

**ARTÍCULO ORIGINAL**

# Estudio de seguimiento de pacientes con síntomas del tracto urinario bajo; sugestivos de hiperplasia prostática benigna, tratados con alfuzosina 10 mg una vez al día por seis meses en México

Sánchez-Moreno C,<sup>1</sup> Pérez-Martínez C,<sup>2</sup> Salas-Foglia A,<sup>3</sup> Rodríguez-Rivera A,<sup>4</sup> Ureta-Sánchez S,<sup>5</sup> Navarro-Peña G,<sup>6</sup> Aragón-Tovar AR,<sup>7</sup> Preciado-Preciado F,<sup>8</sup> Gutiérrez-Godínez F<sup>9</sup>

**RESUMEN**

En México se llevó a cabo un estudio con 191 pacientes que tenían síntomas obstructivos del tracto urinario bajo; éstos provenían de 9 centros diferentes. Se evaluaron 169 pacientes para demostrar eficacia y 183 pacientes para ver la seguridad con el tratamiento de alfuzosina 10 mg una vez al día (OD). La eficacia fue valorada con el cuestionario IPSS (*Internacional Prostate Symptom Score*, por sus siglas en inglés), con el DAN-PSS sex (siglas en inglés DAN *Prostate Symptom Store*) y también con urofluometría, medición de volumen urinario residual y a través de la evaluación de la progresión de la hiperplasia prostática benigna (HPB) por la presencia de retención urinaria aguda (RUA) o la necesidad de cirugía por obstrucción. Los resultados mostraron mejoría estadísticamente significativa del IPSS final vs. basal de  $8.0 \pm 6.1$  vs.  $19.2 \pm 6.4$ , respectivamente ( $p < 0.001$ ). El DAN-PPS sex final vs. basal también presentó mejoría de  $2.6 \pm 2.5$  vs.  $1.8 \pm 2.7$ . La urofluometría presentó un incremento de  $3.0 \pm 7.5$  mL/seg. El volumen urinario residual disminuyó, sobre todo

**SUMMARY**

*One hundred ninety one Mexican patients suffering from lower urinary tract obstructive symptoms were included in this trial carried out in 9 centers throughout the Mexican Republic. Alfuzosin 10 mg once daily (OD) was administered to 169 patients to evaluate its efficacy and 183 to prove its safety. Efficacy was assessed with the International Prostate Symptom Score and DAN-PSS sex questionnaires, as well as with uroflowmetry, post-void residual (PVR) urine volume measurement, and observing the Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) progression due to the presence of Acute Urinary Retention (AUR) or the need of surgery for obstruction (BPH). The results showed statistically significant improvement of the final IPSS against the basal treatment from  $8.0 \pm 6.1$  to  $19.2 \pm 6.4$  ( $p < 0.001$ ). The final DAN-PPS sex also improved from  $2.6 \pm 2.5$  to  $1.8 \pm 2.7$ . Uroflowmetry showed an increase of  $3.0 \pm 7.5$  mL/sec. The residual urine volume decreased mainly in patients with 100 or 150 mL, and only 3 patients (1.6%) showed BPH development.*

1 UroClinic 2000, 2 Centro de Urología Avanzada, 3 CMN Adolfo Ruiz Cortines IMSS, 4 Hospital General de Occidente SSA, 5 Hospital Español, 6 CMN La Raza IMSS, 7 CMN de Especialidades del Noreste IMSS, 8 CM de Occidente IMSS, 9 Hospital General de México SSA.

*Study received local ethics committee and institutional review board approval.*

*Sponsored by Sanofi-Synthelabo.*

*Financial interest and/or other relationship with Sanofi-Synthelabo*

en los pacientes con 100 o 150 mL; solamente 3 pacientes (1.6%) mostraron progresión de HPB.

En cuanto a seguridad, 5 pacientes (2.7%) abandonaron el estudio por eventos adversos que no fueron de relevancia clínica y se asociaron a cambios en la tensión arterial.

Por esto se concluyó que alfuzosina 10 mg una vez al día es un tratamiento eficaz y con buen perfil de seguridad para el tratamiento de la HPB en población mexicana.

**Palabras clave:** hiperplasia prostática benigna, retención urinaria aguda, uroflujometría.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB), es una condición frecuente en el hombre de edad madura. La incidencia histológica de HPB es alta y se presenta en 50% de hombres de 60 años de edad, elevándose hasta 80% en hombres de 80 años de edad.<sup>1</sup> Se estima que cerca de la mitad de estos pacientes desarrollará síntomas de moderados (IPSS entre 8 y 19) a severos (IPSS mayor de 20). Estos síntomas urinarios interfieren definitivamente con las actividades normales y reducen la calidad de vida de los pacientes que los padecen.

Además, la HPB puede causar complicaciones importantes, la más común de ellas es la retención urinaria aguda (RUA). Se sabe que un hombre de 60 años que vivirá 20 años más, tiene 23% de probabilidad de presentar un episodio de RUA.<sup>2</sup>

Recientemente, se ha observado un importante cambio en el tratamiento de la HPB. Aunque la cirugía sigue siendo una indicación imperativa en el caso de HPB complicada (recurrencia de RUA, insuficiencia renal, cálculos vesicales, infecciones urinarias recurrentes, etc.), ésta ha disminuido considerablemente en todo el mundo,<sup>3,4</sup> y por otro lado, el tratamiento farmacológico se ha convertido en una opción cada vez más común.

Los bloqueadores  $\alpha$  1 actúan relajando las fibras musculares de la próstata y de su cápsula, de la uretra proximal, del trígono y de la base de

*With respect to safety, 5 patients (2.7%) withdrawal the trial due to adverse events caused by changes in blood pressure, but these were of no clinical significance.*

*Therefore, it was concluded that alfuzosin 10 mg once daily (OD) is an effective treatment, with a good safety profile for treating BPH in this Mexican population.*

**Key words:** *benign prostatic hyperplasia, acute urinary retention, uroflowmetry.*

la vejiga.<sup>5</sup> La disminución del tono, inducida por los bloqueadores  $\alpha$  1 en estas estructuras se manifiesta clínicamente por la mejoría de los síntomas de vaciamiento (relacionados con la obstrucción infravesical) y los de almacenamiento (atribuido a la inestabilidad del detrusor). También mejora los parámetros objetivos, en particular un incremento en el flujo máximo y una reducción en el volumen residual posmición. Como resultado de esto, el Consenso Internacional para el estudio de la HPB, ha recomendado el uso de los bloqueadores  $\alpha$  1 como tratamiento de primera línea. Este tipo de tratamiento también disminuye la sobreestimulación simpática considerada como el mayor factor de riesgo para precipitar una RUA, de esta forma los  $\alpha$ -bloqueadores selectivos actúan favorablemente en el tratamiento de la HPB.<sup>6</sup>

Alfuzosina es un bloqueador  $\alpha$  1 específico y selectivo postsináptico.<sup>7,8</sup> En Europa y otras partes del mundo se han estudiado diferentes dosificaciones que confirman su eficacia en estudios abiertos y controlados, y se ha observado que alfuzosina disminuye el riesgo de RUA.<sup>9</sup>

La presentación de liberación prolongada de alfuzosina 10 mg (Xatral<sup>®</sup>OD), está diseñada para mejorar la aceptación de los pacientes, ya que reduce el número de tomas a una sola vez al día.

Este estudio se llevó a cabo bajo condiciones de la práctica diaria, con el fin de comprobar la seguridad

y eficacia de alfuzosina 10 mg OD, y observar la incidencia de RUA y la necesidad de realizar cirugías en una población no seleccionada que tenía síntomas del tracto urinario bajo por HPB. Se incluyó una escala de calidad de vida y un cuestionario de la función sexual para determinar con mayor seguridad el beneficio que el paciente obtendría con esta presentación. La seguridad fue evaluada con base en los reportes de eventos adversos y por medición de la presión arterial.

## OBJETIVO

Determinar la eficacia y seguridad de alfuzosina 10 mg OD en la práctica diaria y observar la incidencia de RUA, y la necesidad de cirugía por obstrucción en una población no seleccionada con síntomas de HPB.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio multicéntrico, observacional, abierto, no comparativo. Se realizó del 28 de mayo del 2001 al 14 de octubre del 2002, en 9 centros de diferentes partes de la República Mexicana. Se incluyeron 191 pacientes ambulatorios que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: tener sintomatología obstructiva del tracto urinario bajo, edad entre 40 y 75 años, y que firmaran consentimiento informado aceptando su participación.

Se excluyeron a pacientes en los que se sospechaba cáncer de próstata, que hubieran tenido cirugía previa por HPB en los últimos 12 meses, que no hubieran mejorado previamente con tratamientos a base de  $\alpha$ -bloqueadores; que tuvieran historia conocida de hipersensibilidad a los  $\alpha$ -bloqueadores; uso concomitante de inhibidores de la  $\alpha$  5 reductasa, hipotensión postural, combinación con otros  $\alpha$ -bloqueadores, insuficiencia hepática, angina de pecho inestable y cualquier otra condición que a juicio del investigador pudiera ser causa de exclusión. Los pacientes con historia de RUA fueron aceptados siempre y cuando hubieran cumplido con los criterios de inclusión y exclusión.

En todos los pacientes se realizó una historia clínica, poniendo especial énfasis en enfermedades

cardiovasculares y en los medicamentos utilizados. En todas las visitas se utilizó la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos, para la valoración de la severidad a través de las 7 primeras preguntas y la octava se utilizó para evaluar la calidad de vida.

También se utilizó el cuestionario DAN-PSS sex validado en 1955 por Hansen<sup>10</sup> que evalúa la calidad de la erección peneana, así como la cantidad del eyaculado y el dolor al eyacular.

Todos los pacientes fueron citados después de la primera visita, a los tres y a los seis meses para el llenado de los cuestionarios (IPSS y DAN-PSS sex) y para la realización de una uroflujojometría, ultrasonido prostático con medición de la glándula y estimación del volumen residual posmicturión. En todas las visitas se registraron los signos vitales y los eventos adversos. El antígeno prostático específico, química sanguínea, biometría hemática y pruebas de función hepática se evaluaron al inicio y al final del estudio.

La eficacia fue evaluada en 169/191 pacientes de manera primaria con el IPSS y de forma secundaria con el cuestionario DAN-PSS sex, la uroflujojometría, el volumen residual y el impacto sobre la progresión de HPB (RUA o la necesidad de cirugía). En 9 pacientes no fue posible evaluar la eficacia por datos insuficientes.

La seguridad fue evaluada en 183/191 pacientes con base en los eventos adversos y a la medición de la presión arterial.

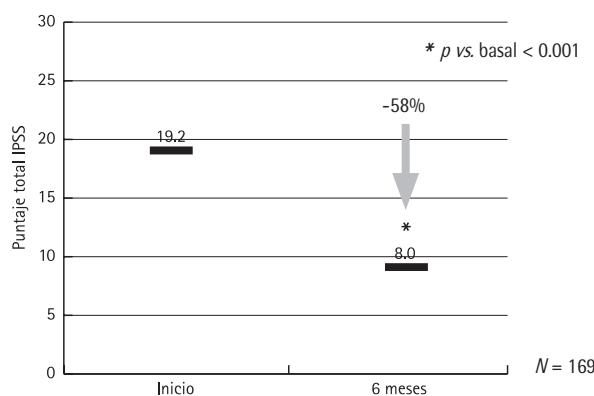
Las pruebas estadísticas utilizadas fueron promedios, porcentajes y en la comparación del grupo en la medición basal y final, fue utilizada la prueba de Wilcoxon considerando una  $p < 0.05$  como significancia estadística.

## RESULTADOS

Se incluyeron 191 pacientes, la edad promedio fue de  $63.7 \pm 9.6$  años. En relación con comorbilidad cardiovascular, se encontró que 38% de los pacientes tenía hipertensión arterial: 6.3% enfermedad isquémica del corazón y solamente 1% insuficiencia cardiaca. Se reportó Diabetes Mellitus tipo II en 7% (**tabla 1**). El promedio de duración de síntomas prostáticos antes de la inclusión fue de  $34.2 \pm 32.9$  meses.

**Tabla 1.** Características de la población.

Total n = 191	
Edad, años	63.7 ± 9.6
Comorbilidades:	
• Tratados por hipertensión	38%
• Diabetes	7%
• Enfermedad isquémica del corazón	6%
Duración de STUI, meses	34 ± 33
Tamaño de la próstata, mL	49.4 ± 27.7
I-PSS	19.0 ± 6.4
• STUI moderados [8-19]	58%
• STUI severos [20-35]	34%

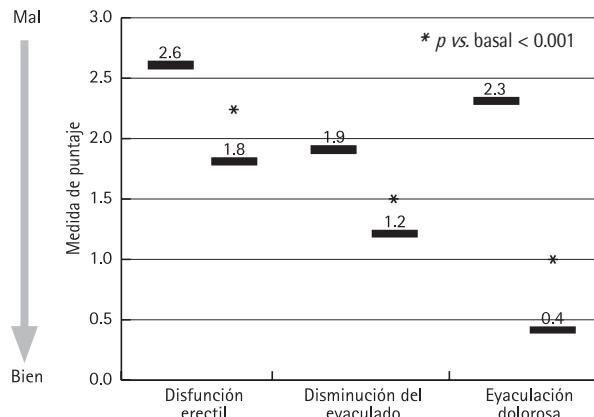
**Gráfica 1.** Total de escala del IPSS.

## Resultados de eficacia

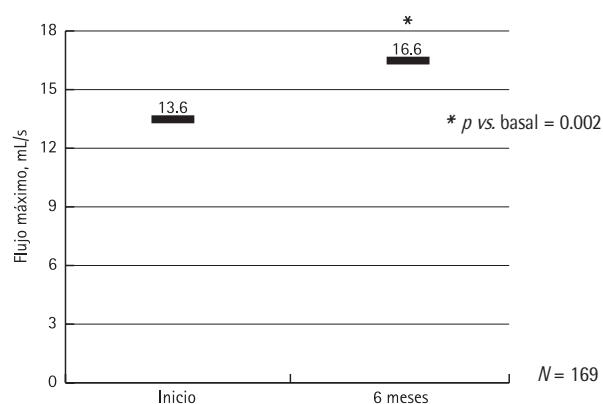
De acuerdo con la evaluación de los pacientes, la mejoría de los síntomas se observó principalmente en las dos primeras semanas de tratamiento.

El promedio de IPSS mejoró significativamente de  $19.2 \pm 6.4$  al inicio, a  $8.0 \pm 6.1$  al final del estudio ( $-58.0 \pm 28.6\% ; p < 0.001$ ) (gráfica 1). De los 169 pacientes analizados, 155 (91.7%) tuvieron mejoría de IPSS igual o mayor de 3 puntos. Todas las subescalas de IPSS (síntomas irritativos y obstructivos) y la nicturia mejoraron significativamente. La mejoría sintomática no estuvo relacionada con el tamaño prostático.

Los pacientes con disfunción sexual presentaron mejoría significativa en cuanto a la rigidez de la erección (de  $2.6\% \pm 2.5\%$  a  $1.8 \pm 2.7$ - $40.4 \pm 58.8\%$ ), y con



Escala de molestia en hombres con síntomas sexuales al inicio; análisis final.

**Gráfica 2.** Disfunción sexual (DAN-PSS sex).**Gráfica 3.** Flujo máximo.

respecto a la cantidad del eyaculado, éste mejoró (de  $2.3 \pm 2.3$  a  $0.4 \pm 0.9$ ,  $-84.4 \pm 26.8\%$ ) ( $p < 0.001$  para cada uno). La percepción de la mejoría en la reducción de la erección fue significativamente más marcada en hombres que tenían un mayor daño en la calidad de vida al inicio del estudio ( $p = 0.012$ ). La mejoría en el dolor o desconfort durante la eyaculación fue mayor en pacientes con escala mayor de 3 (gráfica 2).

La uroflurometría mejoró significativamente. El flujo máximo al final del estudio fue de  $16.6 \pm 8.5$  mL/seg. vs. Basal de  $13.6 \pm 6.5$  mL/seg. ( $p = 0.002$ ) (gráfica 3).

La disminución en el volumen residual urinario mejoró significativamente sobre todo en el grupo que tenía entre 100 y 150 mL de residuo.

**Tabla 2.** Seguridad.

Pacientes n = 183	
% ≥ 1 Evento adverso	18%
% Abandono por evento adverso	2.7%
% Evento adverso serio	1.6%

**Tabla 3.** Eventos adversos relevantes.

	Total n = 183
EVENTOS RELACIONADOS CON VASODILATACIÓN	
• Mareo	4.4%
• Dolor de cabeza	4.4%
• Hipotensión postural	0%
• Síncope	0%
<i>Función sexual</i>	
• Disfunción eréctil	0%
• Eyaculación anormal o retrógrada	0%
<i>Otros relevantes</i>	
• Somnolencia	0.5%
<i>No hubo muertes</i>	

Tres pacientes tuvieron progresión de HPB (1.6%); 2 pacientes (1.1%) tuvieron RUA sin cirugía de HPB y 1 paciente (0.5%) tuvo RUA relacionada con cirugía. Todos los pacientes con progresión de HPB, habían tenido su primer episodio de RUA no operada antes de ser incluidos en el estudio.

### Resultados de seguridad

De los 183 pacientes incluidos, treinta y tres pacientes (18%) tuvieron al menos un evento adverso durante el periodo de estudio (6 meses).

Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia, fueron los del sistema nervioso (7.7%), seguidos de los gastrointestinales (2.7%). Quince pacientes (8.2%) presentaron al menos un evento adverso que se relacionó con el tratamiento en estudio. No hubo muertes en este estudio. En total, 5 pacientes (2.7%) salieron del estudio debido a eventos adversos (**tabla 2**).

La incidencia de eventos adversos potencialmente relacionados a vasodilatación fue baja; 8 (4.4%) casos presentaron mareo. Estos eventos fueron discretamente mayores en personas de menos de 65 años de edad y no se presentaron en ningún paciente hipertenso. No se presentaron eventos adversos a nivel cardiovascular (**tabla 3**).

### DISCUSIÓN

Este estudio realizado en México constituye parte de un estudio mundial llamado ALF-ONE que se

realizó en 26 países de Europa, América Latina, el Medio Oriente, Asia y Canadá, con el apoyo de la compañía Sanofi Aventis. Se logró reunir a 3,514 hombres, lo que constituye un estudio sin precedentes que sentará muchas de las bases del tratamiento de la HPB con  $\alpha$ -bloqueadores.

Quizá la parte más importante de estos estudios es la concordancia en los resultados en diferentes partes del mundo con respecto a la eficacia y seguridad de alfuzosina, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y evita en muchos casos la progresión de la HPB.

### CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman los datos obtenidos en estudios previos con alfuzosina 10 mg una vez al día, mostrando una mejoría rápida y sostenida en los síntomas, con una buena tolerabilidad cardiovascular y sexual en pacientes con síntomas obstructivos del tracto urinario bajo sugestivos de HPB, y corroboran la disminución en la frecuencia de RUA y la necesidad de cirugía en pacientes con HPB.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Berry SJ, Coffey DS et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132:474-479.
2. Oishi K, Boyle P et al. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Consultation on Benign

- Prostatic Hyperplasia (BPH), Paris 2-5 July 1997, Edited by Denis L *et al.* 1998:25-59.
3. Holtgreweh L *et al.* Economics of BPH. In: Proceedings of the international Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Paris July 2-5, 1997, edited by Denis L *et al.*, SCI: 51-70.
  4. Denis L, McConnell J *et al.* Recommendations of the International Scientific Committee: The evaluation al treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction. In: Proceedings of the International Consultation of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Paris, July 2-5, 1997, edited by Denis L *et al.*, SCI: 669-684.
  5. Raz S, Zeigler M, Caine M. Pharmacological receptors in the prostate. *Br J Urol.* 1973;45:663-7.
  6. Vallancien G. Alpha-blockers in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999;54:773-5.
  7. Lef'evre-Borg F, O'Connor SE *et al.* Alfuzosin, a selective 1-adrenoreceptor antagonist in the lower urinary tract. *Br J Pharmacol.* 1993;109:1282-9.
  8. Martin D, Jammes D, Angel I. Effects of alfuzosin on urethral and blood pressures in conscious male rats. *Life Sci.* 1995;57:387-391.
  9. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Caugh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily *versus* alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol.* 2000;37(3):306-13.
  10. Hansen BJ, Flyger H, Brasso K *et al.* Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) system for use in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1995;76(4):451-8.