

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

4
24

División de estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
I. S. S. T. E.

Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"

ESTUDIO UNICENTRICO FASE III. ABIERTO. PARA
EVALUAR TAMSULOSINE (LIBERACION MODIFICADA)
A DOSIS DE 0.4 MG. VS. TERAZOSIN 5 MG. UNA
VEZ AL DIA EN PACIENTES CON SIGNOS Y
SINTOMAS DE HIPERPLASIA PROSTATICA.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA:
ESPECIALIDAD DE UROLOGIA
P R E S E N T A:

DR. CARLOS PACHECO GAHLER



MEXICO. D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL " LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS "

**ESTUDIO UNICENTRICO FASE III, ABIERTO, PARA EVALUAR
TAMSULOSINE (LIBERACION MODIFICADA) A DOSIS DE 0.4
MG. VS. TERAZOSIN 5 MG. UNA VEZ AL DIA EN PACIENTES CON
SIGNOS Y SINTOMAS DE HIPERPLASIA PROSTATICA.**

**TESIS DE POSGRADO:
PARA OBTENER EL TITULO EN LA :**

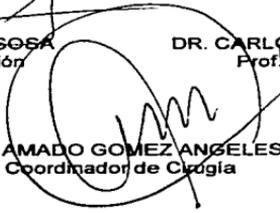
ESPECIALIDAD DE UROLOGIA

PRESENTA:

DR. CARLOS PACHECO GAHLER


DR. BENJAMIN MANZANO SOSA
Coordinador de Capacitación
y Desarrollo


DR. CARLOS MUPRHY SANCHEZ
Prof. Titular del Curso


DR. AMADO GOMEZ ANGELES
Coordinador de Cirugía

**ESTUDIO UNICENTRICO FASE III, ABIERTO, PARA EVALUAR
TAMSULOSINE (LIBERACION MODIFICADA) A DOSIS DE 0.4
MG. VS. TERAZOSIN 5 MG. UNA VEZ AL DIA EN PACIENTES CON
SIGNOS Y SINTOMAS DE HIPERPLASIA PROSTATICA.**



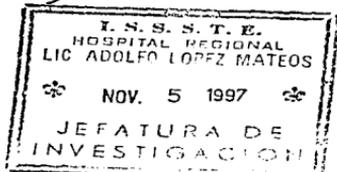
AUTOR: DR. CARLOS PACHECO GAHLE


DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
ASESOR


DR. ARTURO VAZQUEZ GARCIA
VOCAL DE INVESTIGACION


DRA. IRMA ROMERO CASTELAZO
JEFE DE INVESTIGACION
H.R. "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"


DR. ANDRES HERNANDEZ RAMIREZ
JEFE DE CAPACITACION Y
Y DESARROLLO



**A MI AMADA EUGENIA QUIEN CON SU GRAN
AMOR Y APOYO INCONDICIONAL MOTIVARON
EN MI, EL LOGRO DE ESTA META EN MI VIDA.**

**A MIS HIJOS CARLITOS Y RODRIGO DESEANDO
QUE EL PRESENTE TRABAJO MOTIVE EN ELLOS EL
CONTINUAR ADELANTE EN LA VIDA.**

**A MIS PADRES EL LIC. CARLOS PACHECO MUJICA
Y LA SRA. ROSA MA. GAHLER CON EL DESEO DE
QUE EL PRESENTE LLENE EN ELLOS EL OBJETIVO
FIJADO EN MI.**

**CON UN INMENSO AMOR FRATERNAL A COCO Y
GABRIEL QUIENES SIEMPRE ME IMPULSARON EN
MIS ESTUDIOS.**

**AL HOMBRE, AL AMIGO, AL MAESTRO SR.
DR. FRANCISCO CALDERON FERRO QUIEN
ME HA BRINDADO SIN RESERVAS SUAMISTAD
Y ENSEÑANZA.**

**AL SR. DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ
AMIGO Y MAESTRO MI MAS SINCERO
AGRADECIMIENTO.**

INDICE

• RESUMEN	2
• INTRODUCCION	3
• METODOS	5
• DISEÑO	6
• METODO ESTADISTICO EMPLEADO	7
• RESULTADOS	7
• EVALUACION DE EFICACIA	8
• EVALUACION DE SEGURIDAD	8
• OTROS	8
• CONCLUSIONES	9
• REFERENCIAS	11
• FIGURAS	14
• TABLAS	26

ESTUDIO UNICENTRICO FASE III, ABIERTO, PARA EVALUAR TAMSULOSINE (LIBERACION MODIFICADA) A DOSIS DE 0.4 MG. VS TERAZOSIN 5 MG UNA VEZ AL DIA EN PACIENTES CON SIGNOS Y SINTOMAS DE HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

• **Resumen**

- **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de tamsulosine 0.4 mg una vez al día, en el tratamiento de pacientes con signos y síntomas de hiperplasia prostática benigna (HPB), mediante la calificación de Síntomas del I-PSS (International Prostatic Symptoms Scale).
- **Diseño:** Estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado, abierto, con un grupo paralelo
- **Resultados:** Se incluyeron un total de 66 pacientes, de los cuales 8 no terminaron el tratamiento, 5 en el grupo de tamsulosine y 3 en el grupo de terazosin. Estadísticamente se documentó la comparabilidad de los grupos al inicio del estudio. La evaluación de eficacia se basó en el puntaje de I-PSS y evaluación de calidad de vida al inicio del estudio y posterior a 12 semanas de tratamiento. En la evaluación de eficacia se demostró que tamsulosine 0.4 mg es tan eficaz como terazosin en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna; se demostró también igualdad en la seguridad.
- **Conclusión:** Podríamos concluir que tamsulosine 0.4 mg es tan eficaz y seguro como el terazosin, en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

PHASE III, UNICENTRE OPEN-LABEL STUDY EVALUATED OF TAMSULOSINE 0.4 MG. (AS A MODIFIED RELEASE FORMULATION) VS. TERAZOSIN 5 MG. ONCE DAILY IN PATIENTS WITH SIMPTOMS OF BENIGN PROSTATIC ENLARGEMENT.

• **Abstract**

- **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of tamsulosine 0.4 mg once daily, on the treatment of patients with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia (HPB), grading the symptoms thru the IPSS (International Prostatic Symptoms Scale).
- **Design:** Prospective study, comparative, aleatory, open, with a parallel group.
- **Results:** There were included a total of 66 patients, which 8 did not finish the treatment, 5 of tamsuline group and 3 of terazosin group. Statistically, it was booked the comparisons of the groups at the beginning of the treatment. The efficacy of the evaluation was based in the I-PSS score, and the quality of life at the beginig of the treatment and after 12 weeks of treatment. In the evaluation the efficacy demonstrated that the tamusoline 0.4 mg is as effectiveas terazosin on the treatment of benign prostatic hiperplasia; it also was demonstrated the equality| on the safety.
- **Conclusion:** We can conclude that the tamsulosine 0,4 mg is as effective and safe as terazosin in the treatment of benign prostatic hiperplasia.

• **Introducción**

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un padecimiento muy común, por ejemplo en EUA se estima que cerca de un millón setecientos mil pacientes cada año acuden a consulta por este padecimiento y que es motivo de hospitalización en alrededor de medio millón de pacientes. Además se ha considerado que casi un 50% de los hombres mayores de 60 años presentan sintomatología asociada a la HPB y casi un 35% terminará requiriendo cirugía (1, 2).

Después de haber cumplido su papel en la reproducción, la próstata generalmente causa problemas en virtud de su propensión para la proliferación celular en pacientes seniles. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la patogenia de la hiperplasia prostática en hombres de edad avanzada tales como la acumulación de la dihidrotestosterona a nivel de tejido prostático, cambios hormonales en las concentraciones de estrógenos y andrógenos, etc. (2).

La patogenia de los síntomas asociados a hiperplasia prostática benigna (HPB) está relacionada con la obstrucción de la vejiga que comprende básicamente dos componentes, uno estático y otro dinámico. El componente estático es una consecuencia de un incremento en el tamaño de la próstata; sin embargo, éste no se correlaciona con la severidad de los síntomas ni con el grado de obstrucción urinaria (3). El componente dinámico es secundario a un incremento en el tono del músculo liso tanto en la próstata como en el cuello de la vejiga, lo que provoca una constricción en la desembocadura de la vejiga. El tono muscular está mediado por estimulación de los adrenoreceptores del sistema nervioso simpático que son abundantes en la próstata, cápsula prostática y cuello de la vejiga (4-6).

Hasta ahora la prostatectomía (principalmente la resección transuretral) es el método más frecuentemente empleado en el tratamiento de la HPB- casi 360,000 operaciones anuales en los EUA (7) - y aunque es una buena terapia, casi un 15% de los pacientes que sufren esta operación no muestran mejoría en su sintomatología y entre un 5 a 10% presentan alguna complicación transoperatoria (2).

En la búsqueda de un tratamiento médico para esta afección, se han encontrado dos tipos de fármacos que mejoran la sintomatología asociada a la HPB, los inhibidores de la 5-alfa reductasa y los antagonistas de los adrenoreceptores alfa-1 (9-13). Los primeros al inhibir la 5-alfa reductasa impiden la biotransformación de la testosterona en su metabolito activo la 5-alfa dihidrotestosterona, los segundos relajan las fibras de músculo liso que controlan el tono de las vías urinarias.

Aunque ambos tipos de fármacos han demostrado disminución en los síntomas asociados a la HPB, presentan algunas desventajas, los inhibidores de la 5 alfa reductasa como el finasteride requieren de 6 a 12 meses para alcanzar un efecto benéfico y los antagonistas alfa-1 como terazosin (utilizado más frecuentemente como antihipertensivo) han mostrado

una alta frecuencia de efectos colaterales a nivel cardiovascular, principalmente síncope e hipotensión ortostática (14), lo que facilita el abandono del tratamiento.

Es en esta línea se ha continuado buscando fármacos que además de tener un efecto adecuado para disminuir la sintomatología asociada a la HPB, tengan un adecuado perfil de seguridad que permita su uso seguro en un alto número de pacientes. Recientemente se ha evaluado el uso de tamsulosine, un potente antagonista de los adrenoreceptores alfa₁, altamente selectivo, que ejerce sólo una actividad mínima en los receptores alfa₂, beta₁, beta₂ y D₂ de la dopamina, en los estudios farmacológicos incluyendo estudios sobre unión de radioligandos a los receptores, estudios sobre contracción del músculo liso aislado y estudios in vivo (15-18). En el ensayo de unión a receptores realizado en preparaciones de membrana prostática y en los experimentos in vitro realizados en preparaciones aisladas de uretra, próstata y vejiga, el efecto bloqueador del tamsulosine sobre los adrenoreceptores alfa₁ es más potente que los del clorhidrato de prazosina, mesilato de fentolamina y clorhidrato de yohimbina. El tamsulosine no mostró actividad agonista alguna en la vejiga, la uretra ni el músculo liso de la próstata.

La formulación del tamsulosine es una cápsula de liberación modificada para administración oral. En un estudio farmacocinético, los niveles plasmáticos alcanzaron un máximo a las 4-8 horas de la administración de las cápsulas de liberación modificada después del desayuno. Cuando se administró la formulación de tamsulosine de liberación modificada en ayunas, se observó el nivel plasmático máximo del medicamento aproximadamente 30% mayor que el observado sin ayuno, de 2 a 6 horas después de la dosis.

En los estudios clínicos internacionales se ha demostrado que el tamsulosine a dosis de 0.4 mg una vez al día es útil para el tratamiento de los signos y síntomas asociados con la HPOB (20, 21). En un estudio multicéntrico de Fase II realizado en los Estados Unidos, la respuesta de los pacientes con HPOB a dosis de 0.1, 0.2 y 0.4 mg de tamsulosine al día pareció depender de la dosis, observándose una mayor respuesta conforme aumentaba la dosis (22).

En sujetos tratados con un antagonista alfa₁ se han reportado casos de síncope y pérdida repentina de la consciencia. En ocasiones, los episodios de síncope han estado precedidos por un brote de taquicardia severa con frecuencias cardíacas de 120 a 160 latidos por minuto. Estos episodios generalmente han ocurrido después de la administración de la primera dosis del medicamento (5). También se han reportado cuando se aumentó rápidamente la dosis o cuando se añadió otro medicamento antihipertensivo al régimen terapéutico (6).

• Métodos

Se trató de un estudio clínico prospectivo, longitudinal, comparativo en dos grupos paralelos, abierto con distribución al azar.

Los criterios de inclusión para ingresar al estudio fueron los siguientes: pacientes del sexo masculino, de 45 años de edad o más, con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, con una calificación total de los síntomas de I-PSS \geq a 13 en la visita 1. Los pacientes debieron estar dispuestos a acatar los procedimientos del protocolo y otorgar el consentimiento de informado por escrito.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con antecedentes de alergia a los bloqueadores alfa o alfa/beta, pacientes que hayan tenido un episodio de hipotensión con la primera dosis al iniciar el tratamiento con un bloqueador alfa. Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con finasteride o cualquier bloqueador alfa₁ o bien que tuvieran el antecedente de haberlos recibido en los últimos 3 meses. Pacientes que hubieran participado en otro estudio clínico en los tres meses previos a ingresar a este estudio, pacientes que hubiesen estado tomando cualquiera de los siguientes grupos de medicamentos y que no hubiesen podido suspenderlos a la visita 2: Bloqueadores alfa-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos, medicamentos con actividad anticolinérgica (incluyendo antihistamínicos), antiespasmódicos y agentes parasimpaticomiméticos. Pacientes portadores de enfermedad neurológica periférica o central incluyendo: ataque isquémico transitorio, accidente vascular cerebral, demencia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, episodios recurrentes de mareo, vértigo o pérdida de la conciencia, neuropatía diabética clínicamente manifiesta, tumores cerebrales y/o de la médula espinal. Antecedentes de caídas patológicas ocurridas en circunstancias en que los mecanismos homeostáticos normales debieron mantener la estabilidad o bien síncope durante el año previo a ingresar al presente estudio. Pacientes con más de un episodio de angina durante los seis meses anteriores al estudio. Antecedentes de Infarto de miocardio durante los últimos 6 meses. Insuficiencia cardiaca en los 6 meses previos, prótesis de válvulas o dispositivos cardíacos, antecedentes de endocarditis, arritmias cardíacas clínicamente importantes. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. Antecedentes de obstrucción intravesical, antecedentes de resección trasuretral de próstata o prostatectomía abierta. Antecedentes de instrumentación de las vías urinarias. Cirugía pélvica anterior debido a cáncer o resección intestinal. Antecedentes de neoplasia malignas genitourinarias. Antecedentes de un episodio de retención de orina en los tres meses anteriores al inicio del estudio. Pacientes que cursarán con litiasis de las vías urinarias, antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Pacientes que cursarán con prostatitis al momento de la inclusión al estudio.

Se eliminaron del estudio para fines de análisis de eficacia aquellos pacientes que por razones independientes de los fármacos en estudio decidieran abandonar el mismo. Salieron también los pacientes que presentaron algún efecto secundario que ameritara la suspensión del tratamiento; que para fines de evaluación de seguridad sí fueron considerados.

• **Diseño**

Los grupos de tratamiento se asignaron al azar, se les administró dos semanas de placebo y posteriormente se inició con el tratamiento activo. Los tratamientos del estudio fueron: Tamsulosine cápsulas 0.4 mg., Terazosin tabletas 5 mg. Para este segundo se utilizaron dosis de escalamiento iniciando con una semana con 1 mg, otra semana con 2 mg y de la tercer semana hasta el final del estudio 5 mg. La administración de los fármacos fue de una vez al día. La duración del tratamiento activo fue por un periodo de 12 semanas en ambos grupos de tratamiento.

El estudio cumplió con las normas éticas nacionales e internacionales, contó con aprobación del comité ético de la institución donde se desarrolló y para que los pacientes se incluyeran en el estudio, debieron firmar la carta de informado y aceptación de participación.

Posterior a la captación de los pacientes por los servicios participantes se realizó el diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna, se le explicó al paciente la naturaleza del estudio, se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión, firmó el paciente el consentimiento de informado, se realizó historia médica en la que se anotaron enfermedades y tratamientos previos y concomitantes, además se hizo una exploración física completa.

Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: examen general de orina y si éste resultaba anormal, urocultivo, química sanguínea y biometría hemática completa, además antígeno prostático específico.

Se hizo una evaluación clínica de la hiperplasia prostática benigna mediante la calificación de síntomas de la I-PSS misma que evalúa los siguientes parámetros: 1. Frecuencia en la que se ha tenido la sensación de no haber vaciado por completo la vejiga después de orinar, 2. Frecuencia con la que se ha tenido que orinar antes de dos horas de haberlo hecho, 3. Frecuencia en la que se ha interrumpido el flujo de orina al orinar y se ha iniciado varias veces, 4. Frecuencia de aguantarse las ganas de orinar, 5. Frecuencia de chorro de orina débil, 6. Frecuencia en la que se ha tenido que hacer esfuerzo o pujar para orinar y 7. Frecuencia con la que se ha tenido que levantar durante la noche a orinar. Estas variables se evalúan con una calificación de 0 a 5 (0= En ningún momento, 1= Menos de una vez en 5, 2= Menos de la mitad de las veces, 3= Aproximadamente entre la mitad de las veces, 4= Más de la mitad de las veces y 5= Siempre). Del puntaje total en cada una de las variables se obtuvo la Calificación de Síntomas del I-PSS.

Se evaluó también la calidad de vida debido a problemas urinarios que consistió en una pregunta estandarizada a los pacientes "¿Si Ud. tuviera que pasar el resto de su vida con la condición urinaria que tiene justo en estos momentos, cómo se sentiría con respecto a eso?", calificándose de la siguiente manera: Contento, Agusto, En su mayoría satisfecho, Una mezcla de satisfecho e insatisfecho, En su mayoría no satisfecho, Infeliz y Terrible.

Estas evaluaciones se realizaron al inicio del estudio, posterior a dos semanas de placebo y a las semanas 1, 2, 4, 8 y 12 de tratamiento activo.

Al finalizar el estudio nuevamente se realizaron exámenes de laboratorio.

La recopilación de la información se realizó en formas de reportes de casos, diseñadas para el estudio.

• **Método estadístico empleado**

Se capturó la información en el programa Paradox 7.0 con lo que se obtuvieron las bases de datos, para posteriormente ser analizada con el paquete estadístico SAS.

Las pruebas estadísticas empleadas fueron las siguientes: se calcularon estadísticas descriptivas (medias y desviación estándar para variables continuas; distribución de frecuencias para variables discretas).

Se realizó una comparación entre grupos para variables demográficas edad, sexo, historia médica, tratamiento concomitante, pruebas de t para grupos independientes en las variables continuas y pruebas exactas de Fisher para variables categóricas.

Para el análisis de eficacia se evaluó la diferencia entre grupos en el puntaje del I-PSS y para evaluación de calidad de vida por medio de una prueba de t para grupos independientes. En caso de normalidad en la distribución de los errores, se usó la prueba no paramétrica de Kruskal.

Para seguridad se comparó entre los dos grupos de tratamiento mediante una prueba de t para grupos pareados.

• **Resultados**

Se incluyeron un total de 66 pacientes en el estudio, 33 por grupo de tratamiento. Abandonaron el estudio un total de 8 pacientes, 5 en el grupo de tamsulosine y 3 en el de terazosin. Las causas de los abandonos fueron en 2 pacientes de cada grupo por la presencia de eventos adversos, en un paciente de grupo tamsulosine y 2 del terazosin por pérdida de seguimiento y en 2 pacientes del grupo tamsulosine, enfermedad concomitante no relacionada a los fármacos en estudio.

Los datos demográficos de la población fueron los siguientes: la media de la edad del grupo total de pacientes fue de 60.5 años, de la talla fue de 1.67 m y del peso de 77.7 Kg. En la **tabla 1** se aprecian los datos por grupo de tratamiento y en la **Figura 1** su distribución por grupo etario. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, lo que hace a ambos grupos comparables.

- **Evaluación de Eficacia**

La evaluación de eficacia se hizo en base a la calificación de síntomas de I-PSS y calidad de vida, los resultados fueron los siguientes: el puntaje inicial para el grupo de tamsulosine fue de 19.8 y para terazosin de 20.2 sin diferencia estadísticamente significativa, lo cual hizo a los grupos comparables. Después de dos semanas de placebo los puntajes fueron de 19.33 y 18.4 respectivamente. En la **figura 2** se aprecia la disminución en los puntajes de ambos grupos de tratamiento, donde se aprecia una disminución progresiva desde la visita 3 hasta el final del tratamiento, siendo para tamsulosine de 14.7, 11.3, 8.6, 7 y 6.2 en las visitas 3, 4, 5, 6 y 7 respectivamente. Para terazosin fue de 14.5, 12, 10.1 7 y 7.9 en las mismas visitas. Aunque se aprecia una tendencia mayor a la mejoría en el grupo de tamsulosine, no hubo significancia estadística. En relación a los resultados intra grupos, se apreció significancia estadística desde la visita 4 hasta la 7 con respecto a la basal.

En las **figuras 3 a la 9** se presentan los resultados en la evaluación de la calidad de vida, se aprecia en las visitas 1 y 2 una mayor cantidad de pacientes que se reportaban entre una mezcla de satisfecho/insatisfecho a terrible. Después de la visita 3 los pacientes se reportan más frecuentemente entre contento y en su mayoría satisfecho, llegando a significancia estadística hacia la visita 4 y 5 a favor de tamsulosine y para la visita 7 la mayoría de los pacientes se localizan entre estos 3 grados de evaluación.

- **Evaluación de Seguridad**

Del total de pacientes, 30 presentaron eventos adversos 14 en el grupo de tamsulosine y 16 en el de terazosin. En las **tablas 2 y 3** se aprecian los eventos adversos relacionados siendo 16 eventos en el grupo de tamsulosine y 32 en terazosin; el 74.4% fueron leves y sólo hubo uno severo en el grupo terazosin. Sólo al 13.9% por grupo se les consideró con relación definitiva. Hubo un paciente con evento adverso serio en el grupo de tamsulosine y 2 en el de terazosin.

- **Otros**

Se midió la presión arterial en todas las visitas. En los dos grupos de tratamiento no hubo modificaciones significativas durante todo el estudio; de igual manera resultó para la medición del pulso. **Figuras 10 y 11.**

Características de la próstata: el tamaño, peso, aspecto, consistencia y presencia de nódulos de la próstata se evaluaron al inicio del estudio y al final del tratamiento. De igual manera se hizo medición del antígeno específico prostático. Los resultados fueron los siguientes: la

media del tamaño de la próstata fue inicial 3.9 x 3.2 cm y final 3.5 x 3.1, la media del peso inicial fue de 37.8 gr y final de 31.5 gr.

El aspecto de la próstata se reportó en la visita inicial en los grupos de tamsulosine y terazosin respectivamente: Adenomatosa 10/10 pacientes, benigna en 2/5, blanda en 2/0, firme en 1/0, lisa en 5/9, normal en 9/3 y regular en 1/0, aumento de consistencia 0/1 y uniforme 0/1.

Presencia de nódulos: en 2 pacientes del grupo tamsulosine y 1 del terazosin se reportaron nódulos, comprobándose que eran de características benignas.

La consistencia se reportó elástica en 2 pacientes del grupo tamsulosine y 8 del terazosin, firme en 18 y 8, siendo suave en 14 y 16 pacientes respectivamente.

La media del Antígeno Prostático Específico fue inicial de 2.1 y final de 1.6.

En ninguno de los parámetros para evaluar la próstata hubo diferencia estadística significativa inicial ni final, intergrupos e intragrupos.

Los exámenes de laboratorio no reportaron alteraciones al inicio del tratamiento ni posterior a completar 12 semanas con los fármacos en estudio.

• **Conclusiones**

La HPB es un padecimiento muy frecuente, se ha reportado que casi un 50% de los hombres mayores de 60 años presentan sintomatología asociada a la HPB y casi un 35% terminará requiriendo cirugía. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la patogenia de la hiperplasia prostática en hombres de edad avanzada tales como la acumulación de la dihidrotestosterona a nivel de tejido prostático, cambios hormonales en las concentraciones de estrógenos y andrógenos. La patogenia de los síntomas asociados a HPB está relacionada con la obstrucción de la vejiga.

Hasta ahora la prostatectomía (principalmente la resección transuretral) es el método más frecuentemente empleado en el tratamiento de la HPB. En la búsqueda de un tratamiento médico para esta afección, se han encontrado dos tipos de fármacos que mejoran la sintomatología, los inhibidores de la 5-alfa reductasa y los antagonistas de los adrenoreceptores alfa-1. Estos últimos relajan las fibras de músculo liso que controlan el tono de las vías urinarias. Los antagonistas alfa-1 como terazosin (utilizado originalmente como antihipertensivo) han mostrado una alta frecuencia de efectos colaterales a nivel cardiovascular, principalmente síncope e hipotensión ortostática, lo que facilita el abandono del tratamiento. Es en esta línea que se ha continuado buscando fármacos que además de tener un efecto adecuado para disminuir la sintomatología asociada a la HPB tengan un adecuado perfil de seguridad que permita su uso seguro en un alto número de pacientes.

Recientemente se ha evaluado el uso de tamsulosine, un potente antagonista de los adrenoreceptores α_1 , altamente selectivo, que ejerce sólo una actividad mínima en los receptores α_2 , β_1 , β_2 y D_2 de la dopamina.

En los estudios clínicos internacionales se ha demostrado que el tamsulosine a dosis de 0.4 mg una vez al día es útil para el tratamiento de los signos y síntomas asociados con la HPOB

El presente es un estudio clínico abierto con distribución al azar, prospectivo, longitudinal, comparativo en dos grupos paralelos, en el que se comparó la eficacia y seguridad de tamsulosine 0.4 mg vs terazosin 5 mg con dosis escalonadas.

En la evaluación de eficacia de acuerdo al I-PSS se observó que tamsulosine muestra una tendencia a ser mejor en eficacia que el terazosin; en el caso de la evaluación de la calidad de vida, se apreció también una mejor respuesta en los pacientes que recibieron tamsulosine en comparación con los que recibieron terazosin, que sí se demostró desde el punto de vista estadístico en dos de las visitas.

En relación a las características de la próstata previas al tratamiento y en su comparación al final del mismo pudimos apreciar una disminución en el tamaño; sin embargo, no hubo significancia estadística, datos que se correlacionan perfectamente bien con el grupo farmacológico al que pertenecen los dos fármacos en estudio.

En relación a la seguridad, podemos apreciar que la incidencia de los eventos adversos aparentemente fue alta; sin embargo debemos considerar al tipo de pacientes que se incluyeron en el estudio, mismos que generalmente tienen una serie de problemas concomitantes por el grupo de edad al que pertenecen. Cuando apreciamos los eventos adversos relacionados a los fármacos dependientes generalmente de manifestaciones de hipotensión arterial, podemos apreciar como el terazosin produce una mayor cantidad de eventos adversos en comparación con el terazosin.

Podríamos concluir, que tamsulosine 0.4 mg cuenta con un buen perfil de eficacia y seguridad para el tratamiento de la HPB.

• **Referencias**

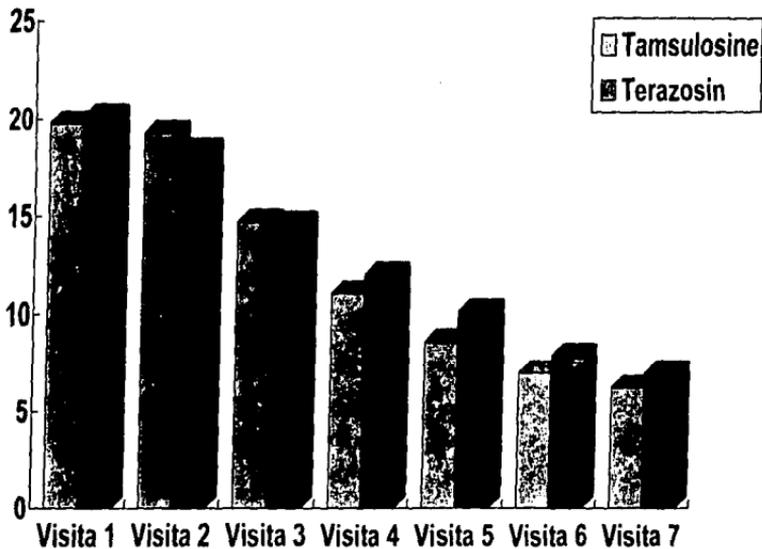
1. Calciano RF, Resnick MI, Schmidt JD y col. Benign prostatic hyperplasia. *Patient Care* 1993;15.
2. Lange HP. Is the prostate pill finally here? *N Engl J Med* 1992; 327:1234-36.
3. Dorflinger T, England DM, Madsen PO y col. Urodynamic and histological correlates of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1988; 140:1487-90.
4. Christensen MM, Bruskewitz RC. Clinical manifestation of benign prostatic hyperplasia and indications for therapeutic intervention. *Urol Clinics of North America* 1990;17:509-516.
5. Minipress Package Inset - Physician's Desk Reference 1992.
6. Hytrin's Package Insert - Physician's Desk Reference 1992.
7. Rutkov IM. Urological operations in the United States: 1979-1984. *J Urol* 1986;135:1206-8.
8. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48:255-63.
9. Fabricius GP, Hannaford MJ. Placebo controlled study of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia with 2-year follow-up. *Br J Uro* 1992; 70:10-16.
10. Lepor H., Auerbach S, Puras-Bacz A y col. A randomized, placebo controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Uro* 1992;148:1467-74.
11. Lepor H, Meretyk S, Knapp-Maloney G. The safety and efficacy and compliance of terazosin therapy for benign prostatic hyperplasia. *J Uro* 1991;147:1554-56.
12. Buckley LL, Chilton CP, Ibrahim I y col. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a Multicentre, Placebo-controlled trial. *J Urol* 1992;70 (suppl 1):17-21.
13. Caine M., Raz S., Seigler M. Adrenergic and colinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202.
14. Fabricius PG, Weisert P, Dunzendorfer U y col. Efficacy of once-a-day terazosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The Prostate* 1990;3 (suppl 1):85-93.

15. Honda, et al. Alpha-1 Adrenoceptor Antagonist Effects of the Optical Isomers of YM-12617 in Rabbit Lower Urinary Tract and Prostate. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1986;239 (2):512-516.
16. Honda, et al. In Vitro Characterization of α -Adrenergic Receptor in Rabbit Detrusor Muscle. *Japan J Pharmacol* 1987;45:345-353.
17. Honda et al. Further studies on (\pm)-YM-12617, a potent and selective α 1-adrenoceptor antagonist and its individual optical enantiomers. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol* 1987;336:295-302.
18. Yamada, et al. Alpha-1 Adrenoceptors in Human Prostate: Characterization and Alteration in Benign Prostatic Hypertrophy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1987;242(1):326-330.
19. A Phase I Placebo Controlled Study on the Safety of Modified Release TAMSULOSINE in Subjects of the Target Population Demographics; Personal communication.
20. Kawabe, et al. Use of an α 1-blocker, TAMSULOSINE, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *The Journal of Urology* 1990;144:908-912.
21. A Double-Blind, Placebo controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Once a Day Treatment with TAMSULOSINE Slow Release Capsules (0.2 mg or 0.4 mg or 0.6 mg) in Patients with Urinary Dysfunction Caused by Benign Prostatic Hypertrophy. *Tamsulosine Investigator's Brochure - UK Phase II Study 617/UK/0001*.
22. A Phase II Dose Finding Placebo Controlled Study of Four Dose Levels of TAMSULOSINE in Patients with the Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia. *TAMSULOSINE Investigator's Brochure- US Phase II Study, US90-01*.
23. Study 91-HAR-01-YM617 (tamsulosin) phase III study. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of once a day treatment with 0.4 mg tamsulosin modified release capsule in patients with signs and symptoms of outlet obstruction secondary to BPH.
24. Study 91-HAR-02-YM617 (tamsulosin) Phase III study. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of once a day treatment with 0.4 mg tamsulosin modified release capsule in patients with signs and symptoms of outlet obstruction secondary to BPH.

25. Study 92-HAR-01-YM617 (tamsulosin) phase III study. A double-blind, multicenter study to compare the efficacy and safety of tamsulosin 0.5 mg once a daily (modified release formulation) an alfuzosin 2.5 mg thrice daily in patients with signs and symptoms of outlet obstruction secondary to BPH.
26. Benson MC, Whang IS, Panatuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA and Cooner WH. Prostate Specific Antigen Density: A Means of distinguishing Benign Prostatic Hypertrophy and Prostate Cancer. The Journal of Urology, 1992, Vol. 147, page 815.
27. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ and Cooner WH. The Use of Prostate Specific Antigen Density to Enhance the Predictive Value of Intermediate Levels of Serum Prostate Specific Antigen. The Journal of Urology 1992, Vol. 147, page 817.

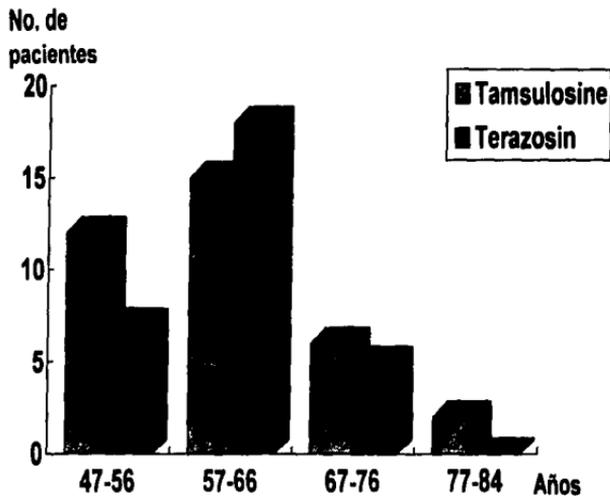
TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg I-PSS

Figura A
Puntaje
I-PSS



TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

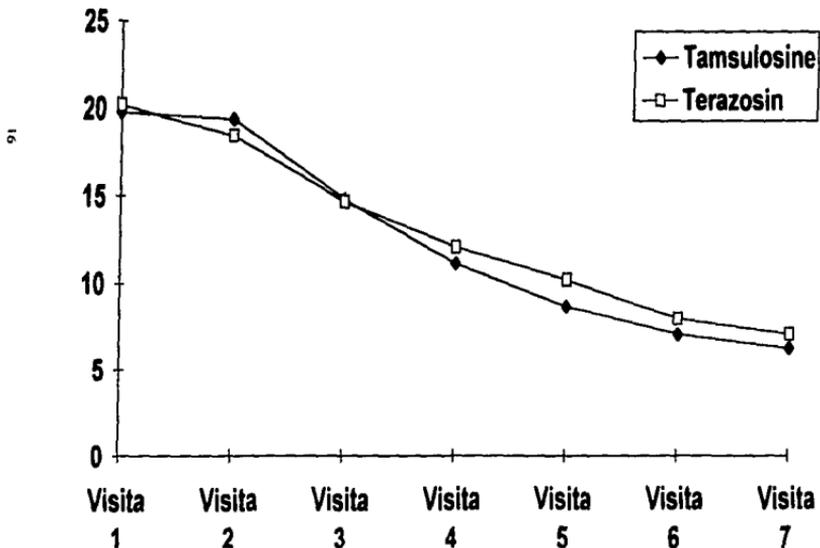
Figura 1. Distribución por grupos de edad



p= 0.2998

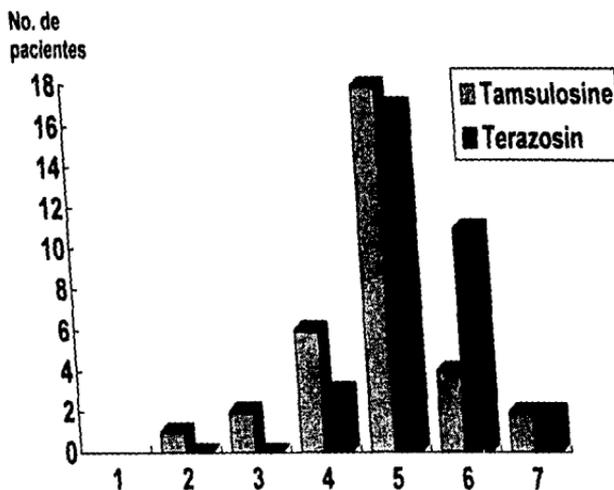
TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 2. Puntaje del I-PPS



TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 3. Calidad de vida, visita 1

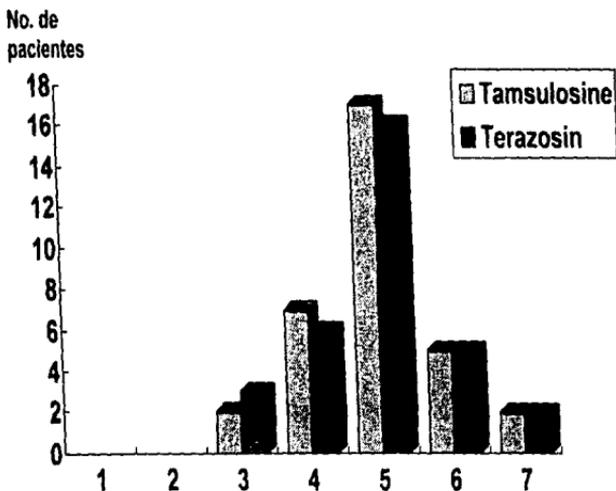


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p= 0.1995$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 4. Calidad de vida, visita 2

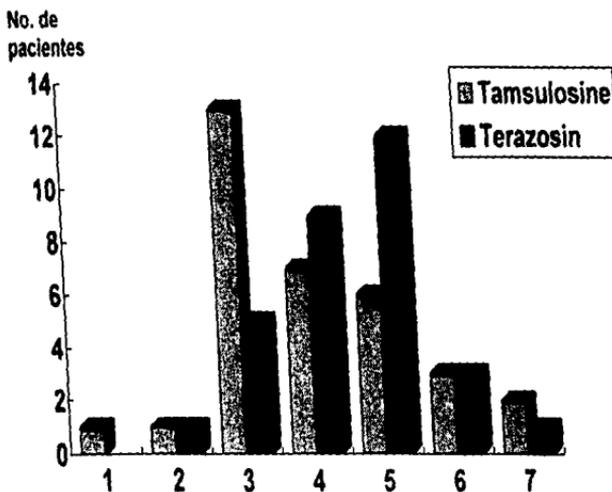


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p= 0.9903$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 5. Calidad de vida, visita 3

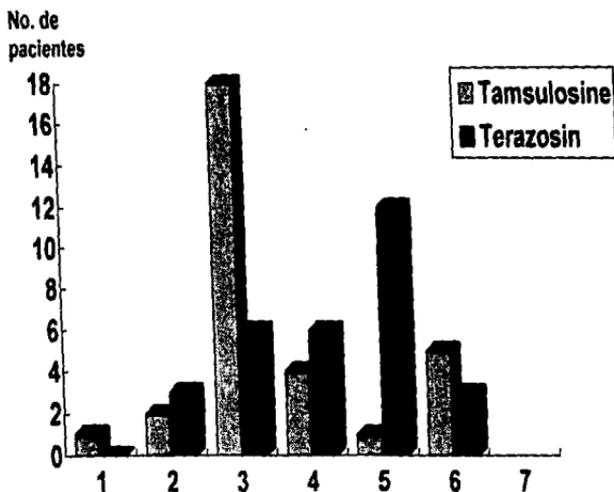


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p= 0.3216$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 6. Calidad de vida, visita 4

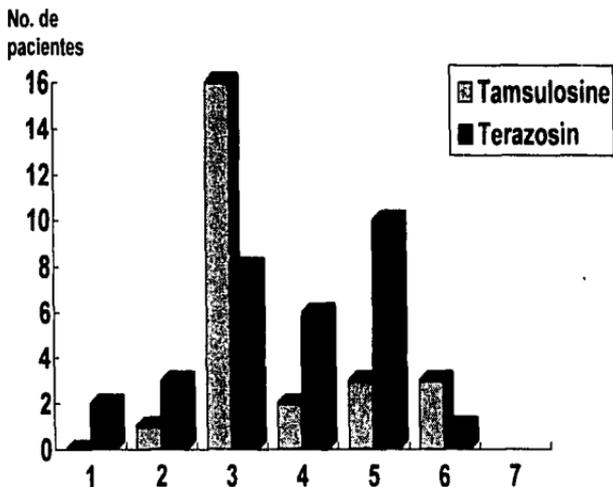


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p = 0.003^*$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 7. Calidad de vida, visita 5

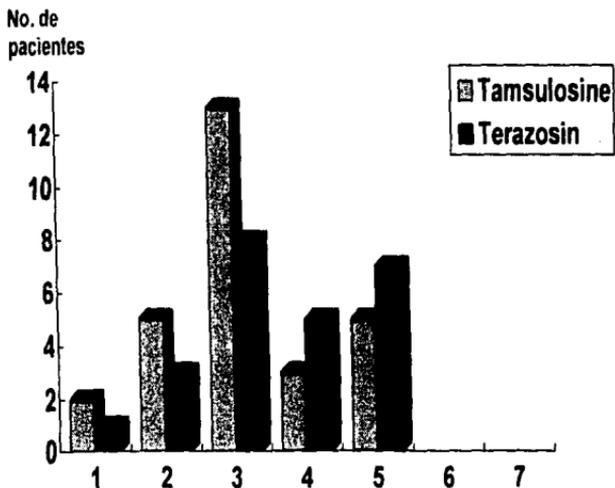


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p = 0.02^*$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 8. Calidad de vida, visita 6

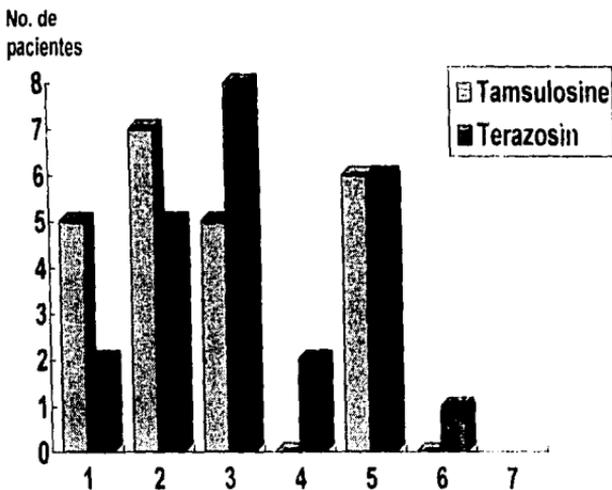


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p=0.6331$

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 9. Calidad de vida, visita 7

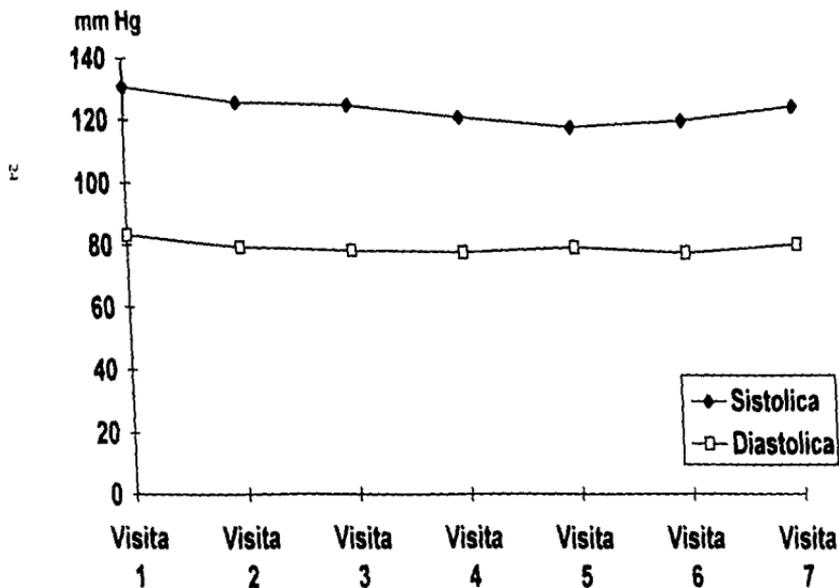


1= Contento, 2= Agusto, 3= En su mayoría satisfecho, 4= Una mezcla de satisfecho/insatisfecho, 5= En su mayoría no satisfecho, 6= Infeliz, 7= Terrible

$p = 0.3812$

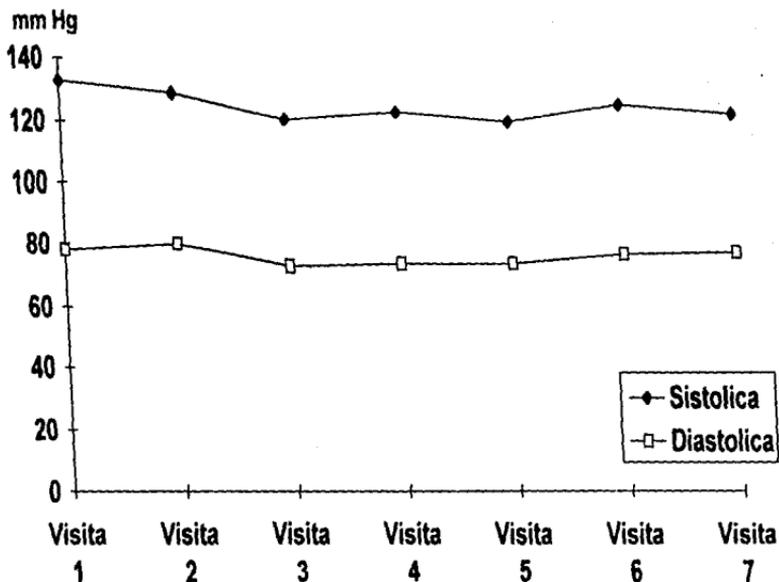
TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 10. Presión arterial grupo tamsulosine



TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Figura 11. Presión arterial grupo terazosin



TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Tabla 1. Datos demográficos

	Tamsulosine	Terazosin	p
Edad (años)	59.45	61.62	0.2234
Talla (m)	1.67	1.68	0.5675
Peso (Kg)	76.71	78.77	0.5238

n=66

valores expresados en medias

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Tabla 2. Eventos Adversos relacionados más frecuentes

Localización	Tamsulosine	Terazosin
Somnolencia	0	9
Mareo	2	9
Cefalea	5	9
Cansancio	5	1
Hipotensión	0	2
Lipotimias	2	1
Edema Msls	2	1

TAMSULOSINE 0.4 mg vs TERAZOSIN 5 mg

Tabla 3. Clasificación de los eventos adversos

	Tansulosine	Terazosin
No. de Pacientes	14	16
Severidad		
- Leve	74.4%	74.4%
- Moderada	25.5%	23.2%
- Severa		2.3%
Relación con el farmaco		
- Definitivo	13.9%	13.9%
- Probable	13.9%	9.3%
- Posible	27.9%	37.2%
- Condicional	2.3%	9.3%
- Dudoso	41.8%	30.2%
Eventos adversos serios	2.3%	4.6%

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**