de próstata (HBP), no obstante, los principios activos y su mecanismo de acción no están claros. Según los autores se atribuye su acción a una actividad antiinflamatoria y a una actividad antiandrogénica. Cuando se realizan estudios de flujometría y ecografía prostática transrectal a pacientes con HBP antes y después de la administración de un preparado de sabal, se observa que morfológicamente no hay cambios en el tamaño del adenoma prostático. Sin embargo, los parámetros funcionales sí se ven modificados, aumentando el flujo máximo y medio y reduciéndose la cantidad de orina residual. Todo ello induce a pensar que el mecanismo de acción es a nivel de receptores en la uretra prostática o en la propia próstata.

Palabras clave

Sabal, Sabal serrulata, Serenoa repens, Hiperplasia benigna de próstata.



1. Hiperplasia benigna de próstata

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un proceso proliferativo, de carácter benigno, consecuencia del aumento del tamaño y, fundamentalmente, del número de los elementos celulares, epiteliales y estromales, que integran la glándula prostática.

A pesar de que la HBP es una de las patologías más frecuentes que afectan a los hombres, sobre todo a los de mayor edad, sorprendentemente no se conoce con exactitud su etiología y patofisiología.

La HBP se caracteriza por la hiperplasia relacionada con la edad, los síntomas del tracto urinario inferior y la obstrucción al flujo vesical. Sin embargo, estos tres aspectos de la enfermedad pueden no estar presentes en todos los varones con HBP.

Epidemiología

La HBP raramente afecta a hombres menores de 40 años. No obstante, cerca del 50% de los que tienen 60 años y el 90% de los que tienen más de 80 años presentan signos histológicos de esta afectación (1, 2).

Debido a que la proporción de ancianos en la población crece a medida que lo hace el promedio de la vida, seguirá aumentando el número de individuos en riesgo y/o que requieran tratamiento para enfermedades relacionadas con la edad, como la HBP. Además, la información pública sobre la HBP es cada vez mayor por lo que, ya se está evidenciando que un mayor número de hombres es evaluado y buscan tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior.

Etiopatogénesis

Los mecanismos que ponen en marcha los cambios que se producen en la HBP no están suficientemente aclarados, pero sí sabemos que para que tengan lugar se requieren dos condiciones: edad madura y presencia de andrógenos. Es muy raro observar este proceso en pacientes jóvenes o en individuos con ausencia congénita de andrógenos o en aquellos sometidos por otras razones a deprivación androgénica por métodos farmacológicos o quirúrgicos.

La testosterona es uno de los máximos responsables de la génesis de la HBP. A nivel citosólico la testosterona se transforma en dihidrotestosterona (DHT) mediante una reacción enzimática catalizada por la 5α -reductasa. Una vez transformada en DHT, ésta llega al núcleo donde tras unirse a un receptor específico induce la síntesis de DNA, con la consiguiente producción de RNAm que a su vez codifica la formación de nuevas proteínas implicadas en los fenómenos de hiperplasia celular.

Además se postula también que otras sustancias u hormonas actúan en la patogénesis de la HBP. En este sentido se sabe que el aumento de los niveles de estrógenos en sangre induce un aumento de volumen en la glándula prostática. Asimismo, los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EFG), están también implicados en la génesis de la HBP. Si la proliferación celular es un componente de la hiperplasia prostática, también hay que considerar que el factor de transformación celular (TGF), que es un potente inhibidor de la proliferación celular, puede tener un papel en la HBP.

En conclusión, podemos decir que el proceso de HBP es probablemente debido a una situación de desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular, siendo los andrógenos uno de los factores decisivos en este proceso (FIGURAS 2-3).

Las teorías más aceptadas para explicar la fisiopatología de la HBP postulan que la obstrucción del flujo urinario asociada a la HBP comprende dos elementos: un componente estático (mecánico) debido al aumento de tamaño de la próstata y

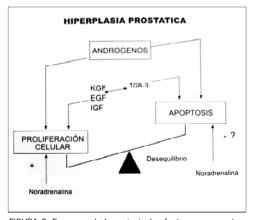


FIGURA 2. Esquema de los principales factores que controlan la proliferación/apoptosis celular en la HBP (adaptado de Cuellar y Kyprianou) ⁽²⁾.

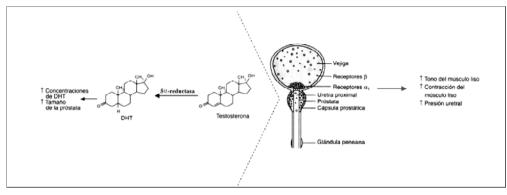


FIGURA 3. Esquema de los factores etiopatogénicos que intervienen en la HBP

un componente dinámico secundario a las variaciones del tono de la musculatura lisa del cuello vesical y de la próstata (3).

Como acabamos de comentar, la hiperplasia glandular está en gran medida bajo control hormonal, principalmente de la hormona androgénica DHT, sin embargo, el tono muscular liso está regulado a través de los receptores α_1 del sistema nervioso simpático (4).

Clínica

Desde el punto de vista clínico existe una falta de correlación entre la intensidad de los síntomas y el tamaño de la próstata. Es muy frecuente observar enfermos asintomáticos con próstatas muy voluminosas y otros con próstatas pequeñas y marcados síntomas.

Debido a que, desde el punto de vista anatómico, la glándula prostática rodea a la uretra, las manifestaciones más comunes de la HBP son los síntomas del tracto urinario inferior. Estos pueden ser clasificados del siguiente modo (TABLA 1):

A) Síntomas relacionados con el vaciado (anteriormente conocidos como síntomas obstructivos). Estos síntomas obedecen a un estrechamiento de la uretra prostática distal al cuello de la vejiga.

B) Síntomas por almacenamiento (conocidos como síntomas irritativos). Son debidos a la respuesta del músculo detrusor a la obstrucción.

La polaquiuria y la urgencia miccional suelen ser los síntomas más molestos, aunque existe variación considerable entre los pacientes.

En algunos hombres la enfermedad puede complicarse con la presencia de retención urinaria, producida por un desequilibrio entre el poder de contracción del detrusor y la resistencia al flujo urinario. Esta descompensación puede evolucionar a una infección urinaria recurrente, hematuria macroscópica o insuficiencia renal.

Diagnóstico

En la evaluación diagnóstica de un paciente con HBP, es muy importante considerar la historia clí-

SÍNTOMAS OBSTRUCTIVOS

Dificultad de inicio de la micción

Disminución del calibre del chorro miccional

Goteo postmiccional

Vaciado vesical incompleto

Retención urinaria

SÍNTOMAS IRRITATIVOS

Urgencia miccional

Polaquiuria nocturna

Polaquiuria diurna

Incontinencia por urgencia miccional

Dolor suprapúbico

TABLA 1. Síntomatología miccional de la HBP.



nica realizando una buena anamnesis (TABLA 2) de la síntomatología urinaria, para evaluar el grado de prostatismo. Es importante también identificar eventuales enfermedades de carácter sistémico que puedan tener influencia en el aparato urinario (diabetes mellitus, litiasis, etc.) Asimismo debe re a lizarse un interrogatorio sobre medicaciones concomitantes, ya que se conocen muchos fármacos que son susceptibles de modificar la función vesical, como por ejemplo los anticolinérgicos (TABLA 2).

Entre los elementos diagnósticos de la HBP, la utilización de un sistema específico de puntuación de síntomas en la evaluación inicial de cada paciente que consulta con síntomas de prostatismo merecen una consideración especial, ya que su uso junto con otros elementos diagnósticos han permitido mejorar significativamente el diagnóstico de las diferentes patologías prostáticas (5).

En la actualidad el sistema de puntuación más difundido y aceptado es el denominado IPSS-L

Historia clínica

- Síntomatología miccional
- Enfermedades sistémicas
- Medicación concomitante
- Estado general de salud
- Factores de riesgo quirúrgico

Escala de puntuación de síntomas y calidad de vida (IPSS-L)

Exploración clinicourológica

- Inspección y palpación abdominal y pélvica
- Tacto rectal

Exploración analítica

- Urinaria
- Antígeno prostático específico

Exploración ecográfica

Estudios urodinámicos

- Fluiometría
- Volumen residual

Estudios radiológicos

- Urografía endovenosa
- Uretrocistografía y cistografía miccional

Uretrocistoscopia

TABLA 2. Evaluación diagnóstica de la HBP

(International Prostatic Symptom Score-Quality of life), el cual resulta simple en la práctica y además puede ser contestado por el paciente mientras espera su correspondiente visita.

Este cuestionario consta de diversas partes y la suma posible de la puntuación de los síntomas (S) puede variar entre 0 y 35, y de la calidad de vida por síntomas urinarios (U) entre 0 y 6 (TABLA 3).

La interpretación de esta escala permite caracterizar la sintomatología de los pacientes y evaluar la influencia de los determinados esquemas terapéuticos (5). Actualmente, puntuaciones de síntomas entre 0 y 7 se considera que corresponden a pacientes con sintomatología leve, entre 8 y 19 moderada, y por encima de 20 sintomatología severa. Con respecto a su utilidad en la evaluación de la progresión de los síntomas o respuesta al tratamiento se consideran relevantes clínicamente descensos en la escala de puntuación de síntomas del 25% o más, así como la necesidad de descender al menos tres puntos para alcanzar una mejoría subjetiva ligera para el paciente.

Tratamiento

Debido a los numerosos factores de variación entre los pacientes respecto a los síntomas y progresión de la enfermedad, así como la respuesta al placebo (40-50%) ^(6,7), es difícil establecer unos criterios clínicos para intervención terapéutica de forma consensuada.

Las opciones de tratamiento tienen por objetivo:

- Mejorar o aliviar los síntomas.
- Aumentar el flujo urinario.
- Reducir al mínimo el riesgo de aparición de complicaciones a largo plazo.
- Controlar la enfermedad de una manera costoefectiva.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La FIGURA 4 representa un algoritmo para el tratamiento de la HBP, basado en gran medida en las recomendaciones de la Asociación Urológica Americana (AUA) y la International Consultation on BPH.

• Observación expectante: En la mayoría de los pacientes que consultan por síntomas leves de HBP (IPSS# 7), la observación expectante es la opción más apropiada (1, 6). Esta estrategia implica la monitorización periódica de las complicaciones y la reevaluación de síntomas por parte del médico.



	NUNCA	1 VEZ CADA 5	1 VEZ CADA 3	1 VEZ CADA :			CASI EMPRE	
Durante el pasado mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación, al terminar de orinar, de que su vejiga no se vaciaba por completo?	0	1	2	3	4		5	
Durante el pasado mes, ¿cuántas veces ha tenido que orinar más de una vez en menos de dos horas?	0	1	2	3	4		5	
3. Durante el pasado mes, ¿cuántas veces le ha sucedido que se le interrumpía o cortaba intermitentemente el chorro mientras orinaba?	0	1	2	3	4		5	
4. Durante el pasado mes, ¿cuántas veces le ha resultado difícil aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4		5	
5. Durante el pasado mes, ¿cuántas veces ha tenido un chorro de orina flojo?	0	1	2	3	4		5	
Durante el pasado mes, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o esforzarse para empezar a orinar?	0	1	2	3	4		5	
	NINGUNA	1 VEZ	2 VECES	3 VECES	S 4 VECE		VECES MÁS	
7. Durante el pasado mes, ¿cuántas veces ha tenido que orinar cada noche, desde que se acuesta hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4		5	
Calidad de vida derivada de l	oe cintomae ur	inarios	BAREMO SINT	OMÁTICO I-PSS	S(S)=]	
Candad de vida derivada de i	ENCANTADO	CONTENTO	MÁS BIEN SATISFECHO	INDIFE- RENTE	MÁS BIEN INSATISFECHO	MAL	MUY	
Si tuviese que pasar el resto de su vida orinando como lo suele hacer ahora, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6	
geomo se senuna:		INDICE DE VAL	ODACIÓN DE CA	LIDAD DE VIDA	(1)		7	

TABLA 3. Baremo internacional de sintomatología prostática y calidad de vida (IPSSL).

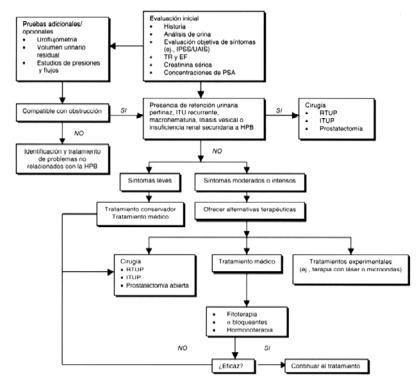


FIGURA 4. Algoritmo para el tratamiento de la HBP.

• Cirugía y otras opciones farmacológicas: La cirugía está indicada en pacientes con complicaciones de la HBP, como la obstrucción crónica del tracto urinario, la retención urinaria pertinaz, las infecciones de repetición, o la insuficiencia renal (1,8). Aunque no existe un consenso unánime sobre las indicaciones de la cirugía, en otros pacientes, se considera que es la opción más adecuada para aquellos que presentan síntomas graves.

Los tres tipos principales de cirugía para la HBP son la resección transuretral de la próstata (RTUP), la incisión transuretral de la próstata (ITUP) y la prostatectomía abierta. De todas éstas, la RTUP se considera la de elección y constituye la mayoría de los procedimientos realizados (9, 10).

Actualmente se están utilizando cada vez más técnicas mínimamente lesivas, tales como la inserción de endoprótesis prostáticas y la prostatectomía con láser.

- Tratamiento farmacológico: La opción terapéutica farmacológica de la HBP se plantea prácticamente en todas las situaciones clínicas en las que la sintomatología no es muy intensa ni se da ninguna de las complicaciones ya comentadas en las que la cirugía es el tratamiento de elección (TABLA 4).
- Fitoterapia: Existen en el mercado numerosos productos de esta naturaleza y a juzgar por los índices de consumo se mantiene su demanda. Recientes ensayos clínicos, a doble ciego y aleatorizados están demostrando que estos productos tienen efectos subjetivos y objetivos superiores al "efecto placebo", lo que justifica su utilidad (11). Los productos utilizados para estos fines son muy variados; entre ellos destacan el fruto de Sabal serrulata y la corteza de Pygeum africanum, si bien se emplea también la Echinacea purpurea y otros. En general la respuesta sintomática, si es positiva, puede reconocerse en un corto periodo de tiempo y todos ellos tiene la virtud de poseer una excelente tolerancia.



Fitoterapia

Fruto de Sabal serrulata, Corteza de Pygeum africanum, etc.

Terapia de influencia hormonal

Inhibidores de la 5α-reductasa

Bloqueadores alfa

Prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina, etc.

TABLA 4. Opciones de tratamiento farmacológico en la HBP.

• Fármacos sintéticos: Las dos clases principales de fármacos empleados para tratar la HBP sintomática son los antagonistas de los receptores alfa 1 y los inhibidores de la 5α-reductasa (12).

Agentes bloqueadores alfa: Las bases farmacológicas y fisiológicas de la utilización del bloqueo alfa adrenérgico para el tratamiento de la HBP están bien establecidos y su desarrollo se basa en el concepto de que la obstrucción urinaria, puede relajarse a expensas de su componente muscular (músculo liso) logrando de esta manera una relajación de los componentes implicados en los mecanismos de vaciado vesical sin disminuir sus propiedades contráctiles. Este efecto se obtiene a través de la inhibición de los receptores alfa adrenérgicos que se localizan en el adenoma prostático, cápsula prostática y cuello vesical y uretra. Actualmente se conoce que los subtipos de receptores alfa que se encuentran en el teiido prostático son del tipo α_1 . Este hecho ha permitido un gran avance en el desarrollo de este tipo de fármacos para lograr la máxima selectividad de acción, ya que uno de los inconvenientes que presentaban los primeros de este grupo era su no-selectividad con lo que podían actuar sobre otros receptores alfa parecidos, situados a lo largo de la economía, preferentemente en musculatura lisa, vasos sanguíneos y sistema nervioso. Ello se relaciona con la aparición de efectos adversos fundamentalmente de naturaleza cardiovascular (hipotensión). Por lo tanto, el desarrollo de fármacos α_1 selectivos condiciona el descenso de los efectos secundarios y amplía el potencial terapéutico (13).

Terapia de influencia hormonal: La hormonoterapia aplicada al paciente con HBP se basa en la conocida influencia hormonal sobre el desarrollo de la próstata. Esta influencia está básicamente regulada a través del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La estimulación del desarrollo y crecimiento prostático se realizará finalmente tras la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona a los correspondientes receptores androgénicos. En la actualidad el fármaco con mayor desarrollo en el tratamiento de la HBP a través de un mecanismo de acción hormonal actúa a través de la inhibición de la enzima 5α -reductasa, responsable de la conversión de testosterona a dihidrotestoterona. Entre la moléculas sintetizadas con este mecanismo de acción, el finasteride es el más estudiado. Se ha demostrado su eficacia para modificar el componente mecánico de la

HBP, produciendo una reducción del volumen de

la próstata tras seis meses de utilización. Sus

principales efectos secundarios están relaciona-

dos con la esfera sexual e incluyen disminución

de la libido, disfunción en la eyaculación e impo-

tencia, aunque la incidencia no es elevada y son

2. Extracto lipídico de fruto de sabal

Sabal serrulata R. et Sch. (familia Palmaceae) también llamada Serenoa repens, es una pequeña palmera que crece en los suelos arenosos de pinares y dunas desde Carolina hasta Florida (EE.UU.), donde conoce con el nombre popular de saw palmetto (16).

Los frutos de Sabal o "bayas negras" como se llaman en medicina popular son los frutos maduros de Sabal serrulata. Son materia prima para la preparación de medicamentos usados en la hipertrofia benigna de próstata (HBP). Diversos experimentos farmacológicos muestran que estos frutos poseen propiedades antiinflamatorias y antiandrogénicas (17, 18).

El extracto de bayas de sabal mejora síntomas como:

- Polaguiuria.

reversibles (14, 15).

- Nicturia.
- Urgencia urinaria.





FIGURA 5. Hoja de Sabal serrulata. Foto: S. Foster.

Otros parámetros de mejoría son la reducción del residuo urinario y el aumento del flujo urinario.

No se han descrito interacciones del extracto de sabal con otro tipo de fármacos.

Indicaciones

Durante los últimos años se han publicado diversos trabajos que confirman la indicación de los frutos de Sabal en la HBP, no obstante, los principios activos y su mecanismo de acción no están claros. Según los autores se atribuye su acción a una actividad antiinflamatoria o a una actividad antiandrogénica. Sin embargo, cuando se realizan estudios de flujometría y ecografía prostática transrectal a pacientes con HBP antes y después de la administración de un preparado de sabal, se observa que morfológicamente no hay cambios en el tamaño del adenoma prostático. Por el contrario, los parámetros funcionales sí se ven modificados, aumentando el flujo máximo y medio y reduciéndose la cantidad de orina residual. Todo ello induce a pensar que el mecanismo de acción es a nivel de receptores en la uretra prostática o en la propia próstata (19, 20).

Especificaciones

El extracto de sabal es un extracto lipídico del fruto de *Sabal serrulata* que contiene entre 85 y 95% de ácidos grasos (Euromed). El preparado a administrar contiene entre 160 y 320 mg de extracto de sabal, que corresponde a 1-2 g de bayas.

La dosis diaria más común en la práctica es de 320 mg del extracto de sabal.

Contraindicaciones e interacciones

No se han descrito contraindicaciones tras el uso prolongado del extracto de sabal. No se han descrito tampoco interacciones con los fármacos habitualmente prescritos.

Toxicidad

El extracto de sabal se tolera generalmente bien, con efectos colaterales de baja incidencia tras la ingesta del extracto estandarizado. En casos excepcionales, ha sido descrito algún tipo de malestar gástrico.

Estudios pre-clínicos de toxicidad evaluados en experimentación animal por los Laboratorios Madaus en colaboración con el Departamento de Farmacología de la Universidad de Salamanca (Facultad de Medicina) confirmaron el amplio rango de seguridad de la preparación: DL₅₀ superior a 4000 mg/Kg administrado por vía oral en experimentación tanto con ratones y ratas, como con perros. Estudios complementarios de la dosis máxima tolerada en dichos experimentos confirman las mismas hipótesis tras explorar la toxicidad relativa a mortalidad, signos clínicos, cambios en el peso corporal, consumo de comida, análisis hematológicos y bioquímicos y observaciones macroscópicas en las necropsias analizadas.

3. Revisión sistemática y metanálisis publicados

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada en inglés y español durante los últimos 15 años, con especial interés en la identificación de revisiones sistemáticas o metanálisis que hayan sido realizados y publicados en referencia al papel del extracto lipídico de de fruto de sabal en el tratamiento de la Hiperplasia Benigna de Próstata.

Conceptos relacionados con el metanálisis (21, 22)

Objetivo

El objetivo final de un metanálisis es dar una interpretación "consensuada" que sea capaz de resumir



en una conclusión global los resultados individuales (a veces contradictorios) de cada una de los trabajos realizados con la misma hipótesis de estudio.

Resumen de datos

En un metanálisis la unidad de información no es el individuo, sino el estudio; de ahí que se utilizará la media de los valores medios de cada uno de los estudios si el objetivo es cuantitativo (nº de episodios de nicturia), o el porcentaje de pacientes que presentan una determinada característica si el objetivo es cualitativo (porcentaje de pacientes que demuestran eficacia).

Evidentemente, debido a que existen diferentes características de los estudios que forman parte de un metanálisis (número de pacientes, criterios de exclusión, aleatorización de pacientes), existen distintos métodos de resumen (ponderación) de medias o porcentajes.

Una forma adicional de medir características cualitativas en estudios comparativos es la Odds ratio. Dicho parámetro refleja la "desproporción" que existe en la presentación de una determinada característica en un grupo de pacientes relacionado con el otro. Es un cociente que recibe valores que van desde el 0 hasta el infinito. Por eiemplo, si el objetivo fundamental del estudio fuera el porcentaje de pacientes con eficacia terapéutica de una terapia A frente a otra B, y el valor de la Odds ratio fuera igual a 1, se traduce que la proporción de eficacia en ambos grupos es idéntica; si el valor es superior a 1, traduce que existe un mayor porcentaje de eficacia con el tratamiento A; y si el valor es inferior a 1, traduce que existe un menor porcentaje de eficacia con el tratamiento A. Evidentemente, cuando dicho valor es mayor que 1 refleja el número de veces que es más eficaz el tratamiento A que el B.

Lo que ocurre es que igual que estimamos en la población cualquier medida en una muestra por medio del intervalo de confianza, existe también una forma de calcular el intervalo de confianza de las medidas resumidas que realicemos dentro de un metanálisis.

Si calculamos un intervalo de confianza para una media, el valor inferior del intervalo refleja el valor medio que se reflejará en la población en el peor de los casos, y el valor superior reflejará el valor medio de la población en el mejor de los casos (p.ei, con una seguridad del 95%). Si el intervalo de

confianza se calcula sobre un incremento, ambos extremos del intervalo de confianza deberán excluir al valor cero si se pretende extrapolar dicho incremento como estadísticamente significativo.

Del mismo modo, se podrá calcular el intervalo de confianza de la Odds ratio que para ser estadísticamente significativa deberá excluir en este caso al valor 1.

Resultados de la revisión

En la bibliografía seleccionada han aparecido un total de 2 metanálisis (23, 24), además de 1 revisión bibliográfica (25).

• Metanálisis de Wilt et al. (23)

El objetivo de este metanálisis ha sido la eficacia terapéutica y seguridad del extracto de sabal, en varones con sintomatología de hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Se incluyeron estudios de las siguientes características:

- Ensayos controlados con pacientes que presentaron sintomatología de HBP.
- Tratamientos con una preparación de sabal solo o en combinación con otro tipo de agentes fitoterápicos (Sabal serrulata, Serenoa serrulata, Permixon, PA09, Serendar, Talso, Curbicin, Prostagutt, Prostaselect, Prostagalen, Prostavigol, Strogen forte, SPRO 160/120).
- El grupo control consiste en la dispensación de un placebo o cualquier otra terapia farmacológica para el tratamiento de la HBP.
- La duración del tratamiento debió ser de al menos 30 días.

Para dicho metanálisis se realizaron búsquedas MEDLINE para los estudios comprendidos entre 1966 y 1997, cruzados con criterios Cochrane para búsquedas sensibles, habiéndose seleccionado los términos de búsqueda (MESH: MEdical Subjects Headings): Prostatic hyperplasia, phytos terols, plant extracts, sitosterols, Serenoa repens. or Sabal serrulata, y todos sus subapartados. Además, se utilizó una búsqueda en EMBASE (1974-Julio 1997), PHYTODOK (Munich, Alemania), y en la biblioteca COCHRANE además de específicamente en el grupo Cochrane de enfermedades prostáticas, el grupo de alteraciones urológicas malignas, y el grupo de medicina complementaria; todas ellas consultadas con una metodología similar a la expuesta.



Se consultaron además todas las listas de referencias de los artículos seleccionados, además de revisiones bibliográficas previas.

Como paso final, se consultó con investigadores y expertos relevantes, además de compañías farmacéuticas, con la finalidad de identificar publicaciones adicionales publicadas o no publicadas.

No quedó establecido ningún tipo de restricción idiomática.

Los datos acerca de características del estudio, información demográfica, criterios de selección, terapias utilizadas y sistema de randomización, acontecimientos adversos, variables de eficacia, resultados, y motivos de abandono prematuro, fueron extraídos de forma independiente por 2 revisores. Se consultó con los autores la ausencia de información; y los datos fueron extraídos por el revisor principal, siendo las discrepancias entre ambos revisores discutidas y resueltas en común.

El objetivo principal se centró en la eficacia de sabal frente a placebo o cualquier otro tratamiento control, respecto a la mejora de la sintomatología urológica (escalas o síntomas específicos del tracto urinario).

Los objetivos secundarios se centraron en los flujos urinarios máximo y medio, volumen de orina residual, tamaño prostático, y nicturia.

Se añadió en la evaluación, como medida de la calidad global de cada uno de los estudios, la escala desarrollada por Schulz et al. (26) que se basa en los métodos de asignación de tratamientos a los pacientes y asigna la puntuación mínima (1) a los de peor calidad, y la máxima (3) a los de meior calidad. Se establece dentro de la calidad 3 a todos los estudios en los que se ha realizado una asignación correctamente establecida de tratamientos (randomización centralizada, etiquetado de medicación, sellado de frascos, preparación de muestras por servicios de farmacia); dentro de calidad 1 a los que claramente no realizan una asignación metodológica de los mismos y el nivel 2 para los que realizan algún tipo de asignación pero que no sigue los criterios que permiten clasificarlo dentro de la categoría de calidad máxima.

Se recogió también el tipo de enmascaramiento de investigadores y pacientes (abierto/simple/doble ciego).

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para combinar los datos de las variables de estudio.

Para variables continuas se calculó la diferencia media e intervalo de confianza al 95% por medio del programa RevMan 3.0. Para las variables cualitativas, se calculó riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza. Se calculó la diferencia entre medias de tratamiento y error estándar correlacionado por medio del Método de Lau, Laird y Mosteller. Ya que los estudios no informaron el error estándar de la diferencia entre medias (S. repens y control), se realizaron distintos análisis para valores de correlación de 0,25; 0,50; y 0,75 como análisis de sensibilidad para parámetros desconocidos: para finalmente aceptar un coeficiente de correlación de 0,50 en el cálculo del error estándar para la media. Las comparaciones bivariantes se analizaron por medio del test α 2.

Se aplicó un análisis por intención de tratar modificado en la evaluación de pacientes con mejora en sintomatología urológica (pacientes con abandono prematuro o pérdidas de seguimiento se consideraron como empeoramiento de síntomas), con numerador el número de pacientes que completaron con mejoría de síntomas, y el total de pacientes incluidos en la evaluación basal como denominador de los porcentaies.

Metanálisis de Boyle et al. (24)

El objetivo ha sido el mismo que el metanálisis anterior, pero específicamente centrado en ensayos clínicos que incluyeron Permixon como tratamiento (extracto de sabal).

No se especifica el método de búsqueda o selección de artículos; pero los resultados obtenidos son los mismos que en Wilt et al. (23), con el añadido de dos estudios de carácter abierto con muestras mayores.

Nuevamente, no quedó establecido ningún tipo de restricción idiomática.

El objetivo principal se centró en la eficacia de sabal frente a placebo o cualquier otro tratamiento control, respecto a la mejora específicamente del flujo urinario máximo (Qmax) y de la nicturia; es decir, los objetivos secundarios del metanálisis anterior.

No se comenta nada acerca de medidas adicionales de la calidad global de los estudios, ni del enmascaramiento en la extracción / revisión de las fuentes.

Se utilizó también un modelo de efectos aleatorios para combinar los datos de las variables de



estudio, centrado para variables continuas y calculado como la diferencia media e intervalo de confianza al 95%.

Se aplicó un análisis de sensibilidad con el fin de identificar la posible influencia en los resultados de considerar los estudios de carácter abierto, y de considerar exclusivamente los estudios que proporcionaron datos originales, sin necesidad de realizar ningún tipo de estimación de parámetros ausentes, dado que se identificaron 3 estudios que no presentaban resultados de flujo máximo.

4. Experiencia total recopilada

Con ambos metanálisis se identificó un total de 24 publicaciones; 18 de las cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Las 6 exclusiones fueron: 2 por duración desconocida o inferior a 30 días, 3 por no examinar efectos enzimáticos o tisulares y la última por no indicar si se randomizó el experimento o no.

La comparación de sabal frente a placebo se pudo identificar en 10 estudios; el resto utilizaron distintas combinaciones con sabal y control (placebo / fármaco activo).

Se incluyeron un total de 2939 pacientes randomizados en los 18 ensayos: 1118 en ensayos de sabal en monoterapia o en combinación frente a placebo, y 1821 en ensayos de sabal en monoterapia o en combinación frente a fármaco activo.

La edad media de los pacientes fue de 65 años (rango entre 40 y 88 años), con una duración media en estudio de 9 semanas (rango entre 4 y 48 semanas), con 16 estudios realizados con método doble ciego (89%).

No se detectó heterogeneidad basal en las medidas de la escala IPSS, sintomatología urológica

(polaquiuria, nicturia, disuria, tenesmo, urgencia urinaria, malestar perineal), o volumen prostático.

Un total de 10 estudios resumieron puntuación total sintomatológica; 12 resumieron datos acerca de nicturia; y 13 flujo máximo urinario. La mayoría de los estudios no describían resultados que permitan una combinación metanalítica de resultados.

5. Eficacia

Síntomatología del tracto urinario

Las medidas que se han utilizado en los distintos estudios van desde un registro objetivo de la puntuación de la escala IPSS, hasta un registro detallado de sintomatología prostática específica.

La diferencia ponderada de medias respecto a las puntuaciones de sintomatología urinaria de sabal frente a placebo fue de -1.41 puntos (rango, 0-19) (28% de mejoría frente a placebo con un intervalo de confianza del 95% entre -2,52 y -0,30 calculado a partir de 1 estudio); y de 0,37 frente a finasterida en la escala IPSS (FIGURA 6) (rango, 0-35) (37% de mejoría absoluta respecto a basal para sabal frente a 50% de mejoría de finasterida respecto a basal).

La diferencia ponderada de medias en los estudios de una asociación sabal-ortiga frente a placebo fue de –3,50 en la escala IPSS (rango 0-35) (17% de mejoría frente a placebo, con un intervalo de confianza entre –6,75 y –0,25 calculado en 1 estudio).

Considerando la mejora cualitativa de síntomas, el riesgo relativo ponderado de mejoría en sintomatología urinaria según la opinión del paciente de sabal frente a placebo fue de 1,72 (IC95% 1,21; 2,44 calculado en 6 estudios). El mismo RR calculado según la opinión del investigador es de

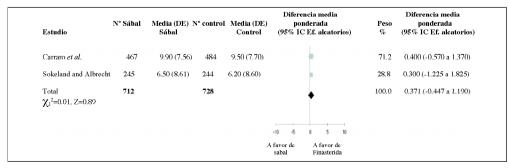


FIGURA 6. Diferencia ponderada de medias en la escala IPSS de sabal frente a finasterida [23].



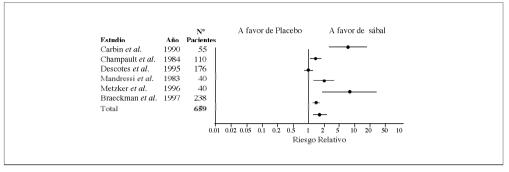


FIGURA 7. Riesgos relativos ponderados de mejoría en sintomatología urológica según la opinión del paciente en tratamientos con sabal frente a placebo ⁽²³⁾.

1,72 (IC95% 1,11; 2,65 calculado en 3 estudios) (FIGURA 7).

El 74% de los pacientes tratados con sabal (242/329, 6 estudios) reportaron mejoría en sintomatología urológica, comparados con el 51% de los tratados con placebo (168/330), demostrándose esta diferencia como estadísticamente significativa (p<0,001). Según la opinión del investigador, esta diferencia se mantiene en los 3 estudios que lo investigaron, con el 63% de mejoría con sabal (165/262) frente al 38% con placebo (101/262) (p<0,001).

Nicturia

Sabal redujo la nicturia un 25% en comparación con el placebo (FIGURA 8). La media de esta diferencia fue de -0,76 veces por noche frente a placebo (IC95% -1,21; -0,32 calculado con 10 estudios).

Respecto a la comparación con otros fármacos activos en la nicturia, la diferencia media frente a finasterida fue de -0.05 (IC95% -0.49 a 0.39) en un estudio); y -0.20 frente a *Pygeum africanum* (IC95% -1.69 a 1.29) en otro de los estudios.

Flujo urinario y tamaño prostático

La diferencia ponderada de medias respecto al flujo urinario máximo de sabal frente a placebo (FIGURA 7) fue de 1,93 ml/s (24% de mejoría frente a placebo con un intervalo de confianza al 95% entre 0,72 y 3,14, calculado a partir de 8 estudios); y de -0,74 ml/s frente a finasterida (intervalo de confianza al 95% entre -1,66 y 0,18 calculado a partir de 2 estudios).

En cuanto al flujo urinario medio, la diferencia ponderada de medias de sabal frente a placebo fue de 2,22 ml/s (28% de mejoría frente a placebo

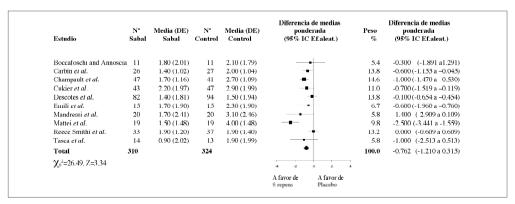


FIGURA 8. Diferencias en las medias ponderadas en cuanto a episodios de nicturia de pacientes tratados con sabal frente a placebo (23).



con un intervalo de confianza al 95% entre 1,17 y 3,27, calculado a partir de 4 estudios); y de –0,40 ml/s frente a finasterida (intervalo de confianza al 95% entre 0,15 y 0,95 calculado a partir de 1 estudio) (FIGURA 9).

La diferencia ponderada de medias respecto al volumen residual de sabal frente a placebo fue de -22,05 ml (43% de descenso absoluto frente a placebo con un intervalo de confianza al 95% entre -40,78 y -3,32, calculado a partir de 6 estudios); y de 5,70 ml frente a finasterida (intervalo de confianza al 95% entre -5,42 y 16,82, calculado a partir de 1 estudio).

Sabal no redujo el tamaño prostático. La diferencia ponderada de medias en tamaño prostático de sabal frente a placebo fue de -2,14 cc (intervalo de confianza al 95% entre -10,92 y 6,65 calculado a partir de 2 estudios); y de 4,08 cc frente a finasterida (intervalo de confianza al 95% entre 1.42 y 8.18 calculado a partir de 1 estudio).

6. Seguridad

Los acontecimientos adversos relacionados con sabal fueron generalmente leves y comparables a los del placebo, con un 9,1% de abandonos con sabal, 7,0% con placebo, y 11,2% con finasterida (p=0,02 entre sabal y placebo; y p=0,87 entre sabal y finasterida).

Se reportó disfunción eréctil en un 1,1% de pacientes del grupo sabal; 0,7% en placebo, y 4,9% en finasterida (p=0,58 entre sabal y placebo; y p<0,001 entre sabal y finasterida).

Se reportaron acontecimientos adversos de tipo

gastrointestinal en un 1,3% de pacientes tratados con sabal, 0,9% con placebo, y 1,5% con finasterida (no significativo en ninguna de las comparaciones: p>0,50).

7. Conclusiones

- Las principales conclusiones respecto a la eficacia y seguridad del uso de sabal en el tratamiento de la HBP que se extraen de los metanálisis son las siguientes: Descenso medio estadísticamente significativo de 3,50 puntos en la escala IPSS, lo que refleja un 17% de mejoría respecto a placebo.
- Descenso medio estadísticamente significativo de 1,41 puntos en la escala de sintomatología urinaria, lo que refleja un 28% de mejoría respecto a placebo.
- Mejoría cualitativa de los síntomas tanto según la opinión del paciente como según la opinión del investigador (RR de mejoría de 1,72 frente a placebo, en ambos casos).
- Diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que reportaron mejoría en la sintomatología urinaria entre los tratados con sabal (74%) y los tratados con placebo (51%) (p<0,001). Según la opinión del investigador se mantiene esta diferencia, pero con unos nuevos porcentajes: 63% con sabal frente a 38% con placebo (p<0,001).
- Sabal redujo la nicturia un 25% en comparación con el placebo. La media de esta diferencia fue de -0,76 veces por noche frente a placebo.
- Respecto a la comparación con otros fármacos activos en la nicturia, la diferencia media frente a

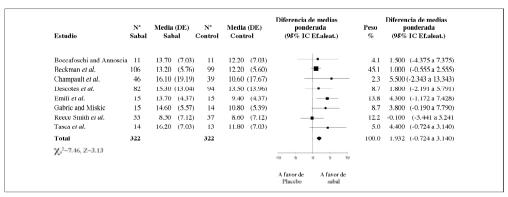


FIGURA 9. Diferencias en las medias ponderadas en cuanto a flujo urinario máximo de pacientes tratados con sabal frente a placebo ⁽²³⁾.



finasterida fue de -0.05 y de -0.20 frente a extracto de Pygeum africanum.

- No se ha detectado en cambio en el total de estudios analizados una conclusión de aumento estadísticamente significativo del flujo urinario máximo, descenso del volumen residual, ni de reducción del tamaño prostático.
- Los acontecimientos adversos relacionados con sabal fueron generalmente leves y comparables a los del placebo, con un 9,1% de abandonos con sabal, 7,0% con placebo, y 11,2% con finasterida.
- Se reportó disfunción eréctil en un 1,1% de pacientes del grupo sabal; 0,7% en placebo, y 4,9% en finasterida.
- Se reportaron acontecimientos adversos de tipo gastrointestinal en un 1,3% de pacientes con sabal, 0,9% con placebo, y 1,5% con finasterida (diferencias no significativas).

Direcciones de contacto

A. Anguera, L. Redondo
Dpto. Médico y de Investigación Clínica, Madaus S.A.
A. Mañes
Director de Investigación y Desarrollo, Euromed, S.A.
C/. Foc, 68-82 · 08038 Barcelona
madcera@ibm.net

Referencias bibliogràficas

- 1. McConell JD. Benign prostatic hyperplasia: treatment guide-lines and patient classification. Br J Urol 1995 Jul; 76 Suppl. 1: 29-46.
- 2. Cuellar DC, Kyprianou. Future concepts in the medical therapy of benign prostastic hyperplasia. Curr Opin Urol 2001; 11: 27-33.
- 3. Appell RA. Pathogenesis and medical management of benign prostatic hyperplasia. Semin Nephrol 1994 Nov; 14: 531.43
- 4. Andersen JT. α -1 blockers vs 5- α -reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia: a comparative review. Drug Aging 1995 May; 6: 388-96.
- 5. World Health Organization 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings. Monaco, 1996.
- 6. Roberts RG. BHP: new guidelines based on symptoms and patient preference. The Agency for Health Care Policy and Research. Geriatrics 1994; 49: 24-31.
- 7. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: choosing the best therapy for each patient. J Clin Outcome Manage 1996; 3: 43-50.
- 8. Eri LM, Tveter JK. Treatment of benign prostatic hyperplasia: a pharmacoeconomic perspective. Drugs Aging 1997; 10 (2): 107-18.

- 9. Cameron-Strange A. Benign prostatic hypertrophy. Curr Ther 1996; 37: 45-51.
- 10. Prostatic Hyperplasia Guideline Panel. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment: quick reference for clinicians. J Pharm Care Pain Symptom Control 1995; 3(1): 57-74
- 11. Gerber GS. Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. J Urol 2000; 163 (5): 1408-12
- 12. Clifford GM, Farmer RD. Medical theraphy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. Eur Urol 2000; 38 (1): 2-19.
- Cauffield JS, Gums JG, Whit CJ. Alpha blockers: a reassessment of their role in theraphy. Am Fam Physician 1996;
 54: 263-70
- 14. Peters DH, Sorkin EM. Finasteride: a review of its potential in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drugs 1993; 46: 177-208.
- 15. Stoner E. 5 alfa reductase inhibitors/finasteride. Prostate 1996 Suppl. 6: 82-7.
- 16. Commission E of the Federal Public Health Department: Monograph: sabal fructus (Sägepalmenfrüchte), Bundesanzeiger. Nr 43 vom 2.3.1989, corrected 1990 and 1991.
- 17. Niederprüm HJ, Schweikert HU, Zänker KS. Testosterone 5α reductase inhibition by free fatty acids from Sabal serrulata fruits. Phytomedicine I 1994; 127-133.
- 18. Harnischfeger G, Stolze H. Serenoa repens Die Sägepalme. Z. Phytotherapy 1989; (10): 71-76
- 19. Martínez Agulló E, Gallego J, Jiménez Cruz F. Tratamiento médico del síndrome de prostatismo. Estudio comparativo. Arch Esp Urol 1987; 40 (4): 247-253.
- 20. VI Congreso Internacional de la Sociedad Española de Quimioterapéutica. Granada Septiembre 1989.
- 21. Fleiss JL. The statistical basis of metanalysis. Stat Methods Med Res 1993; 2: 121-145.
- 22. Carrasco JL, Hernán MA, Hortelano CM. Metanálsis. En: Carrasco JL, Hernán MA, Hortelano CM. El método estadístico en la investigación médica 6ª ed. Madrid: Editorial Ciencia 3, 1996.
- 23. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, McDonald R, Lau J, Mulrow C.. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. JAMA 1998; 280 (18): 1604 9 [published erratum appears in JAMA 1999 Feb 10; 281 (6): 515.
- 24. Boyle P. Robertson C. Lowe F. Roehrborn C. Metanalysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 2000; 55(4): 533-539.
- 25. McPartland JM. Pruitt PL. Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study. Journal of the American Osteopathic Association. 100(2):89-96, 2000.
- 26. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995: 273: 408-412.