



Papel de los alfabloqueantes en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior/hiperplasia benigna de próstata: ¿son todos iguales? Silodosina en la “vida real”

A. Alcántara Montero

Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España
Grupo de Trabajo de Nefrourología de SEMERGEN

PALABRAS CLAVE

Síntomas del tracto urinario inferior;
Alfabloqueantes;
Silodosina

KEYWORDS

Lower urinary tract symptoms;
Alpha blockers;
Silodosin

Resumen

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) son muy frecuentes en los varones, sobre todo en los mayores de 65 años. La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es la patología del varón que más se asocia a los STUI, y es una causa frecuente de alteración en la calidad de vida. Los alfabloqueantes en monoterapia representan el tratamiento de primera elección en pacientes con STUI moderados-graves secundarios a HBP.

Actualmente, silodosina es el alfabloqueante más uroselectivo sobre los receptores $\alpha 1A$, uroselectividad que se ha confirmado en diversos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*. En este trabajo se analizan los principales beneficios de silodosina, tanto en los ensayos clínicos fase III (enfoque estándar) como en la “vida real” (analizando el estudio SiRE [Silodosin in Real-life Evaluation], estudio de fase IV), para validar los datos de los ensayos de registro y confirmar el perfil de riesgo-beneficio positivo de silodosina en un entorno que pueda reflejar más estrechamente la práctica clínica.

© 2016 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The role of alpha blockers in the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: are all the same? Silodosin in “real life”

Abstract

The lower urinary tract symptoms (LUTS) are very common in men, particularly in people over 65 years. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the pathology most associated with LUTS in males, and is a common cause of impaired quality of life. Alpha blockers monotherapy represent the treatment of choice in patients with moderate-severe LUTS secondary to BPH.

Silodosin is currently the most $\alpha 1A$ uroselective alpha blocker, uroselectivity which has been confirmed in several studies both *in vitro* and *in vivo*. In this paper the main benefits of silodosin are analyzed in both phase III clinical trials (standard approach) as in “real life” (analyzing the study SiRE [Silodosin in Real-life Evaluation], phase IV study), to validate the test data recording and confirm the positive benefit-risk profile of silodosin in a context that can reflect more closely the clinical practice.

© 2016 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término LUTS proviene de las siglas en inglés *lower urinary tract symptoms*. En 1994 fue propuesto por Abrams para describir y clasificar una serie de síntomas frecuentes en el varón que se manifestaban y se relacionaban con distintas patologías, sobre todo del tracto urinario inferior. En español, LUTS podemos traducirlo como síntomas del tracto urinario inferior (STUI)¹.

La ICS (*International Continence Society*), en su documento de consenso sobre terminología de los STUI, los divide en 3 grupos (tabla 1): síntomas de llenado, de vaciado y posmiccionales².

Los STUI son muy frecuentes en los varones, sobre todo en los mayores de 65 años, en los que la prevalencia es > 40%. Según los resultados de un estudio realizado en Europa³, algunos de los síntomas más frecuentes notificados por los pacientes con STUI son los síntomas de llenado, los síntomas de vaciado y, especialmente, la nocturia, que se informa en el 77% de los casos. Es importante tener en cuenta que en la práctica clínica, los pacientes rara vez presentan solo un síntoma, sino que muy a menudo tienen síntomas combinados, como nocturia y vaciamiento incompleto, o nocturia y frecuencia, o incluso una combinación de los 3 síntomas. Por consiguiente, el objetivo es tratar varios STUI al mismo tiempo en el mismo paciente.

El estudio EpiLUTS, que evaluó a más de 14.000 pacientes en Europa y Estados Unidos, muestra que los STUI pueden ser muy variables (fig. 1)⁴.

Entre los diferentes STUI, la nocturia es sin duda el más importante y molesto, ya que tiene un impacto considerable en la calidad de vida (CdV) de los pacientes. Se ha notificado que los pacientes que experimentan más de 3 episodios de nocturia por noche sufren una disminución importante en su CdV, sobre todo cuando tienen entre 40-59 años de edad⁵.

Otro aspecto importante a considerar es que los varones con STUI, especialmente si tienen más de 65 años de edad, presentan generalmente una serie de comorbilidades como hipertensión, dolor de espalda, cambios en la visión, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes, incontinencia y riesgo de caídas debido a hipotensión arterial. Todos estos trastornos se han de tratar de manera adecuada, y se deben

Síntomas de llenado	Síntomas de vaciado	Síntomas posmiccionales
Urgencia	Chorro débil	Sensación de vaciado incompleto
Nocturia	Micción en regadera	Goteo posmiccional
Frecuencia	Chorro intermitente	
Incontinencia urinaria de urgencia	Retardo	
	Esfuerzo miccional	
	Goteo miccional	

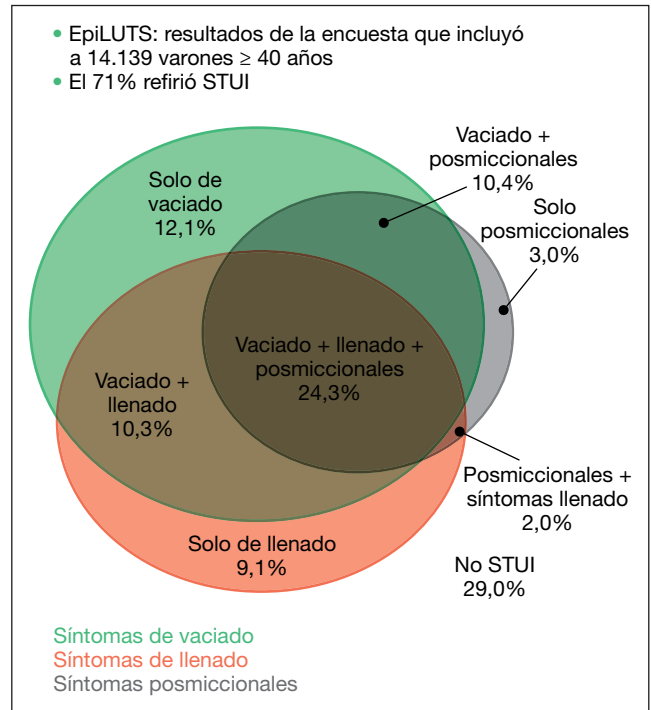


Figura 1 Variedad y grado de molestia de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Adaptada de referencia 4.

tomar en consideración debido a posibles interacciones con diferentes terapias médicas⁶.

Los pacientes con STUI experimentan con frecuencia cambios en la función sexual. Los resultados de un estudio realizado por Rosen et al mostraron que, frecuentemente, los pacientes mayores de 60 años tienen pocas erecciones o ninguna, mientras que casi el 20% de los pacientes con edades entre los 60 y los 70 años experimentan disfunción eréctil (DE). Se comunican datos similares en términos de disfunción eyaculatoria, que se caracteriza por una disminución de la misma o la no eyaculación. Esta condición es particularmente frecuente entre los pacientes mayores de 70 años⁷.

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es la patología del varón que más se asocia a los STUI, y es una causa frecuente de alteración en la CdV⁸.

De todas formas, no siempre la causa de los STUI en los varones es la HBP. Existen otras patologías del tracto urinario, cardíacas y metabólicas, que pueden manifestarse con síntomas parecidos, por lo que es muy importante que desde la atención primaria (AP) se sepan distinguir las distintas causas de STUI. La complejidad de los STUI obliga a un diagnóstico detallado de los STUI en el varón, para planear la mejor estrategia terapéutica⁹.

Papel de los alfabloqueantes en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior/ hiperplasia benigna de próstata

Desde hace años, la práctica totalidad de las guías consultadas concluyen que, con un nivel de evidencia 1a y con un grado de recomendación A, los alfabloqueantes en monoterapia representan el tratamiento de primera elección en pacientes con STUI moderados-graves secundarios a HBP⁹⁻¹².

El sistema nervioso simpático desempeña un papel fundamental en la regulación del aparato urinario inferior. Mientras que el sistema parasimpático inerva al músculo detrusor, el simpático ejerce un papel fundamental en el trigono, cuello vesical y uretra proximal. Existen 2 tipos de receptores α -adrenérgicos, los α_1 , postsinápticos, y los α_2 , que pueden ser pre o postsinápticos. Cuando se estimulan los receptores α_1 se produce una contracción de la musculatura lisa y, al mismo tiempo, una contracción miocárdica, un aumento de la glucogenolisis, por acción central, y una mayor psicomotricidad. La estimulación de los receptores α_2 postsinápticos consigue una contracción de la musculatura lisa junto con un aumento de la agregación plaquetaria, una inhibición de la lipólisis y una mayor liberación de insulina¹³. Sabiendo que, en buena medida, la presión uretral en la HBP está mediada por la activación de los receptores α_1 adrenérgicos, la diana farmacológica es el bloqueo de estos receptores.

Los alfabloqueantes constituyen un grupo farmacológico que en su origen, debido a su efecto vasodilatador, se utilizaron para tratar la hipertensión arterial. Posteriormente se observó que presentaban un efecto beneficioso sobre los STUI al actuar sobre los receptores α_1 adrenérgicos. Los receptores α_1 se encuentran a nivel de vejiga, cuello vesical y próstata. Se conocen diferentes subtipos de receptores α_1 (A, B, D). En la vejiga, el subtipo α_1 más frecuente es el α_1D , en el cuello vesical existen el α_1D y el α_1A , mientras que en la próstata predomina el subtipo α_1A en un 98%, y el subtipo α_1B se encuentra en mayor proporción a nivel vascular¹⁴.

Inicialmente se utilizaron en el tratamiento de la HBP alfabloqueantes no selectivos, que actuaban sobre los receptores α_1 y α_2 (fentolamina, fenoxibenzamina), pero se dejaron de usar en la HBP porque producían muchos efectos secundarios (hipotensión ortostática, taquicardias, síncope, congestión nasal y arritmias). Posteriormente aparecieron alfabloqueantes selectivos de los receptores α_1 (doxazosina, terazosina, alfuzosina), y actualmente se dispone de fármacos más uroselectivos, como tamsulosina y silodosina^{9,13}.

Un objetivo en los últimos años ha sido encontrar fármacos con un nivel de uroselectividad mayor, es decir, que sin disminuir su eficacia consigan un menor porcentaje de efectos secundarios. En este sentido ha surgido el concepto de “uroselectividad”, el cual hace referencia a la mayor afinidad que tienen tamsulosina y silodosina sobre el subtipo del receptor α_1A para conseguir los efectos beneficiosos (mejoría de los STUI) con un mejor perfil de seguridad. Los otros alfabloqueantes (doxazosina, terazosina, alfuzosina) presentan más efectos secundarios (sobre todo hipotensión ortostática, cefalea, mareo y síncope), mediados fundamentalmente por el bloqueo de los receptores α_1B y α_1D , y clínicamente presentan una eficacia similar^{9,13}.

Globalmente, los alfabloqueantes producen una mejoría rápida de los síntomas (4-6 puntos en la puntuación internacional de los síntomas prostáticos [IPSS]), mejoría en la CdV (1-1,5 puntos) y en el flujo máximo (2-3 ml/s). Su acción máxima beneficiosa aparece a partir de la segunda-cuarta semanas de iniciar el tratamiento. No tienen ningún efecto sobre el volumen de la próstata, no modifican la progresión natural de la enfermedad ni alteran los valores del antígeno prostático específico (PSA)^{9,15}.

Tabla 2 Selectividad de los alfabloqueantes por el subtipo α_1A

Fármaco	Selectividad por receptores	
	α_1A/α_1B	α_1A/α_1D
Terazosina	0,3	1,8
Alfuzosina	0,5	1,4
Doxazosina	0,6	1,8
Tamsulosina	6,3	12
Silodosina	162	55

Adaptada de referencia 18.

La tamsulosina fue el primer alfabloqueante que apareció con mayor grado de uroselectividad, aunque esa mejoría no redundó en una mayor mejoría clínica; la ventaja se basaba en poder utilizar la dosis de 0,4 mg sin necesidad de escalar dosis^{13,16}.

A principios de la década de los noventa del siglo xx se descubrió silodosina, que es el alfabloqueante más uroselectivo sobre los receptores α_1A , siendo esta selectividad para receptores α_1A frente a α_1B 38 veces superior a la de tamsulosina, por lo que apenas tiene efectos sobre la presión arterial¹⁷, y presenta un alto perfil de seguridad en pacientes afectados de insuficiencia cardíaca y/o tratados con diversos fármacos antihipertensivos (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, antagonistas del calcio y diuréticos). En la tabla 2 se resume la selectividad de los alfabloqueantes por el receptor α_1A ¹⁸.

Evaluación de silodosina: el enfoque estándar

Se realizaron un total de 3 ensayos para el dossier de registro de silodosina en el tratamiento de pacientes con HBP^{19,20}. Estos ensayos aleatorizados y controlados con placebo se llevaron a cabo tanto en Estados Unidos¹⁹ como en Europa²⁰, con un total de 1.878 pacientes reclutados, de los cuales 847 recibieron silodosina. La dosis recomendada es de 8 mg/día.

El objetivo principal de los ensayos realizados en Estados Unidos fue evaluar la eficacia y seguridad de silodosina en el tratamiento de la HBP, mientras que el ensayo en Europa demostró la superioridad de silodosina en comparación con placebo y la no inferioridad respecto a tamsulosina. En ambos casos, el objetivo primario fue un cambio en el IPSS desde la basal hasta la última observación. Los resultados de los ensayos en Estados Unidos indican que silodosina produjo una mejoría rápida de los síntomas urinarios, que se mantuvo durante 12 semanas, y que fue bien tolerada, con una baja incidencia de efectos secundarios (hipotensión ortostática incluida). El estudio en Europa también mostró que silodosina es un tratamiento eficaz y bien tolerado para el alivio de los síntomas, tanto de vaciado como de llenado, en los pacientes con STUI. Este ensayo también demostró que, en general, silodosina no es inferior a tamsulosina y que únicamente silodosina tiene un efecto significativo sobre la nocturia frente a placebo²⁰.

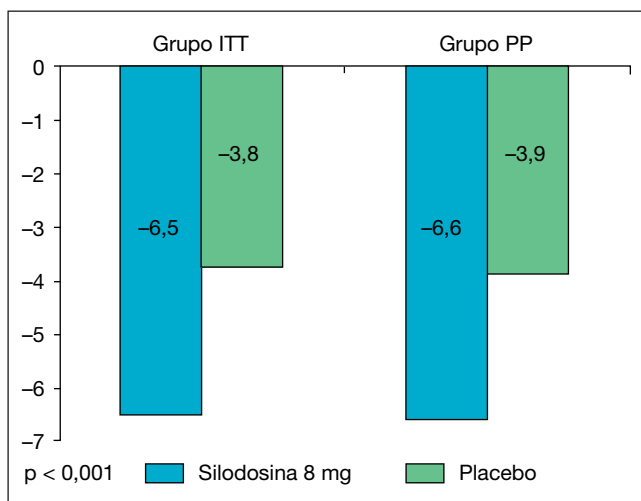


Figura 2 Reducción del IPSS en pacientes tratados con silodosina 8 mg frente a placebo en la población ITT y en la población PP. ITT: por intención de tratar; PP: población por protocolo. Adaptada de referencia 21.

Las características de los pacientes en los ensayos de registro fueron en general consistentes con todos los demás estudios con alfabloqueantes publicados en la literatura científica. Cabe mencionar que casi un tercio de los pacientes incluidos presentó hipertensión, DE o trastornos de la eyaculación²¹.

El análisis combinado de los datos de estos 3 ensayos muestra que el tratamiento con silodosina se asoció con una reducción estadística y clínicamente significativa en el IPSS, tanto en el grupo por intención de tratar (ITT) como en el grupo de población por protocolo (PP), en comparación con placebo (fig. 2)²¹. Se observó la misma respuesta cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la gravedad de los síntomas al inicio del estudio ($IPSS \leq 0$ o > 20). El beneficio conseguido asociado al tratamiento con silodosina fue clínica y estadísticamente significativo en los subgrupos de pacientes, alcanzando una disminución del 25% en la puntuación total del IPSS, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

El tratamiento con silodosina también se asoció con una reducción estadísticamente significativa en los STUI más frecuentes, como los de llenado y vaciado, con una mejoría significativa en la puntuación de la CdV. La velocidad de flujo también mejoró cerca de 1 ml/s, tanto en el análisis ITT como en el PP.

Silodosina fue eficaz independientemente de la edad del paciente, según el análisis estratificado de los pacientes de acuerdo a la edad. Del mismo modo, el beneficio relacionado con el tratamiento fue muy similar en los pacientes con diferentes valores del PSA (≤ 0 o $> 1,5$ ng/ml), lo cual muestra que el beneficio terapéutico de silodosina es independiente del volumen de la próstata²². De hecho, aunque se cree que el tratamiento con alfabloqueantes es más eficaz en pacientes con próstatas pequeñas, hay datos que muestran que cuanto más grande es la glándula, mayor será la mejoría conseguida con silodosina²³.

Una de las características únicas de silodosina es su perfil de seguridad, el cual parece ser superior al de todos los otros alfabloqueantes disponibles. A excepción de la eyacu-

lación retrógrada, mejor definida como anaeyaculación, que se reportó en el 22% de los casos, solo se observó una ligera diferencia entre silodosina y placebo en todos los efectos secundarios comunes a los alfabloqueantes, como mareos, hipotensión ortostática, congestión nasal y rinitis²¹.

La estratificación de los pacientes según la edad mostró que los varones menores de 65 años experimentaron anaeyaculación en casi el 30% de los casos, mientras que todos los demás efectos secundarios estaban prácticamente ausentes. Por otro lado, los varones mayores de 65 años de edad experimentaron anaeyaculación con menos frecuencia y, curiosamente, rara vez sufrían otros acontecimientos adversos, incluyendo hipotensión ortostática, una de las principales preocupaciones en este grupo de pacientes²².

Dada la importancia de la eyaculación retrógrada, se realizó un análisis *post-hoc* para evaluar la respuesta a silodosina según el trastorno de la eyaculación. Los resultados indican que los varones con disfunción eyaculatoria obtienen un mayor beneficio clínico con silodosina en términos de mejoría clínica en el flujo urinario y en síntomas (representado, ya sea por una mejoría del 30% o una mejoría de 3 unidades en el IPSS)²⁴.

Además, la anaeyaculación no influye en la tasa de abandono, que no mostró prácticamente ninguna diferencia (0,5%) entre silodosina y placebo. De hecho, la anaeyaculación parece ser más preocupante en los pacientes más jóvenes (≤ 65 años), en los que la tasa de abandono fue del 3,2%, mientras que los pacientes de edad avanzada que reciben tratamiento con silodosina mostraron tasas de abandono más bajas frente a placebo²².

Otro aspecto importante a considerar es el efecto que cada síntoma individual tiene sobre la CdV del paciente. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto que la nocturia es el STUI más frecuente por el que los pacientes acuden a su médico de AP³; mientras que la combinación de STUI más común que tiene un impacto notable en la CdV de los pacientes parece ser la tríada: nocturia, aumento de la frecuencia miccional y sensación de vaciado incompleto^{3,25}.

En este sentido, un subanálisis del estudio europeo sobre el efecto de silodosina sobre la nocturia informó de una reducción significativa de este síntoma con silodosina respecto a placebo (el 67 frente al 55%; $p < 0,05$) en el subgrupo de la población ITT con al menos 2 episodios de nocturia al inicio. Curiosamente, la mejoría frente a placebo fue estadísticamente significativa solo en el grupo de silodosina, pero no en el grupo de tamsulosina (el porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un episodio fue del 63%, y fue muy similar al grupo placebo)²⁰.

Considerando como síntomas de especial importancia clínica por su impacto en la CdV de los pacientes la sensación de vaciado incompleto, la frecuencia miccional y la nocturia, en otro subanálisis del estudio europeo se evaluó el número de pacientes que presentaban una mejoría simultánea en estos 3 síntomas. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con silodosina presentó una mejoría simultánea de los 3 síntomas comparados con placebo. En particular, el porcentaje de pacientes con una mejoría simultánea de los 3 síntomas fue mayor con silodosina que con tamsulosina, tanto en el análisis de toda la población del estudio (el 35 frente al 27,7%; $p = 0,03$) como en el subgrupo de pacientes con al menos 2 episodios de nocturia al inicio del estudio (el 40,7 frente al 32,4%; $p = 0,03$). En

conclusión, los datos de eficacia de este subanálisis indican que silodosina es significativamente más eficaz que tamsulosina y placebo en la mejoría simultánea de la nocturia, vaciado incompleto y frecuencia miccional^{20,26}.

La comparación entre silodosina y tamsulosina ha sido evaluada en otro estudio a corto plazo aleatorizado, doble ciego, cruzado, en el que los pacientes fueron tratados con silodosina 4 mg 2 veces al día durante 4 semanas y después con tamsulosina 0,2 mg durante 4 semanas o a la inversa. El primer grupo de pacientes, que recibió silodosina antes de tamsulosina, mostró una mejoría significativa en la puntuación total del IPSS después de la terapia con silodosina, mientras que posteriormente no se observaron cambios al pasar a tamsulosina. Por otra parte, los pacientes del segundo grupo también comunicaron un beneficio clínico después del tratamiento con tamsulosina, aunque más pequeño en comparación con los tratados con silodosina, y experimentaron una mejoría significativa posterior después de cambiar a silodosina. Además, silodosina parece ofrecer una ventaja frente a tamsulosina en el tratamiento de la nocturia; de hecho, este síntoma mejoró más notablemente en el primer grupo de pacientes en comparación con el segundo²⁷.

En estudios más a largo plazo se ha constatado que el efecto clínico de silodosina perdura sin modificaciones significativas^{28,29}.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la frecuente asociación entre los STUI y la DE, y la presencia y gravedad de STUI son factores de riesgo independientes para el desarrollo de DE^{7,30}. Por este motivo, no es raro que los pacientes con HBP y DE puedan estar recibiendo inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (iPDE-5), que son vasodilatadores leves. Dado que algunos alfabloqueantes pueden inducir hipotensión ortostática incluso en pacientes normotensos, existe la posibilidad de que la combinación de los alfabloqueantes con los iPDE-5 pueda aumentar el riesgo de hipotensión ortostática (y como consecuencia, en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos iPDE-5 se incluyen consejos de prudencia sobre el uso concomitante de estos fármacos con alfabloqueantes). Un ensayo clínico de fase I controlado con placebo y realizado en voluntarios sanos sugiere que la administración conjunta de silodosina con una dosis máxima terapéutica única de sildenafil o tadalafil en comparación con la administración conjunta de placebo solo, no tiene ningún efecto clínico sobre la presión arterial ortostática ni sobre la aparición de síntomas ortostáticos. Dado que el estudio no planteó problemas de seguridad, se concluyó que no es necesario realizar ningún ajuste de dosis cuando silodosina se administra conjuntamente con iPDE-5³¹.

Los alfabloqueantes pueden tener diversos efectos sobre el intervalo QT (expresión electrocardiográfica de despolarización y repolarización ventricular) y pueden causar arritmias ventriculares. En este sentido, se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para evaluar el impacto de silodosina sobre la prolongación del intervalo QT. Este estudio demostró que el tratamiento con silodosina no demora la repolarización cardíaca, mientras que el control activo (moxifloxacino, un antibiótico con ligero aumento del intervalo QT conocido) produjo los cambios esperados del intervalo QT. Estos resultados demuestran que silodosina no tiene efecto sobre la prolongación del intervalo QT³².

La obstrucción prostática benigna (OPB) es una cuestión clave en los pacientes con HBP. El diagnóstico correcto de la OPB requiere un estudio de presión/flujo (EPF) invasivo, en el que se determinan los parámetros urodinámicos de Q_{max} y presión del detrusor en el Q_{max} ($PdetQ_{max}$), que se utilizan para calcular el *Bladder Outlet Obstruction Index* (BOOI, índice de obstrucción de la salida vesical). La obstrucción se define como un patrón miccional de presión alta/flujo bajo, y se diagnostica su presencia cuando el BOOI es > 40 . Aunque se recomienda el empleo del BOOI para medir el nivel de obstrucción, la mayor parte de los estudios que han evaluado el tratamiento con alfabloqueantes para los STUI/HBP han limitado su análisis a la uroflujometría libre, la puntuación sintomática y el volumen del residuo posmiccional. Sin embargo, tan solo en unos pocos estudios de gran calidad se han evaluado los resultados urodinámicos del tratamiento con alfabloqueantes por lo que respecta a los parámetros de EPF en pacientes con STUI/HBP, y los resultados no han sido concluyentes³³.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados con objeto de esclarecer los resultados urodinámicos del tratamiento con alfabloqueantes por lo que respecta al BOOI y otros parámetros urodinámicos principales del EPF en pacientes con STUI/HBP. Así, la variable de valoración principal fue el cambio en el BOOI. Las variables de valoración secundarias fueron el Q_{max} y la $PdetQ_{max}$. Se realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para comparar los alfabloqueantes con el placebo. Se seleccionaron 17 estudios para la inclusión. El análisis global de los datos combinados mostró un cambio medio del BOOI de $-14,19$ ($p < 0,0001$), un cambio medio de la $PdetQ_{max}$ de $-11,39$ cmH₂O ($p < 0,0001$) y una mejoría media del Q_{max} de $2,27$ ml/s ($p < 0,0001$). El análisis de subgrupos mostró un cambio medio del BOOI de $-14,88$ ($p = 0,01$) con alfuzosina, $-19,41$ ($p = 0,01$) con doxazosina, $-16,47$ ($p < 0,0001$) con naftopidil, $-30,45$ ($p < 0,0001$) con silodosina, $-14,27$ ($p = 0,002$) con tamsulosina y $-6,69$ ($p = 0,005$) con terazosina. El subanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que incluían un grupo de placebo mostró una mejoría significativa del BOOI en los pacientes tratados con alfabloqueantes. La metarregresión reveló la existencia de una asociación positiva entre el porcentaje de pacientes con obstrucción en la situación basal y la mejoría del BOOI después del tratamiento con alfabloqueantes. Por tanto, según esta revisión sistemática, se puede concluir que los alfabloqueantes mejoran de manera eficiente la OPB en los varones con STUI/HBP, y esta mejoría es mayor con silodosina³³.

Evaluación de silodosina: uso en la “vida real” y perfil del paciente

El estudio Silodosin in Real-life Evaluation (SiRE) es un estudio de fase IV, europeo, realizado en la “vida real”, para validar los datos de los ensayos de registro y confirmar el perfil de riesgo-beneficio positivo de silodosina en un entorno que pueda reflejar más estrechamente la práctica clínica³⁴.

Este ensayo se caracteriza por unos criterios de inclusión y exclusión muy amplios, con el fin de maximizar la similitud con una población “en la vida real”. Los criterios de inclusión englobaban: edad mayor de 60 años; STUI de leves a

moderados que requerían tratamiento médico; un diagnóstico clínico de agrandamiento benigno de la próstata/OPB/HBP y una puntuación IPSS total ≥ 12 . Los criterios de exclusión fueron minimizados en lo posible, sin límite de edad, la aceptación de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades endocrinas y restricciones excepcionales en términos de medicación concomitante³⁴.

El parámetro primario de eficacia utilizado en este estudio fue un descenso $\geq 25\%$ en la puntuación total del IPSS respecto del valor inicial, un criterio de valoración ya utilizado en estudios anteriores y en los ensayos de registro. Los criterios de valoración secundarios incluyeron: una disminución > 3 puntos en la puntuación total del IPSS; un cambio desde la basal en la puntuación total del IPSS y de las subpuntuaciones de llenado y vaciado; un cambio desde la basal en la CdV; un cambio desde la basal en la nocturia grave, y el porcentaje de sujetos que mostraron una mejoría en los síntomas percibidos como más molestos al inicio del estudio (cuestionario ICS-varones)³⁴.

Las características basales de los pacientes mostraron que la población de este ensayo fue muy similar a la que se observa con mayor frecuencia en la práctica clínica en términos de edad, puntuación IPSS, subpuntuación IPSS de llenado y vaciado y CdV (tabla 3).

Cabe señalar que, según los resultados de la pregunta 8 del IPSS, los pacientes se sentían muy molestos por sus síntomas, y que el 67% de ellos consideraba su situación como insatisfactoria, infeliz o terrible. La nocturia fue muy frecuente entre los pacientes, casi un 85% de los varones experimentaba al menos 2 episodios de nocturia por noche, y un 54% al menos 3 episodios por noche. De acuerdo con los resultados del IPSS, la mayoría de los pacientes consideraba la nocturia como el síntoma más molesto, seguido por la frecuencia y la disminución del flujo³⁴.

Una característica peculiar de los pacientes reclutados en el SiRE era que estos también presentaban enfermedades concomitantes como hipertensión (54,5%), dislipemia (19,5%) y diabetes (17,4%), debido a que los criterios de exclusión fueron muy extensos. La disfunción sexual también estaba presente en estos pacientes, ya sea como DE (15,5%) o disfunción eyaculatoria (3,8%). Dada la presencia de diversas comorbilidades, los pacientes recibieron varios medicamentos de forma concomitante (tabla 4)³⁴.

Tabla 3 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio SiRE (Silodosin in Real-life Evaluation)

Características	Datos en situación basal
Edad, años (media \pm DS)	67,8 \pm 5,7 (< 65 : 33%; 65-74: 52%; ≥ 75 : 15%)
Puntuación IPSS	18,9 \pm 5 (< 20 : 61%; ≥ 20 : 38,3%)
IPSS síntomas llenado	8,1 \pm 2,7
IPSS síntomas vaciado	10,8 \pm 3,6
CdV	4 \pm 1,2

DS: desviación estándar; IPSS: puntuación internacional de los síntomas prostáticos; CdV: calidad de vida.
Adaptada de referencia 34.

Tabla 4 Fármacos concomitantes que recibían los pacientes al inicio del estudio SiRE (Silodosin in Real-life Evaluation)

	Silodosina 8 mg n = 1.036
Activadores del sistema renina-angiotensina, n (%)	434 (41,9)
Hipolipemiantes, n (%)	240 (23,2)
Betabloqueantes, n (%)	226 (21,8)
Antitrombóticos, n (%)	208 (20,1)
Antidiabéticos, n (%)	163 (15,7)
Diuréticos, n (%)	139 (13,4)
Bloqueadores de los canales del calcio, n (%)	140 (13,5)

Adaptada de referencia 34.

Sorprendentemente, la mayoría de los pacientes no tenía experiencia con otros tratamientos similares, y solo el 20% había recibido previamente tratamiento para los STUI³⁴.

Datos de eficacia

Después de 6 meses de tratamiento, el 77% de los pacientes mostró una reducción en el total de la puntuación IPSS de al menos el 25%. Se observó una respuesta precoz al tratamiento, después de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento, y alcanzó una meseta (alrededor de 70%) en la semana 12 hasta el final del tratamiento (tabla 5)³⁴.

El 80% de los pacientes obtuvo una disminución en 3 dominios del IPSS, con una reducción en la puntuación total del IPSS de 8,3 \pm 6,1 (de 18,9 \pm 4,9 a 10,6 \pm 6,0). Los pacientes informaron mejoras también en las subpuntuaciones de llenado (-3,2 \pm 3,0) y vaciado (-5,1 \pm 4,1) y en términos de CdV³⁴.

En casi el 50% de los casos, el tratamiento con silodosina también se asoció con una mejoría sustancial respecto a los síntomas más molestos. Es de destacar que, a pesar de que el 20% de los pacientes sufría poliuria nocturna, el tratamiento con silodosina disminuyó la nocturia en un 30% de los casos³⁴.

Los análisis de los subgrupos demostraron que la respuesta a silodosina fue independiente de la edad (≤ 65 años, 65-74 años, ≥ 75 años) o de la gravedad de la enfermedad (IPSS < 0 o ≥ 20). Además, no hubo diferencia significativa en el porcentaje de respondedores de acuerdo a la presencia de enfermedades concomitantes o tratamiento concomitante con iPDE-5 o medicamentos antihipertensivos, lo que sugiere que la eficacia de silodosina es independiente de la medicación concomitante y de las comorbilidades. El análisis de los subgrupos realizado al inicio del estudio mostró que los pacientes *naïve* (no tratados previamente) tuvieron una tasa de respuesta más alta (79%) en comparación con los pacientes que habían recibido tratamiento previo. Este hallazgo sugiere que silodosina se podría recomendar como tratamiento de primera línea³⁴.

Tabla 5 Porcentajes de pacientes que respondieron a silodosina en cada visita

Porcentaje de pacientes respondedores según IPSS	Grupo FAS n = 994
<i>Visita 3 (semana 4)</i>	
n	963
R	621
(%)	64,5
WCL	61,4-67,4
<i>Visita 4 (semana 12)</i>	
n	909
R	698
(%)	76,8
WCL	73,9-79,4
<i>Visita 5 (semana 24)</i>	
n	921
R	715
(%)	77,6
WCL	74,8-80,2
<i>Final del estudio</i>	
n	994
R	766
(%)	77,1
WCL	74,3-79,6

FAS: *full analysis set*; IPSS: puntuación internacional de los síntomas prostáticos; n = número; R: respondedores; WCL: *Wilson confidence limits* (95%).
Adaptada de referencia 34.

Datos sobre seguridad

El perfil de seguridad de silodosina observado en este ensayo “en la vida real” es totalmente comparable al observado en los estudios de registro. La mayoría de los efectos secundarios, como mareos, hipotensión y vértigo fueron extremadamente raros (tabla 6); el acontecimiento adverso más relevante, reportado por un 17,9% de los pacientes, fue el de trastorno de la eyaculación. Este efecto secundario fue notificado especialmente por los pacientes menores de 65 años (25,1%), mientras que se observó con menos frecuencia en pacientes mayores de 75 años. Sin embargo, es importante señalar que los trastornos de la eyaculación no fueron percibidos por los pacientes como un problema grave y esto se confirmó por la baja tasa de abandono en el ensayo (2,4%)³⁴.

Una de las principales preocupaciones de los pacientes tratados con alfabloqueantes es la seguridad cardiovascular; sin embargo, en este ensayo, silodosina confirmó la ausencia de cambios significativos en la presión arterial sistólica y diastólica o en la frecuencia cardíaca³⁴.

En general, los resultados del ensayo SiRE confirman totalmente los previamente demostrados en ensayos de registro. Silodosina 8 mg es altamente eficaz en la mejoría de los

Tabla 6 Acontecimientos adversos en los pacientes que recibieron tratamiento con silodosina en el estudio SiRE (Silodosin in Real-life Evaluation)

Término preferido	n (%)
Fallo en la eyaculación	185 (17,9)
Mareo	20 (1,9)
Disfunción eréctil	16 (1,5)
Diarrea	13 (1,3)
Cefalea	10 (1,0)
Hipotensión	7 (0,7)
Vértigo	7 (0,7)
Anorgasmia	7 (0,7)
Sequedad de boca	6 (0,6)
Congestión nasal	6 (0,6)
Descenso de la libido	5 (0,5)

Adaptada de referencia 34.

STUI en todos los grupos de edad, con independencia de las enfermedades/medicamentos concomitantes; además, silodosina disminuye marcadamente los STUI/HBP más molestos, como la nocturia, la frecuencia o el vaciado incompleto. Silodosina presenta también una buena tolerabilidad, y la aneyaculación es el acontecimiento adverso más frecuente, especialmente comunicado por los pacientes más jóvenes, pero no está asociada con un aumento en la tasa de abandono³⁴.

Conclusiones

- Los STUI son muy frecuentes en los varones, sobre todo en los mayores de 65 años, y la nocturia es el más importante y molesto, ya que tiene un impacto considerable en la CdV de los pacientes. La HBP es la patología del varón que más se asocia a los STUI.
- Los alfabloqueantes representan el tratamiento de elección en pacientes con STUI moderados-graves secundarios a HBP.
- El concepto de “uroselectividad” hace referencia a la mayor o menor afinidad que tienen los alfabloqueantes sobre el subtipo de receptor $\alpha 1A$ (que es el que predomina a nivel del tracto urinario inferior), para conseguir los efectos beneficiosos (mejoría de los STUI) con un mejor perfil de seguridad. Este concepto explica las diferencias entre los alfabloqueantes indicados en el tratamiento de la HBP (doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina y silodosina).
- Actualmente, silodosina es el alfabloqueante más uroselectivo sobre los receptores $\alpha 1A$, uroselectividad que ha sido confirmada en diversos estudios, tanto in vitro como in vivo.
- Silodosina comparada con tamsulosina presenta una mejoría significativa cuando se analizan conjuntamente 3 de los síntomas más molestos de la HBP: nocturia, frecuencia miccional y vaciado incompleto.

- Los alfabloqueantes mejoran de manera eficiente la OPB en los varones con STUI/HBP, y esta mejoría es mayor con silodosina.
- Tanto los estudios de registro de silodosina como el estudio realizado en “la vida real” han confirmado la eficacia y la seguridad de este fármaco en el tratamiento de los pacientes con STUI. En particular, silodosina se muestra eficaz en todos los grupos de pacientes, independientemente de su edad y del volumen de la próstata y se puede administrar con seguridad en los que presenten varias comorbilidades y medicamentos concomitantes. El acontecimiento adverso observado con más frecuencia es la aneayaculación, que se ha comunicado con mayor frecuencia por los pacientes más jóvenes, pero no se asocia con un aumento de la tasa de abandono.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Abrams P. New words for old: Lower urinary tract symptoms for “prostatism”. *BMJ*. 1994;308:929-30.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21:167-78.
- Montorsi F, Mercadante D. Diagnosis of BPH and treatment of LUTS among GPs: a European survey. *Int J Clin Pract*. 2013;67:114-9.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int*. 2009;103:12-23.
- Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urol*. 2010;57:488-96.
- Bauer K, Schwarzkopf L, Graessel E, Holle R. A claims data-based comparison of comorbidity in individuals with and without dementia. *BMC Geriatrics*. 2014;14:10.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44:637-49.
- Brenes Bermúdez FJ, Pérez Feito D. LUTS-Hiperplasia Benigna de Próstata. Diagnóstico Diferencial. Etiología y Fisiología. Módulo 1. HBAP. Madrid: UroAllAP. LOKI-DIMAS; 2011. p. 25-46.
- Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology (EAU); 2016. Disponible en: <http://www.uroweb.org>
- Nickel JC, Méndez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. The Canadian Prostate Health Council and the CUA Guidelines Committee. Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2010;4:310-6.
- NICE clinical guideline. Lower urinary tract symptoms in men overview. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
- Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH). American Urological Association and Research; 2010. Disponible en: <http://www.auanet.org>
- Hernández Fernández C, Brenes Bermúdez F, Moncada Iribarren I. Utilidad de los alfa-bloqueantes en el tratamiento de distintos trastornos urológicos. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:582-7.
- Schwinn DA, Roehrborn CG. α_1 -Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2008;15:193-9.
- Yuan J, Liu Y, Yang Z, Qin X, Yang K, Mao C. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:279-87.
- Lepor H, Kazzazi A, Djavan B. α -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. *Curr Opin Urol*. 2012;22:7-15.
- Wu YJ, Dong Q, Liu LR, Wei Q. A meta-analysis of efficacy and safety of the new α 1A-adrenoceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:79-84.
- Roehrborn CG. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol*. 2009;11:S1-8.
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α (1A)-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*. 2013;189:S122-8.
- Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59:342-52.
- Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A Pooled Analysis of Individual Patient Data from Registrational Trials of Silodosin in the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS Suggestive of BPH. *BJU Int*. 2014;114:427-33.
- Novara G, Chapple CR, Montorsi F. Individual Patient Data from Registrational Trials of Silodosin in the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS Associated with BPH: Subgroup Analyses of Efficacy and Safety Data. *BJU Int*. 2014;115:802-14.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Hill LA, Volinn W. Effect of estimated prostate volume on silodosin-mediated improvements in the signs and symptoms of BPH- does prostate size matter? *Open Access J Urol*. 2011;3:89-93.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, Volinn W. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14:143-8.
- Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, et al. The burden of lower urinary tract symptoms: Evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int*. 2009;103:4-11.
- Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol*. 2014;32:1119-25.
- Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, Utsunomiya T, Tokunaga M, Tojo T, et al. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2010;17:869-75.
- Marks L, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: A 9-month open -label extension study. *Urology*. 2009;74:1318-22.
- Osman NI, Chapple CR, Tammela TL, Eisenhardt A, Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH. *World J Urol*. 2015;33:697-706.

30. Ponholzer A, Madersbacher S. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res.* 2007;19:544-50.
31. MacDiarmid SA, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Lack of pharmacodynamic interaction of silodosin, a highly selective alpha 1a-adrenoceptor antagonist, with the phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil and tadalafil in healthy men. *Urology.* 2010;75:520-5.
32. Morganroth J, Lepor H, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Effects of the Selective α 1A-Adrenoceptor Antagonist Silodosin on ECGs of Healthy Men in a Randomized, Double-Blind, Placebo and Moxifloxacin-Controlled Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:609-13.
33. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, Giannarini G, Novara G, Longo N, et al. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol.* 2016;69:1091-101.
34. Montorsi F, Gandaglia G, Chapple C, Cruz F, Desgrandchamps F, Llorente C. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: A European phase IV clinical study (SiRE study). *Int J Urol.* 2016;23:572-9.