

Colección

Novedades en Urología

Eficacia y Seguridad de la Silodosina en Dos
Esquemas de Administración en Pacientes
con Hipertrofia Prostática Benigna

Pág 1

El Papel de la Silodosina en la Retención
Urinaria Aguda

Pág 4

Silodosina para los Síntomas del Tracto
Urinario Inferior en Pacientes con Hiperplasia
Prostática Benigna

Pág 6

Eficacia y Seguridad de la Silodosina en Dos Esquemas de Administración en Pacientes con Hipertrofia Prostática Benigna

En pacientes con hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto urinario inferior, la administración de silodosina una vez por día en dosis de 8 mg se asocia con el mismo perfil de eficacia y seguridad que el tratamiento con 4 mg, dos veces por día.

Fuente: Urology 83(4):875-881, Abr 2014

Autores: Choo M, Song M, Paick J y colaboradores

Institución: Asan Medical Center; Seoul National University College of Medicine, Seúl, Corea del Sur

Título original: Safety and Efficacy of 8-mg Once-Daily Vs 4-mg Twice-Daily Silodosin in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia

(SILVER Study): A 12-Week, Double Blind, Randomized, Parallel, Multicenter Study

Traducción textual: Seguridad y Eficacia de la Silodosina, 8 mg una Vez por Día respecto de 4 mg Dos Veces por Día, en Pacientes con Síntomas del Tracto Urinario Inferior Sugestivos de Hiperplasia Prostática Benigna (Estudio SILVER): Ensayo de 12 Semanas, a Doble Ciego

Introducción

La prevalencia de hiperplasia prostática benigna (HPB), una de las enfermedades más comunes en los hombres, aumenta en relación con la edad. Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), asociados con la HPB, afectan considerablemente la calidad de vida; los bloqueantes alfa-1 adrenérgicos no selectivos se consideran la opción terapéutica de primera línea, ya que incrementan el índice de flujo urinario y mejoran los STUI. Sin embargo, estos fármacos también inducen efectos adversos, por ejemplo hipotensión arterial postural, mareos y cefaleas, como consecuencia de la vasodilatación arterial periférica.

En cambio, los fármacos altamente selectivos por los receptores adrenérgicos alfa_{1A}, por ejemplo la silodosina, al actuar específicamente sobre la próstata se asociarían con la misma eficacia, pero con menos efectos adversos cardiovasculares y sobre la presión arterial. Diversos estudios en fases II y III, realizados en los Estados Unidos, confirmaron la eficacia de la silodosina en dosis de 8 mg por día. En cambio, en los países asiáticos se usa el esquema que consiste en la administración de 4 mg dos veces por día.

El uso de una única toma diaria, sin embargo, mejora la adhesión al tratamiento; los trabajos realizados con voluntarios sanos indican que el tratamiento con silodosina una vez por día se asocia con perfiles aceptables de eficacia y seguridad. De hecho se ha comprobado que luego de la administración del fármaco durante siete días, la vida media de eliminación es de alrededor de 13 horas. En función de estos resultados, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos y la *European Medicines Agency* han aprobado la terapia con silodosina una vez por día. Incluso en este escenario, ambos esquemas de tratamiento nunca fueron comparados en forma directa.

El objetivo del estudio SILVER fue determinar si el tratamiento con silodosina una vez por día es igual de eficaz y

seguro que la administración del fármaco, dos veces por día, en pacientes de Corea del Sur con HPB y STUI.

Pacientes y métodos

El estudio tuvo un diseño aleatorizado, prospectivo, a doble ciego y de grupos paralelos; se llevó a cabo en 14 hospitales de Corea. Fueron reclutados hombres de 50 años o más con STUI atribuibles a HPB; fue requisito que los participantes presentaran un puntaje de 8 o mayor en el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), un puntaje en el cuestionario de calidad de vida de 3 o más alto, volumen prostático valorado con ecografía transrectal de 20 ml o más y un índice de flujo urinario máximo ($Q_{m\acute{a}x}$) de menos de 15 ml/s. En cambio, se excluyeron los pacientes con volumen residual posmiccional de 200 ml o más, antecedentes de radioterapia pelviana y niveles de antígeno prostático específico superiores a los 10 ng/ml, entre otros factores de exclusión.

El criterio principal de valoración fue la modificación en el IPSS total a las 12 semanas de tratamiento, respecto de los valores basales; los porcentajes de enfermos con mejorías $\geq 25\%$ o ≥ 4 puntos en el IPSS total o con aumento $\geq 30\%$ en el $Q_{m\acute{a}x}$ y los cambios en las subescalas del IPSS (de llenado y de vaciado vesical), en la escala de calidad de vida, en el $Q_{m\acute{a}x}$, en el cuestionario *International Continence Society* (ICS), en el *Patient's Goal Achievement Score* y en la *Treatment Satisfaction Question* a las 12 semanas fueron los criterios secundarios de valoración.

Luego de los 14 días del periodo de rastreo, los enfermos fueron asignados al tratamiento con silodosina una vez por día o dos veces por día (S-1 y S-2, respectivamente) durante 12 semanas. Los pacientes del grupo S-1 recibieron dos comprimidos de 4 mg cada uno luego del desayuno y un comprimido de placebo, después de la cena, mientras que los sujetos asignados al grupo S-2 recibieron un comprimido de 4 mg de silodosina y uno de placebo después del desayuno y 1 comprimido de 4 mg, luego de la cena. Los puntajes del IPSS y la calidad de vida

se determinaron al inicio y a las 4 y 12 semanas. A las 12 semanas los pacientes completaron el *Patient's Goal Achievement Score*, mediante escalas visuales analógicas de un punto (sin el objetivo esperado) hasta 10 puntos (éxito absoluto), y la *Treatment Satisfaction Question*, con cinco respuestas posibles (muy satisfechos hasta nada satisfechos). Se tuvieron en cuenta los efectos adversos (EA) y los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA-T).

El análisis de eficacia se realizó en la población con intención de tratar (PIT), es decir en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación, y en la población por protocolo (PP), o sea en todos los enfermos que completaron correctamente el protocolo y que refirieron índices de adhesión al tratamiento del 70% o más altos. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado, de Fisher, de Wilcoxon y de la *t*, según el caso.

Resultados

Entre 2010 y 2011 fueron reclutados 424 pacientes, asignados al grupo S-1 ($n = 215$) o al S-2 ($n = 209$). Un porcentaje similar de enfermos interrumpió el protocolo en forma prematura (15.35% y 15.31%, respectivamente); en el mismo orden, el 2.33% y el 1.91% de los pacientes abandonaron la terapia por efectos adversos.

Los enfermos de los grupos de S-1 y S-2 tenían 63.84 y 63.97 años en promedio, respectivamente ($p = 0.852$); los puntajes promedio del IPSS total fueron, en el mismo orden, de 18.61 ± 6.60 y 19.44 ± 6.06 puntos ($p = 0.187$), en tanto que el volumen prostático fue de 34.55 ± 13.98 y 34.11 ± 12.02 ml, respectivamente ($p = 0.732$). Las características basales fueron semejantes en los participantes de los dos grupos; sin embargo, los enfermos asignados a S-1 tuvieron un puntaje significativamente más bajo en la subescala de llenado vesical del IPSS, en comparación con los pacientes del grupo S-2 (6.85 ± 3.35 , en comparación con 7.50 ± 2.95 puntos, respectivamente; $p = 0.041$).

En la PIT, luego de 12 semanas de terapia, los enfermos asignados a ambos grupos presentaron cambios similares en la media de los cuadrados mínimos del IPSS total; dicho puntaje mejoró sustancialmente en los dos grupos de enfermos (-6.70 y -6.94 en los pacientes de los grupos S-1 y S-2, en ese orden). El tratamiento una vez por día no fue inferior a la terapia administrada dos veces por día, en términos de los cambios del IPSS total, en la PIT (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.88 a 1.36).

Los porcentajes de pacientes con mejoría del IPSS $\geq 25\%$ o ≥ 4 puntos y la proporción de enfermos con mejoría del $Q_{\text{máx}} \geq 30\%$ fueron similares en los dos grupos. Las modificaciones en las subescalas de llenado y vaciado vesical del IPSS, en la calidad de vida y en el $Q_{\text{máx}}$ fueron similares en todos los participantes.

Los enfermos asignados al tratamiento con S-1 presentaron una disminución significativa del volumen residual posmiccional, respecto de los valores basales (-10.41 ; $p < 0.001$), un efecto que no se comprobó en los pacientes del grupo S-2 (-1.33 ; $p = 0.737$); no obstante, las diferencias entre los grupos no fueron significativas ($p = 0.064$).

Los cambios en el cuestionario ICS para hombres fueron de -6.84 ± 6.87 y -6.43 ± 7.42 en los enfermos de los grupos S-1 y S-2, respectivamente, sin diferencias importantes entre ellos ($p = 0.560$).

Los puntajes del *Patient's Goal Achievement Scores* en los grupos S-1 y S-2 fueron de 5.12 ± 2.61 y 5.12 ± 2.50 , respectivamente, sin diferencias importantes entre los grupos ($p = 0.992$). El 59% y el 61% de los pacientes de los grupos S-1 y S-2, en ese orden, refirieron estar encantados" o "en general satisfechos" según la *Treatment Satisfaction Question* ($p = 0.127$).

El análisis de seguridad se llevó a cabo en 420 pacientes (212 sujetos tratados con S-1 y 208 enfermos asignados a S-2). En total, 185 enfermos (44.05%) presentaron al menos un EA; los porcentajes fueron similares en ambos grupos: 42.45% en el grupo S-1 y 45.67% en el grupo S-2 ($p = 0.506$). Se registraron EA-T en 145 sujetos (34.52%): 69 pacientes del grupo S-1 (32.55%) y 76 enfermos del grupo S-2 (36.54%; $p = 0.390$).

La eyaculación retrógrada fue el EA-T más frecuente, referido por el 15.09% de los enfermos asignados a S-1 y el 22.12% de los pacientes del grupo S-2.

Se registraron cinco EA graves, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. No se produjeron cambios relevantes en los parámetros de laboratorio, la presión arterial sistólica y diastólica o la frecuencia cardíaca. Un enfermo asignado al grupo S-2 presentó hipotensión arterial ortostática, leve y transitoria. Sin embargo, en ningún paciente se registraron cambios en la presión arterial sistólica superiores a 20 mm Hg, en los tres minutos posteriores a la incorporación.

Discusión

El principal objetivo del estudio SILVER fue comparar la eficacia de la silodosina, en dosis de 8 mg por día en una toma o de 4 mg dos veces por día durante 12 semanas, en pacientes de Corea del Sur con HPB y STUI. Los hallazgos confirman que el esquema de tratamiento que consiste en la administración de una única dosis por día no es inferior a aquel que consiste en dos tomas diarias, en términos de eficacia y tolerabilidad.

Los autores recuerdan que el tratamiento farmacológico representa el primer paso en el abordaje de los enfermos con HPB sintomática. El tejido prostático se caracteriza por la fuerte expresión de receptores adrenérgicos α_{1A} , a diferencia de los vasos sanguíneos que expresan receptores adrenérgicos α_{1B} . Los fármacos con efectos antagonistas sobre estos últimos se asocian con efectos adversos atribuibles a la vasodilatación arterial periférica, un fenómeno que no se produce con los agentes altamente selectivos para los receptores α_{1A} , por ejemplo la silodosina. De hecho, diversos estudios confirmaron la selectividad de la silodosina sobre el tejido prostático y uretral, respecto de los tejidos vasculares, en comparación con los alfa bloqueantes disponibles en la actualidad.

En 2006, la silodosina se aprobó en Japón para el tratamiento de la HPB, en dosis de 4 mg dos veces por día; la aprobación se basó en los resultados de un estudio en fase I en el cual el tratamiento con 8 mg una vez por día

se asoció con mayor frecuencia de EA. En 2008 y 2010 se aprobó en los Estados Unidos y Europa, respectivamente, el tratamiento con 8 mg una vez por día, a partir de numerosos trabajos que confirmaron la eficacia y seguridad de este esquema de terapia. Cabe destacar que las características farmacocinéticas de la silodosina permiten la administración en una única toma diaria: la vida media ha sido de 13.3 ± 8.07 horas.

Hasta la fecha, todos los trabajos realizados en hombres de Asia evaluaron el tratamiento con dos dosis por día. El presente estudio es el primero en confirmar la eficacia y seguridad de la silodosina, en una única toma diaria en pacientes asiáticos, tal como se ha referido en enfermos de Occidente.

En un trabajo previo en el que se incluyeron personas con 8 puntos o más en el IPSS, asignados al tratamiento con tamsulosina, 0.2 mg una vez por día, silodosina dos veces por día o placebo, los sujetos que recibieron silo-

dosina presentaron un mayor descenso del puntaje total del IPSS, respecto del grupo placebo. Al igual que en el presente ensayo, los trastornos de la eyaculación fueron los EA referidos con mayor frecuencia.

En este estudio no se observaron diferencias importantes entre los grupos en la calidad de vida y el $Q_{\text{máx}}$, parámetros que mejoraron en los pacientes de los dos grupos. El tratamiento se asoció con mejoría en ambas subescalas del IPSS. Los hallazgos permitieron confirmar la falta de inferioridad de la silodosina, una vez por día, respecto del tratamiento con la misma dosis, pero en dos tomas diarias.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio indican que la administración una vez por día de 8 mg de silodosina se asocia con el mismo perfil de eficacia y seguridad que el tratamiento con 4 mg, dos veces por día.

El Papel de la Silodosina en la Retención Urinaria Aguda

En los pacientes con retención urinaria aguda, el tratamiento con silodosina durante tres días incrementa considerablemente, respecto del placebo, la probabilidad de éxito de la prueba sin sonda.

Fuente: Urology 82(1):171-175, Jul 2013

Autores: Kumar S, Prasad Tiwari D, Ganesamoni R, Singh S

Institución: Muljibhai Patel Urology Hospital, Gujarat, India

Título: Prospective Randomized Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Silodosin in the Management of Acute Urinary Retention

Traducción textual: Estudio Prospectivo, Aleatorizado y Controlado con Placebo para Valorar la Seguridad y Eficacia de la Silodosina en el Tratamiento de la Retención Urinaria Aguda

Introducción

Se estima que la retención urinaria aguda (RUA) tiene lugar en alrededor del 10% de los sujetos de edad avanzada y hasta en un 33% de los pacientes de casi 90 años. La RUA se caracteriza por la imposibilidad súbita y dolorosa de orinar. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar de la RUA consistía en la resección prostática transuretral (RPTU), un procedimiento que en los pacientes ancianos se asocia con un riesgo elevado de complicaciones intraoperatorias y posquirúrgicas.

La causa más importante de la RUA es la hiperplasia prostática benigna (HPB); en la actualidad, la prueba sin sonda (PSS) representa el abordaje de elección. Entre el 23% y el 40% de los enfermos recuperan la micción cuando el catéter vesical se retira luego de tres días (PSS).

En la mayoría de los estudios se analizó la eficacia de los alfa bloqueantes; sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, estos agentes pueden asociarse con múltiples efectos adversos. La silodosina, en cambio, es un alfa bloqueante sumamente selectivo, más seguro y con menos efectos adversos cardiovasculares. La silodosina ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de los trastornos urinarios asociados con la HPB; aunque el fármaco fue ampliamente investigado en sujetos de edad avanzada, su eficacia en el contexto de la PSS no ha sido determinada.

En el presente estudio aleatorizado y controlado se analizó la eficacia y seguridad de la silodosina, en dosis de 8 mg una vez por día, en enfermos con un primer episodio de RUA, atribuible a HPB, sometidos a PSS. Los factores vinculados con la falta de éxito de la PSS y los efectos del tratamiento sobre el flujo urinario y el *International Prostate Symptom Score* (IPSS) fueron criterios secundarios de valoración.

Pacientes y métodos

La investigación se llevó a cabo en un centro de atención especializada del norte de la India, entre 2011 y 2012. Fueron incorporados al estudio 60 hombres de más de 50 años con un primer episodio de RUA y volumen de retención de orina de 400 a 1 000 ml, luego de la cateterización uretral. Se excluyeron los enfermos que requirieron cateterismo suprapúbico y los pacientes con retención urinaria posquirúrgica, entre otros criterios de exclusión.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en el mes previo a la RUA, los antecedentes de constipación en las dos semanas anteriores, la fecha del cateterismo, los hallazgos del examen digital rectal y los niveles séricos de creatinina y de antígeno prostático específico (APE).

Antes de la PSS, los enfermos fueron sometidos a ecografía abdominal con la finalidad de detectar hidronefrosis e hidrouréter y de determinar el tamaño de la próstata, el agrandamiento del lóbulo medio y el volumen de retención urinaria.

Los participantes fueron asignados a dos grupos de terapia de 30 enfermos cada uno. Los pacientes recibieron un comprimido de silodosina o placebo durante tres días; al tercer día se realizó la PSS al menos dos horas después de la ingesta del último comprimido. En los enfermos que lograron orinar sin dificultades se efectuó estudio miccional con la finalidad de determinar el volumen residual posmiccional; cuando éste fue inferior a los 150 ml (y luego de la micción de más de 100 ml), el tratamiento se consideró exitoso. Ante la reaparición de dolor y dificultades para orinar y cuando el volumen residual fue superior a los 150 ml se consideró que el tratamiento había fracasado; en este caso se efectuó una nueva cateterización vesical.

En un estudio previo en pacientes con RUA, alrededor del 30% de los enfermos recuperaron la capacidad miccional sin ningún tratamiento, luego de la PSS; estos datos se utilizaron para calcular el tamaño de la muestra necesario para confirmar la eficacia de la silodosina, respecto del placebo.

En todos los enfermos con PSS exitosa se inició, al cuarto día e independientemente del tratamiento asignado en forma inicial, la terapia con silodosina, con controles clínicos y urológicos cada dos semanas. A los pacientes con fracaso de la PSS se les ofreció la opción de cirugía (RPTU) u otras opciones menos invasivas para el tratamiento de la HPB. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*, de Fisher, de *chi* al cuadrado o de la *U* de Mann-Whitney según el caso.

Resultados

Todos los participantes completaron el estudio; en el período de dos semanas posteriores a la PSS exitosa, ningún enfermo volvió a presentar RUA. No se observaron

diferencias entre los enfermos asignados a silodosina o placebo en términos de la edad, la duración de los STUI (5.7 y 6.3 meses, respectivamente; $p = 0.476$), la duración de la retención urinaria (28.1 ± 22.9 horas, respecto de 14.7 ± 4.7 horas; $p = 0.55$) y el volumen retenido de orina (758 ± 154 ml, en comparación con 782 ± 163 ml; $p = 0.55$). Los antecedentes de hematuria, consumo de alcohol, constipación, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria y tratamiento con agentes antihipertensivos y anticoagulantes fueron similares en los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias relevantes entre los grupos en el examen rectal, el puntaje del IPSS previo a la RUA, la creatininemia, los niveles del APE, el tamaño de la próstata y el tamaño del lóbulo medio prostático.

El índice de éxito de la PSS en el grupo asignado a silodosina fue de 76.7% ($n = 23$), en comparación con 36.7% ($n = 11$) entre los enfermos que recibieron placebo. Los índices de fracaso fueron del 23.3% y del 63.3%, respectivamente ($p = 0.002$). Respecto del grupo placebo, en los enfermos que recibieron silodosina, la probabilidad de recuperación de la micción espontánea, luego de la PSS, fue de 2.35 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.26 a 4.38).

Independientemente de la asignación a silodosina o placebo, la edad fue significativamente inferior en los pacientes en los que se alcanzó el éxito terapéutico (61.9 años, en comparación con 69.1 años; $p = 0.001$). Asimismo, el tamaño promedio de la próstata fue considerablemente menor en los pacientes del primer grupo (40.1 ml y 47.5 ml, respectivamente; $p = 0.001$); además, el volumen de orina obtenido, al momento del primer cateterismo, fue inferior en los enfermos que respondieron al tratamiento (728 ml, respecto de 820 ml; $p = 0.023$). El puntaje del IPSS fue considerablemente más bajo en los enfermos en los que se obtuvo respuesta terapéutica (25.5, en comparación con 26.4 puntos en los pacientes que no respondieron favorablemente; $p = 0.031$). Si bien los niveles del APE y la incidencia de hipertrofia del lóbulo medio fueron más bajos en los pacientes con éxito terapéutico, las diferencias no fueron significativas.

En los modelos multivariados, el tratamiento con silodosina se asoció con menos riesgo de fracaso terapéutico (OR = 0.13; IC 95%: 0.02 a 0.59; $p = 0.008$). Por el contrario, el riesgo de fracaso fue mayor los enfermos con volumen de retención urinaria > 800 ml (4.6; IC 95%: 1.08 a 20.2; $p = 0.038$) y en los pacientes con puntaje del IPSS por encima de 25 (4.6; IC 95%: 1.05 a 18.8; $p = 0.042$). La edad mayor de 65 años y el tamaño de la próstata de más de 45 ml incrementaron aunque en forma no significativa, la probabilidad de fracaso terapéutico.

Al momento de la PSS se compararon los parámetros urodinámicos de los 23 enfermos asignados a silodosina y de los 11 sujetos que recibieron placebo, respectivamente; el índice máximo de flujo, el índice medio de flujo, el volumen miccional y el puntaje en el IPSS fueron significativamente más altos en los enfermos que recibieron si-

lodosina ($p \leq 0.02$). El volumen residual posmiccional fue sustancialmente inferior en estos enfermos ($p = 0.001$).

La silodosina se administró exitosamente en todos los enfermos, independientemente del tratamiento inicial asignado; a las dos semanas de comenzada la terapia, el índice máximo de flujo, el índice promedio de flujo y el volumen miccional fueron considerablemente más altos, en tanto que el volumen residual posmiccional y el puntaje del IPSS fueron significativamente más bajos, respecto de los valores registrados al momento de la PSS, en los dos grupos. A las dos semanas de la PSS, el índice máximo de flujo en el grupo de silodosina fue aún más elevado (14.8 respecto de 10.5; $p = 0.016$). En ese momento, los restantes parámetros valorados fueron semejantes en ambos grupos.

Discusión

El presente trabajo indica que el tratamiento con silodosina durante tres días duplica las posibilidades de éxito de la PSS, en comparación con la administración de placebo.

La silodosina es un nuevo bloqueante de los receptores adrenérgicos alfa_{1A}, los cuales predominan en el tracto de salida de la vejiga de los hombres; este fenómeno explica la ausencia de efectos adversos relacionados con la regulación de la presión arterial. Dos estudios *in vivo* confirmaron la mayor selectividad urológica de la silodosina, en comparación con la tamsulosina y la prazosina.

En este estudio, la terapia con silodosina durante tres días después del cateterismo vesical por RUA duplicó las posibilidades de recuperación de la micción espontánea, respecto de la administración de placebo. Los índices de éxito de la PSS fueron más favorables que los referidos con anterioridad con alfuzosina. La edad avanzada se asoció con menos probabilidades de éxito en el grupo placebo, pero no en el grupo asignado a silodosina; estos hallazgos confirman que la silodosina es eficaz, independientemente de la edad de los enfermos.

En un estudio previo, el volumen de orina recogido al momento del primer cateterismo influyó sobre las posibilidades de éxito; en el presente trabajo se excluyeron los enfermos con volumen de orina superior al litro, debido a que en estos pacientes la probabilidad de retención urinaria crónica es muy alta. De hecho, en los modelos multivariados, el volumen superior a los 800 ml predijo el fracaso de la PSS.

El tratamiento se toleró bien en los dos grupos; la seguridad, sin embargo, deberá confirmarse en estudios futuros con esquemas terapéuticos de mayor duración.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio confirman que la silodosina es eficaz y segura para el tratamiento de la RUA. El fármaco incrementa considerablemente la probabilidad de éxito de la PSS. La retención de más de 800 ml de orina y el puntaje mayor de 25 en el IPSS antes de la RUA fueron factores predictivos de fracaso de la PSS, en los enfermos con RUA atribuible a HPB.

Silodosina para los Síntomas del Tracto Urinario Inferior en Pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna

La silodosina es eficaz en el tratamiento inicial de pacientes con síntomas del tracto urinario inferior, con buen perfil de seguridad cardiovascular, por lo que se puede considerar una alternativa adecuada en pacientes con estos síntomas debidos a hiperplasia prostática benigna que sufran comorbilidades cardiovasculares. Parece ser especialmente útil en individuos con nocturia, los que presentan este síntoma asociado con vaciado incompleto y alta frecuencia miccional y los tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Fuente: International Journal of Clinical Practice 67(6): 544-551, Jun 2013

Autores: Capitanio U, Salonia A, Briganti A, Montorsi F

Institución: Università-Vita Salute San Raffaele, Milán, Italia

Título original: Silodosin in the Management of Lower Urinary

Tract Symptoms as a Result of Benign Prostatic Hyperplasia: Who are the Best Candidates

Traducción textual: Silodosina para el Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior por Hiperplasia Prostática Benigna. ¿Quiénes son los Mejores Candidatos?

Introducción y métodos

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) secundarios a hiperplasia prostática benigna (HPB) representan la cuarta enfermedad más frecuentemente diagnosticada en hombres mayores de 50 años, después de la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2. La incidencia de HPB es mayor del 80% entre los hombres mayores de 70 años, y el 70% de los de más de 80 años presentan STUI.

Pese a que los STUI secundarios a HPB no suelen poner en riesgo la vida del paciente, el impacto sobre la calidad de vida puede ser considerable. Una guía europea de urología y otra estadounidense consideran que los fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa-1 son la primera línea de tratamiento en pacientes con STUI por HPB. En este contexto, la silodosina es cada vez más popular debido a su selectividad sobre el aparato urinario, sus escasos efectos sobre el sistema cardiovascular y su bajo potencial de interacción con otros fármacos.

Dado que los efectos clínicos de los diversos bloqueantes alfa-1 disponibles en el mercado son similares, las normativas oficiales no suelen realizar recomendaciones específicas sobre la elección del agente según las características del paciente, y desde el punto de vista económico es necesario un estudio sistemático de los costos del uso de cada medicación en particular. El objetivo de la presente revisión fue informar los resultados clínicos y de investigación básica que apoyan el uso de silodosina en diferentes escenarios de la práctica diaria.

Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas de artículos que evaluaran el papel de la silodosina en el abordaje de los STUI secundarios a HPB, y que hubieran sido publicados en inglés entre 2000 y 2012.

Silodosina

La silodosina es un bloqueante altamente selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1, que median la acción de las catecolaminas endógenas adrenalina y noradrenalina y están involucrados en la regulación de muchos pro-

cesos fisiológicos, como la contracción del músculo liso, el cronotropismo cardíaco y el metabolismo hepático de la glucosa. Estos receptores tienen efecto además sobre el músculo liso normal e hiperplásico de la próstata y la uretra, y su bloqueo reduce la resistencia al flujo y mejora el vaciado vesical. En tejido estromal normal y de HPB se detectaron tres subtipos de receptores alfa-1; el subtipo 1A es el predominante (representa del 65% al 75% de la población de receptores de este tipo), y la selectividad de la silodosina sobre éste es 56 veces mayor que sobre el receptor alfa_{1D} y 583 veces mayor que sobre el alfa_{1B}. Esta baja selectividad sobre los receptores alfa_{1B}, involucrados fundamentalmente en la regulación de la presión arterial, es la causa de que la silodosina tenga poco efecto sobre el sistema cardiovascular.

Efecto clínico de la selectividad sobre el urotelio

En un estudio se demostró que en 60 pacientes, tratados por cuatro semanas por STUI debidos a HPB, la presión media del detrusor se reducía de 72.5 a 51.4 cm de agua durante el momento de flujo máximo. El índice de obstrucción del tracto de salida de la vejiga se redujo significativamente, de 60.6 a 33.8 y el grado de obstrucción mejoró (en 98.3% de los pacientes), así como los puntajes totales de síntomas y de calidad de vida, las tasas de flujo máximo y el volumen residual posmiccional de orina en la uroflujometría libre.

El tratamiento crónico con silodosina mejora significativamente la hiperactividad (debida a hipertensión) del detrusor, y aumenta el flujo sanguíneo en la vejiga. En una investigación se detectó que este fármaco mejora los parámetros urodinámicos luego de tres meses de tratamiento, y reduce en forma significativa la frecuencia miccional, sin efecto sobre la presión de contracción de la vejiga o el volumen residual.

Varios estudios prospectivos y aleatorizados demostraron que en dosis de 8 mg la silodosina es significativamente más eficaz que el placebo y al menos tan eficaz como la tamsulosina para mejorar el puntaje total en la

escala *International Prostate Symptom Score* (IPSS) y los puntajes secundarios de retención y vaciamiento.

Una de estas investigaciones fue realizada en Europa, y se incluyeron 1 228 hombres mayores de 50 años, con puntaje de IPSS > 13 y flujo urinario máximo de 4 a 15 ml/s; de un total de 955 individuos, 381 recibieron silodosina; 384 sujetos, 0.4 mg de tamsulosina, y 190 pacientes, placebo, una vez por día durante 12 semanas. Se detectó superioridad de la silodosina y la tamsulosina por sobre el placebo, y al finalizar el estudio, 66.8% y 65.4% de los individuos que recibieron los fármacos, respectivamente, habían respondido al tratamiento, en comparación con 50.8% en el grupo placebo ($p < 0.001$ para ambos principios activos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos). En dos estudios estadounidenses que evaluaron pacientes de características similares se observó que luego de tres a cuatro días de tratamiento había diferencias estadísticamente significativas en los puntajes totales de IPSS en quienes recibían silodosina, en comparación con placebo (diferencia de -1.9, $p = 0.0001$), y en los puntajes secundarios de irritación (-0.5, $p = 0.0002$) y obstrucción (-1.4, $p = 0.0001$). La media de la variación con respecto a los valores iniciales del puntaje total de IPSS fue de -4.2 y -2.3 en quienes recibieron el fármaco o placebo, respectivamente, y la variación del pico del flujo urinario fue significativamente mayor en el primer grupo (+2.8 ml/s contra +1.5 ml/s, $p = 0.0001$). En otro estudio, realizado en Japón, 457 pacientes (con puntaje de IPSS > 8, puntaje de calidad de vida > 3, flujo urinario máximo < 15 ml/s, volumen prostático > 20 ml y volumen residual posmiccional < 100 ml) recibieron 4 mg de silodosina dos veces por día, 0.2 mg de tamsulosina una vez por día o bien placebo. Se observó que la variación del puntaje en el IPSS era de -8.3, -6.8 y -5.3, respectivamente, y la del puntaje de calidad de vida, -1.7, -1.4 y -1.1. En una investigación taiwanesa que incluyó 170 hombres de más de 40 años con puntaje de IPSS > 13 y características similares al estudio japonés la diferencia entre quienes recibieron silodosina y los tratados con tamsulosina en este puntaje fue de -0.60 (intervalo de confianza [IC] del 95%: -2.15 a 0.95), por lo que se interpretó como que no había inferioridad del primer fármaco con respecto al segundo, con variación media en el flujo urinario máximo y puntajes de calidad de vida similares al finalizar el estudio.

Efectos adversos de la silodosina

En varios ensayos clínicos se observó seguridad cardiovascular de la silodosina, con tasas de efectos adversos similares a las de placebo. En el estudio europeo no se detectaron alteraciones clínicamente importantes en parámetros de laboratorio, signos vitales (incluyendo presión arterial y frecuencia cardíaca) ni en el electrocardiograma en quienes recibieron el fármaco, y en una investigación estadounidense el porcentaje de pacientes que sufrieron hipotensión ortostática fue similar al del grupo placebo. En el estudio taiwanés, el tratamiento con tamsulosina se asoció con reducción significativa de la media de la presión arterial sistólica (-4.2 mm Hg, $p < 0.004$), a diferencia del uso de silodosina (-0.1 mm Hg, $p = 0.9$). En otro estudio no se detectaron efectos adversos significativos con

respecto a frecuencia cardíaca, segmento PR, complejo QRS o morfología del electrocardiograma.

La eyaculación retrógrada suele ser un efecto adverso frecuentemente asociado con el bloqueo de los receptores alfa-1. Clínicamente, aquellos pacientes tratados con estos fármacos que sufren eyaculación retrógrada suelen sentir mayor mejoría en los síntomas asociados con STUI. En un análisis *post hoc* de estudios en fase III se observó que la silodosina se asociaba con mejoría de los puntajes de IPSS, de calidad de vida y de flujo urinario máximo en comparación con placebo, y en quienes sufrieron eyaculación retrógrada hubo mayor mejoría en estos parámetros en comparación con quienes no presentaron este efecto adverso. La probabilidad de que en los primeros hubiera mejoría de por lo menos 3 puntos de IPSS y > 3 ml/s de flujo urinario máximo fue 1.75 veces mayor que en los segundos ($p = 0.01$). En los estudios estadounidenses se observó que el efecto adverso más frecuente fue la eyaculación retrógrada leve (28.1% de quienes tomaron silodosina, en comparación con 0.9% en el grupo placebo), pero sólo 2.8% de los pacientes que recibieron silodosina debieron abandonar la investigación por esta causa.

Uso óptimo de la silodosina

La silodosina es absorbida rápidamente tras su ingestión por vía oral, la concentración plasmática es mayor si se incorpora junto con los alimentos y se sugiere que no se administre por la noche, por el riesgo de episodios de hipotensión durante el sueño. Este fármaco parece ser eficaz para reducir los síntomas de STUI incluso desde las primeras 2 a 4 horas luego de la administración, y la eficacia se mantiene en el tratamiento a largo plazo.

Es por esto que los autores sugieren que la silodosina podría ser considerada especialmente en pacientes con nocturia moderada a grave, cuadro que se asocia con mayor prevalencia de síntomas depresivos, pérdida de sueño, mayor riesgo de eventos cardiovasculares, alteración de la función endocrina y de la regulación de carbohidratos, mayor riesgo de caídas y fracturas de cadera y mayor mortalidad. En el estudio europeo, sólo este fármaco se asoció con reducción de la nocturia en comparación con placebo ($p = 0.013$), si bien el efecto fue pequeño. En un análisis combinado de los estudios aleatorizados se observó reducción de 0.2 episodios de nocturia por noche (IC 95%: 0.3 a 0.1, $p < 0.001$) en quienes recibieron silodosina, y el porcentaje de pacientes que informaron mejoría en la nocturia fue mayor, en comparación con placebo (34.9% contra 23.2%, $p < 0.0001$). Esta diferencia fue evidente también cuando se comparó la silodosina con la tamsulosina ($p = 0.03$).

Otra situación en la que la silodosina podría ser el fármaco de elección es cuando el paciente presenta niveles normales bajos de presión arterial o recibe concomitantemente medicación antihipertensiva. Entre un 25% y un 30% de los hombres mayores de 60 años presentan tanto HPB como hipertensión arterial, y se postuló que la estimulación simpática podría ser un factor fisiopatológico común a ambos cuadros. Existen pruebas de que el tratamiento con silodosina en individuos que reciben medicación antihipertensiva no se asocia con mayor riesgo de hi-

potensión ortostática, vértigo, fatiga o astenia, aunque la prevalencia de mareos es levemente mayor. En pacientes con STUI por HPB la disfunción eréctil es frecuente, y en un estudio se observó que la silodosina puede ser administrada con seguridad en individuos que reciben además inhibidores de la fosfodiesterasa 5, con leve reducción de la presión arterial pero sin cambios ortostáticos considerables ni efectos adversos graves.

La silodosina puede ser considerada además un fármaco de segunda línea cuando existen efectos adversos o efectos clínicos insuficientes tras el uso de otro antagonista de los receptores alfa1. En un estudio en el que algunos individuos fueron tratados primero con silodosina y luego con tamsulosina y otro grupo recibió primero tamsulosina y luego el primer fármaco se observó que el segundo esquema se asoció con mejores resultados. También existen pruebas de que la silodosina mejora los síntomas y la calidad de vida en hombres con prostatitis crónica no bacteriana moderada a grave y síndrome de dolor pelviano crónico que no hubieran recibido previamente

otros antagonistas alfa-1. En un estudio se registraron informes de mejoría moderada a considerable en 56% de los participantes tratados con el fármaco, en comparación con 29% en el grupo placebo ($p = 0.007$). Otros usos propuestos para la silodosina son el tratamiento de pacientes con litiasis renal (a diferencia de otros fármacos de su grupo, parece facilitar el pasaje de litos en dosis que no generan hipotensión) y el de sujetos con STUI secundarios a braquiterapia.

Conclusiones

La silodosina es eficaz en el tratamiento inicial de pacientes con STUI, con buen perfil de seguridad cardiovascular, por lo que se puede considerar una alternativa adecuada en pacientes con estos síntomas debidos a HPB que presenten comorbilidades cardiovasculares. Parece ser especialmente útil en individuos con nocturia, los que presentan este síntoma asociado con vaciado incompleto y alta frecuencia miccional y los tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Elea. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Novedades en Urología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.