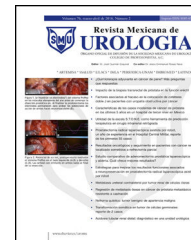




Revista Mexicana de UROLOGIA

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



CARTAS AL EDITOR

Alfa-1 bloqueantes y resultados urodinámicos en varones con síntomas del tracto urinario inferior relacionados con obstrucción benigna de próstata: ¿fin de la controversia?



Alpha-1 blockers and urodynamic outcomes in men with lower urinary tract symptoms related with benign prostate obstruction: End of the controversy?

Sr. Editor:

Los alfa-1 bloqueantes (AB) se prescriben con frecuencia como tratamiento de primera línea para los síntomas de tracto urinario inferior (STUI) de moderados a graves, asociados a la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Hasta la fecha, se han autorizado 6 AB para el tratamiento de los STUI/HBP: terazosina, doxazosina, tamsulosina, naftopidil, alfuzosina y silodosina. Con todos ellos se ha descrito una mejoría significativa de los STUI de vaciado y de llenado en comparación con el placebo¹.

Históricamente se ha dado por sentado que la fisiopatología de los STUI/HBP es el resultado de una obstrucción prostática benigna (OPB). Por consiguiente, se supuso que la mejoría de los STUI/HBP obtenida con el tratamiento con AB se debía a una reducción de la OPB que se producía por la relajación del músculo liso prostático. En los últimos años, diversas líneas de evidencia han puesto en duda este paradigma. Los estudios realizados han subrayado que la puntuación sintomática, el flujo urinario máximo y la uroflujometría libre (Q_{máx} libre), y la OPB representan aspectos diferentes de los STUI que tienen tan solo una relación limitada entre sí². Los datos publicados respaldan la creencia común de que los AB tienen un efecto mínimo sobre el flujo urinario y, por tanto, una repercusión mínima en la OPB¹.

La OPB es una cuestión clave en los pacientes con HBP. El diagnóstico correcto de la OPB requiere un estudio de presión/flujo invasivo, en el que se determinan los parámetros urodinámicos de Q_{máx} y presión del detrusor en el Q_{máx} (PdetQ_{máx}), 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 AB para los STUI/HBP han limitado su análisis a la uroflujometría libre, la puntuación sintomática y el volumen del residuo postmiccional^{3,4}. En cambio, tan solo en unos pocos estudios de gran calidad se han evaluado los resultados urodinámicos del tratamiento con AB por lo que respecta a los parámetros de estudio de presión/flujo en pacientes con STUI/HBP, y los resultados no han sido concluyentes^{2,3}.

Recientemente se ha publicado en la revista *European Urology* una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados con objeto de esclarecer los resultados urodinámicos del tratamiento con AB por lo que respecta al BOOI y otros parámetros urodinámicos principales del estudio de presión/flujo 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_{máx} y la PdetQ_{máx}. Se realizó un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo para comparar los AB con el placebo. Se llevó a cabo una revisión sistemática de las bases de datos PubMed/Medline, ISI Web of Knowledge y Scopus en mayo del 2015. Se seleccionaron 17 estudios para la inclusión⁵.

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_{máx} de -11.39 cm H₂O ($p < 0.0001$) y una mejoría media del Q_{máx} 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 ECA que incluían un grupo de placebo mostró una mejoría significativa del BOOI en los pacientes tratados con AB. 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 AB⁵.

Este metaanálisis demuestra por primera vez que los AB pueden generar resultados urodinámicos significativos en los pacientes tratados por STUI/HBP. Tiene interés señalar que el metaanálisis mostró un efecto beneficioso estadísticamente significativo favorable a los fármacos AB por lo que respecta al BOOI y la PdetQ_{máx}⁵. Esta evidencia deberá tenerse muy en cuenta a la hora de asesorar a los pacientes con STUI/HBP y cuando se analice el mecanismo de acción de los AB, por ejemplo en las próximas guías para el tratamiento de los STUI/HBP.

Tabla 1 Selectividad de los alfabloqueantes por el subtipo alfa-1A

Fármaco	Selectividad por receptores	
	Alfa-1A/Alfa-1B	Alfa-1A/Alfa-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 Roehrborn⁶.

El principal resultado de esta revisión es que los AB actúan, como clase, mejorando los resultados urodinámicos en cuanto a la OPB en este subgrupo de pacientes. De hecho, el análisis conjunto integrado de los estudios incluidos mostró una reducción neta y clínicamente significativa del BOOI después del tratamiento con AB respecto a los valores basales. Aunque la mayor parte de los estudios incluidos no eran ECA, el análisis de sensibilidad realizado por los autores confirmó una reducción significativa del BOOI tanto en los estudios no ECA como en los ECA. Además, para evaluar la posible existencia de un efecto placebo, los autores realizaron un análisis de subgrupo de los ECA que incluían un grupo de tratamiento con placebo; este análisis confirmó una mejoría significativa del BOOI en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de placebo. El análisis de subgrupo para cada AB mostró una reducción del BOOI con todos los fármacos estudiados⁵. Aunque no se han realizado comparaciones directas de los diferentes AB, los niveles más altos de mejoría del BOOI fueron los observados en los estudios realizados con silodosina, el cual difiere de los demás AB en su alta selectividad farmacológica por el subtipo de receptores alfa-1A (tabla 1)^{6,7}. Sin embargo, no se ha verificado todavía si la eficacia urodinámica depende de la selectividad farmacológica y de qué tipo es esa dependencia. Tiene interés señalar que el análisis de metarregresión demostró que los resultados urodinámicos de los AB por lo que respecta a la OPB dependen del porcentaje de varones con obstrucción en la situación basal. De hecho, la media de reducción del BOOI mostró una correlación significativa con el número de pacientes con obstrucción. En consecuencia, los pacientes con obstrucción deben considerarse la subpoblación en la que podría proporcionar el máximo beneficio un tratamiento con AB⁵.

Sin embargo, si se utiliza la herramienta de análisis por clusters «K-Means Cluster Analysis», de acuerdo con la selectividad farmacológica y con el efecto sobre la obstrucción de la próstata, se observa claramente que reúne en un grupo a terazosina, alfuzosina y naftopidil, con efecto y selectividad bajos, tamsulosina en un segundo grupo medio y, finalmente, silodosina, con una alta selectividad y efecto, existiendo una gran correlación entre ambos parámetros (fig. 1).

Por tanto, según esta revisión sistemática, podemos concluir que los AB mejoran de manera eficiente la OPB en los varones con STUI/HBP, siendo esta mejoría mayor con silodosina. Este efecto es superior en los pacientes que presentan

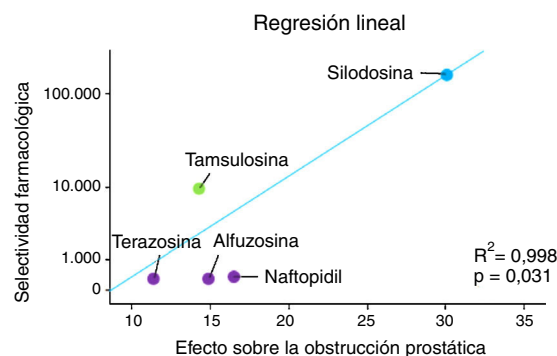


Figura 1 Correlación entre efectividad y selectividad. Adaptada de Fusco et al.⁵

una obstrucción urodinámica en la situación basal. La variación del Q_{máx} libre comporta una infravaloración del efecto real de los AB sobre la OPB, puesto que pequeñas mejoras del Q_{máx} pueden corresponder a mejoras relevantes del BOOI.

Bibliografía

1. Gravas S, Bach T, Bachmann A, 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 [consultado 21 Ago 2016]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
2. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn.* 2008;27:226–30.
3. Kortmann BB, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: A review of clinical trials. *Urology.* 2003;62:1–9.
4. Nitti VW. Pressure flow urodynamic studies: The gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 6:S14–21.
5. Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, 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.
6. Roehrborn CG. Efficacy of alpha-adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol.* 2009;11:S1–8.
7. Wu YJ, Dong Q, Liu LR, et al. 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.

A. Alcántara-Montero

Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uromx.2016.10.002>
2007-4085/

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).