

DUOMIO **HP**[®]

Doxazosina 2 mg + Finasterida 5 mg

MONOGRAFÍA





ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. TRATAMIENTO	7
2.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	7
2.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	7
3. MECANISMO DE ACCIÓN	10
3.1 Doxazosina	10
3.1.1. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA DOXAZOSINA	11
3.2. Finasterida	13
3.2.1. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA FINASTERIDA	15
3.3. COMBINACIÓN DE DOXAZOSINA Y FINASTERIDA.....	16
3.3.1. ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA COMBINACIÓN DE DOXAZOSINA Y FINASTERIDA.....	16
4. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA.....	27
4.1. FARMACODINÁMICA.....	27
4.1.1. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	28
4.2. FARMACOCINÉTICA	29
4.2.1. ABSORCIÓN	29
4.2.2. FARMACOCINÉTICA DE DOSIS ÚNICA	30
4.2.3. FARMACOCINÉTICA DE DOSIS REPETIDAS.....	30
4.2.4. Distribución	31
4.2.5. Metabolización	32
4.2.6. Excreción	32
4.2.7. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS.....	33
4.3. BIODISPONIBILIDAD	33
4.4. FARMACOLOGÍA DE SEGURIDAD	34
5. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD.....	40
6. REACCIONES ADVERSAS	41
7. CONTRAINDICACIONES.....	42
8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	43
9. PRESENTACIÓN	44
10. FORMA FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN	45
11. POSOLOGÍA.....	46
12. LISTA DE ABREVIATURAS	47
13. REFERENCIAS.....	49



1. INTRODUCCIÓN

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de tejido epitelial glandular, músculo liso y tejido conectivo dentro de la zona de transición prostática^{1,2}. Entre varias hipótesis, la HBP probablemente resulte de un proceso multifactorial, cuya etiología exacta se desconoce, pero incluso se especula sobre el papel de las células madre en este proceso³. Las hormonas esteroideas androgénicas masculinas (testosterona y dihidrotestosterona) juegan un papel permisivo, ya que su ausencia antes de la pubertad previene el desarrollo de HBP y es casi omnipresente en hombres mayores, con un aumento en la prevalencia histológica confirmada por autopsia a partir de los 40 años, alcanzando el 80% a la edad de 80 años^{4,5}. Las tasas de incidencia oscilan entre 8,5 y 41 casos/1.000 personas-año⁶.

La HPB por sí misma no requiere tratamiento y no es objetivo de una intervención terapéutica. Sin embargo, en muchos hombres, conduce a un agrandamiento prostático benigno (APB). El inicio del aumento y la tasa de crecimiento son muy variables. No todos los hombres con HPB desarrollarán APB. La próstata eventualmente puede causar obstrucción a nivel del cuello de la vejiga y la uretra prostática, lo que se denomina obstrucción prostática benigna (OPB). Asimismo, no todos los hombres con APB desarrollarán OPB. Más aún, la obstrucción también puede ser causada por otras condiciones conocidas como obstrucción infravesical (OIV). Por lo tanto, OPB es un subconjunto de OIV⁷. La HPB puede contribuir al complejo de síntomas del tracto urinario inferior masculino (STUI) a través de al menos dos hipótesis: 1. OIV/OPB por incremento volumétrico (componente estático) y 2. Aumento del tono del músculo liso y la resistencia dentro de la glándula agrandada (componente dinámico).

Junto a estos procesos anatómicos y funcionales, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) se dividen en aquellos asociados con el almacenamiento en la vejiga, el vaciado y los postmicciones.

En los hombres, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) pueden originarse en cualquier órgano de su tracto urinario inferior (TUI), como la vejiga, la próstata o la uretra y/o en el piso pélvico u órganos pélvicos adyacentes, o posiblemente estar referidos debido a una inervación anatómica similar, como en el caso de los uréteres distales⁸. En un estudio epidemiológico transversal nacional en Brasil ("Brazil LUTS")⁹, que incluyó a más de 5.000 hombres y mujeres mayores de 40 años de las 5 regiones geográficas brasileñas, se demostró que tanto hombres como mujeres tienen una prevalencia creciente de STUI con el aumento del grupo etario, corroborando otros grandes estudios epidemiológicos en Norteamérica y Europa¹⁰⁻¹³, y que, a diferencia de lo que se ha estigmatizado durante décadas, la prevalencia de síntomas de almacenamiento en hombres fue mayor que la de síntomas de vaciado, independientemente del grupo de edad. Se ha demostrado que los síntomas de almacenamiento, como el aumento de la frecuencia urinaria y la nocturia, se encuentran

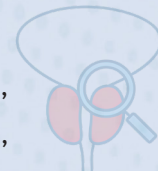


entre los síntomas que más molestan a los hombres y son los principales motivos de búsqueda de ayuda médica¹⁴. La vergüenza, las preocupaciones sobre los costos del tratamiento y la creencia de que los STUI son inevitables con el envejecimiento impiden que muchos pacientes hablen con los médicos sobre sus síntomas¹⁵, y se estima que menos del 25% de los hombres con STUI buscan tratamiento¹⁴. Por otro lado, los hombres con síntomas de vaciado (OR 2,13 [1,08-4,24]) y síntomas postmiccionales (OR 3,26 [1,75-6,06]) son más propensos a recibir tratamiento. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que los STUI en hombres deben ser cuidadosamente evaluados, para no generalizarlos y, en consecuencia, asumir decisiones terapéuticas equivocadas, dado los grandes impactos físicos y económicos derivados de esta condición clínica. Además, destacan la importancia de adoptar un tratamiento individualizado, ya que varios estudios reportan una alta incidencia (alrededor del 25% de los pacientes que reciben algún tratamiento) de insatisfacción con el tratamiento y posterior abandono del mismo (8,3%)¹⁴, ya sea por resultados intermedios por debajo de las expectativas, o debido a eventos adversos, problemas de costos y/o la necesidad de un tratamiento a largo plazo¹⁶⁻¹⁸

Estos STUI representan un daño importante para la salud de sus portadores, ya que interfieren con las actividades de la vida diaria, generan diversos grados de malestar y preocupación, e impactan en el bienestar psicológico y la salud general⁷.

Un hombre que tiene STUI mixtos, es decir, al menos un síntoma en cada momento del ciclo miccional (almacenamiento, vaciamiento y postmicción), puede estratificarse en lo que ahora llamamos “HPB-LUTS” (LUTS significa STUI, en inglés). Entonces, además de los síntomas de vaciamiento, como dificultad para iniciar la micción, chorro débil, chorro intermitente, necesidad de ayuda con el esfuerzo abdominal y goteo terminal, los hombres también pueden tener síntomas de almacenamiento, como aumento de la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, pérdidas urinarias y nocturia o síntomas postmiccionales, como sensación de vaciamiento incompleto, necesidad de volver a orinar al poco tiempo de orinar, urgencia postmiccional y goteo postmiccional⁸. La composición de este estado repercutirá en las calidades miccionales, sanitarias globales, socioeconómicas, culturales, familiares y profesionales, lo que redundará en un equilibrio entre las expectativas del paciente, del médico y la realidad que se pueda aplicar en cada caso. Por eso existen las guías (o “guidelines”) para orientar el manejo específico de cada enfermedad, pero no necesariamente deben ser seguidas estrictamente, sino adecuadas a la individualidad de cada uno.

La HPB es una enfermedad progresiva que, si no se trata, a menudo se complica. La evidencia abrumadora provino de estudios longitudinales basados en población. En la encuesta del condado de Olmsted (Minnesota, EE. UU.), se siguió durante un máximo de 12 años a una cohorte seleccionada al azar de 2.115 hombres de 40 a 79 años; hubo un aumento promedio en la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS) de 0,18 puntos por año, una disminución en Qmax (Flujo urinario máximo) de 2% por año y



un crecimiento prostático promedio de 1,9% por año.¹⁹⁻²¹ Los desenlaces severos, como retención urinaria aguda (RUA) y necesidad de cirugía relacionada con HPB, fueron bastante poco frecuentes en la cohorte general (incidencia acumulada de RUA de 2,7% durante 4 años, incidencia acumulada de cirugía relacionada con HPB de 3% durante 6 años). Sin embargo, tanto la cirugía de RUA como la cirugía de HPB estaban fuertemente relacionadas con variables basales como edad avanzada, STUI severos, bajo Qmax, aumento del residuo urinario postmiccional (RPM), agrandamiento de la próstata y antígeno prostático específico (PSA)^{22,23}.

Si no se vacía completamente la vejiga, se puede producir estasis bacteriana en la vejiga y, por lo tanto, aumentar el riesgo de infecciones del tracto urinario. Los cálculos en la vejiga también pueden formarse debido a la cristalización de las sales contenidas en la orina residual. Además, la retención urinaria crónica da como resultado un volumen urinario residual que aumenta gradualmente, con la consiguiente distensión de la vejiga. Algunos pacientes que padecen retención urinaria crónica pueden llegar a evolucionar a insuficiencia renal por uropatía obstructiva, llegando incluso a producir hidronefrosis⁴.

Así, los objetivos del tratamiento de la HPB no son solo mejorar los STUI y la calidad de vida del paciente, sino también identificar a los pacientes con riesgo de desenlaces desfavorables, para optimizar su manejo, idealmente previniendo la ocurrencia de dichos desenlaces²⁵.

En las últimas décadas se han producido importantes avances en cuanto al alcance de la difusión del conocimiento, tanto a nivel poblacional como médico, promoviendo una mejor exploración del estado urinario de los pacientes, mejores herramientas diagnósticas, más alternativas terapéuticas y, en consecuencia, mejores resultados y estándares de calidad de vida.

Para lograr estos objetivos, algunos puntos son estratégicos para centrar el abordaje en el paciente y obtener el éxito deseado. En primer lugar, es necesario establecer una conexión cordial (“*rapport*”) con el paciente, que transmita aceptación, seguridad y confianza. Debe ser una actitud genuina pero abierta, y debe individualizar su enfoque de acuerdo con las diferencias culturales y circunstanciales.

La exploración de quejas y síntomas debe comenzar con la investigación mediante preguntas abiertas y la escucha atenta, prestando atención a las claves cognitivas de los lenguajes verbales y no verbales, y la posterior orientación con preguntas específicas para encaminar el diagnóstico racional y el alineamiento de expectativas, con el fin de minimizar posibles frustraciones futuras, tanto desde el punto de vista del paciente como del médico. Los diferentes fenotipos deben ser evaluados para detectar las correlaciones fisiopatológicas que puedan coexistir en el cuadro presentado²⁶. El examen físico completo y específico, como el tacto rectal, es fundamental, tanto para detectar cambios urológicos



como posibles estigmas que puedan sugerir diagnósticos diferenciales. En este momento hay dos escenarios: un paciente que es nuevo en investigación y tratamiento y otro con un paciente que ya ha sido manipulado. Independientemente de esto, se debe tener presente la idea de las recomendaciones genéricas.

Para una comprensión más segura de la condición miccional que presenta el paciente, se deben excluir algunas condiciones clínicas que pueden ser la causa principal de la disfunción miccional y que, cuando son tratadas o controladas, pueden resultar en una remisión parcial o total de los STUI. Las recomendaciones actuales indican que, además de una historia clínica detallada y un examen físico completo, la aplicación de un cuestionario de puntuación de síntomas puede ayudar a cuantificar y calificar los síntomas, así como análisis de orina simples, niveles de PSA (siempre que el diagnóstico de cáncer de próstata pueda alterar el tratamiento) y la medición de residuo postmiccional, también considerados pasos generales en la evaluación diagnóstica. De forma no obligatoria, pero recomendable siempre que los síntomas produzcan molestias, se puede solicitar una ecografía prostática, informe de frecuencia y volumen urinario (ficha resumen del diario miccional) y uroflujometría. Desde el momento en que se confirma el diagnóstico de “HPB-LUTS”, se debe planificar el tratamiento, preferentemente de forma individual, como se ha defendido anteriormente, y con una decisión compartida con el paciente y/o familia. En casos de disfunción miccional compleja, múltiples comorbilidades o fracaso terapéutico inicial, se puede recomendar el estudio urodinámico para ayudar al diagnóstico racional²⁷.



2. TRATAMIENTO PARA HPB

El tratamiento de la HPB tiene como objetivo no solo mejorar los síntomas del tracto urinario inferior, sino también mantener esta mejoría a largo plazo, con el objetivo de prevenir o reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, evitando así la disfunción vesical y complicaciones como retención urinaria por obstrucción o falla de la vejiga y necesidad de cirugía.

2.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

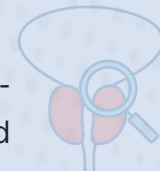
De manera consensuada, se entiende que la orientación educativa sobre el problema y el camino terapéutico, así como el fomento de cambios de comportamiento, son las medidas de primera línea en cualquier disfunción miccional masculina.

Para aquellos pacientes con síntomas leves a moderados y sin complicaciones asociadas, el tratamiento puede ser la espera vigilante (“*watchful waiting WW*”), hasta que el paciente informe un empeoramiento de la calidad de vida y el volumen miccional residual.⁹ Un estudio de seguimiento prospectivo de 5 años que comparó la espera vigilante (*WW*) y resección transuretral de próstata (RTUP) en hombres con síntomas moderados, demostró que aquellos pacientes que se sometieron a cirugía mostraron una mejoría en los síntomas urinarios en comparación con el grupo *WW* (tasas de flujo postoperatorio y volumen miccional residual). Además, se encontró que en el grupo *WW*, el 36% de los pacientes requirieron cirugía dentro de los 5 años.⁹ Aproximadamente el 85% de los hombres permanecieron en el grupo *WW* durante 1 año y alrededor del 65% durante 5 años²⁸. Según los datos de estos estudios, el deterioro de la calidad de vida y el volumen residual postmiccional fueron los mejores predictores de fracaso en la espera vigilante.

2.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En cuanto al tratamiento farmacológico, se intenta estratificar a los hombres según sus síntomas y datos clínicos para seguir una línea determinada. Esto denota la importancia de reconocer las necesidades de cada paciente. Para aquellos con predominio de síntomas de vaciamiento, la terapia farmacológica inicial debe estar dirigida a ellos, mediante la administración de alfa-bloqueadores (AB), inhibidores de la 5-alfa reductasa (5ARI) y/o inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I5-PDE), como monoterapia o en combinación, dependiendo de la combinación de la condición clínica y la necesidad.

Los AB actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina liberada endógenamente, disminuyendo el tono del músculo liso de la próstata, la uretra y la vejiga (cuello de la vejiga), proporcionando un rápido alivio sintomático³⁰. Sin embargo, no tienen efecto sobre el



volumen de la próstata y han demostrado ser ineficaces para reducir las complicaciones relacionadas con la progresión de la HPB, como la RUA y la necesidad de cirugía prostática³⁰⁻³². Aunque las diferentes formulaciones dan como resultado diferentes perfiles farmacocinéticos y de tolerabilidad, la diferencia general en la eficacia clínica entre las diferentes formulaciones parece modesta³³. Los efectos clínicos tardan algunas semanas en desarrollarse por completo, pero una eficacia significativa sobre el placebo puede ocurrir en horas o días³⁴. Los estudios controlados muestran que los AB reducen el IPSS en aproximadamente un 30-40% y aumentan el Qmax en aproximadamente un 20-25%. En estudios abiertos se han documentado mejorías del IPSS de hasta 50% y del Qmax de hasta 40%^{35,36}. Los eventos adversos más frecuentes de los AB son astenia, mareos e hipotensión ortostática, más pronunciados con doxazosina y terazosina y menos frecuentes con alfuzosina y tamsulosina³⁷. Los riesgos de caída (OR 1,14) y de sufrir una fractura (OR 1,16) son mayores con el uso de AB, probablemente como consecuencia de la hipotensión inducida³⁸. Una revisión sistemática concluyó que los AB no afectan la libido, tienen un pequeño efecto beneficioso sobre la función eréctil, pero pueden causar eyaculación anormal³⁹. Originalmente, se pensaba que la eyaculación anormal era retrógrada, pero datos más recientes han demostrado que se debe a una disminución o ausencia de líquido seminal durante la eyaculación. En un metaanálisis reciente, la disfunción eyaculatoria fue significativamente más común con los AB que con placebo (OR 5,88), en particular más comúnmente relacionada con tamsulosina o silodosina (OR 8,57 y 32,5), mientras que se consideraron doxazosina y terazosina (OR 0,80 y 1,78) como de bajo riesgo⁴⁰. Los niveles de evidencia para el uso de AB en el tratamiento de la HPB son 1a y con una fuerte recomendación para STUI moderados a severos²⁷.

Por otro lado, los 5ARI, a través del proceso de apoptosis de las células epiteliales prostáticas⁴¹, reducen el tamaño de la próstata en un 18-28% y mejoran los síntomas urinarios en un 15-30% después de 3 a 6 meses de terapia en hombres con HPB, así como también reducen el riesgo de progresión a RUA y la necesidad de cirugía a largo plazo^{30,31,42-44}, sin diferencia de eficacia entre finasterida y dutasterida⁴⁵. Los principales eventos adversos correlacionados con su uso son disminución de la libido, disfunción eréctil y disfunciones eyaculatorias. Los niveles de evidencia para el uso de 5ARI en el tratamiento de la HPB son 1a-1b y se recomiendan encarecidamente para STUI de moderados a severos o en pacientes con riesgo de progresión de la HPB²⁷.

Existe una tendencia hacia el uso de terapia combinada con AB y 5ARI, o el uso de un tratamiento secuencial con AB inicialmente para el control rápido de los síntomas, seguido de 5ARI para modificar el resultado de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo de progresión de la HPB^{30,31}. En ausencia de biomarcadores sensibles y específicos para correlacionar la progresión de la HPB con resultados negativos, los parámetros clínicos como el IPSS, el flujo máximo en uroflujometría libre y los parámetros de imagen como el grosor de la vejiga, el volumen prostático y el residuo postmiccional



se utilizan actualmente para evaluar la respuesta clínica a tratamientos tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica, lo que de manera crítica puede dar lugar a interpretaciones inexactas⁴⁶⁻⁴⁸.



3. MECANISMO DE ACCIÓN

MECANISMO DE ACCIÓN DE DUOMO HP

3.1 DOXAZOSINA

La doxazosina es un antagonista α -adrenérgico que inhibe selectivamente los receptores adrenérgicos postsinápticos (α -1) en el músculo liso vascular. Esta acción inhibe el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas circulantes y liberadas localmente (epinefrina y norepinefrina), produciendo vasodilatación periférica al disminuir la resistencia vascular, con la consiguiente actividad antihipertensiva^{49,50}. Tiene una afinidad por los receptores adrenérgicos α -1 unas 100 veces mayor que por los receptores α -2; su eficacia en la inhibición de las contracciones prostáticas mediadas por α -1 en adenomas prostáticos humanos ha sido previamente demostrada⁵¹.

Así, como inhibidor selectivo de los receptores α -adrenérgicos del subtipo α -1 presentes en la próstata humana, la doxazosina antagoniza las contracciones inducidas por la fenilefrina (α -agonista), *in vitro*, y se une con alta afinidad al adrenoceptor α -1a, que se considera el tipo funcional predominante en la próstata. Además, la doxazosina induce la apoptosis en las células de cáncer de próstata a través de la inhibición de la vía reguladora del receptor relacionado con muerte celular relacionada con la señalización de la proteína quinasa B (PKB)/Akt0. La fórmula estructural de la doxazosina se muestra en la Figura 1.

La doxazosina ha demostrado eficacia y seguridad durante el tratamiento a largo plazo (más de 48 meses) de pacientes con HPB. Además, no se observaron efectos metabólicos adversos con doxazosina, lo que hace que este fármaco sea adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes, disfunción ventricular izquierda, gota y en ancianos. Cuando se administra como una dosis diaria única, se logran reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, con picos máximos generalmente observados entre 2 y 6 horas, durante todo el día hasta 24 horas después de la administración. En pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS), la presión arterial durante el tratamiento con mesilato de doxazosina es similar en posición supina⁵.



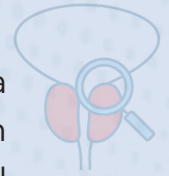
	Doxazosina (Mesilato)
Nomenclatura IUPAC	[4-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-1-yl]-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-3-yl)methanone;methanesulfonic acid
Registro CAS	77883-43-3
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₈ S
Fórmula estructural	
Massa molecular (média)	547.583 g/mol

Figura 1 - Doxazosina: fórmula estructural y características moleculares (propiedades químicas).

3.1.1 Resultados Clínicos de la Doxazosina

En 1993 se publicó un análisis integrado de estudios de registro de doxazosina, en el que 3 estudios prospectivos, doble ciego y controlados estudiaron a 244 pacientes con HPB sintomática y $Q_{max} \leq 15$ mL/s, con edades entre 50 y 80 años (179 de ellos, tratados con doxazosina y 65 con placebo); la duración del estudio varió de 4 a 29 semanas; uno de estos estudios evaluó las dosis de 1 mg/día, 2 mg/día y 4 mg/día; los otros 2 estudios utilizaron una dosis fija de 4 mg/día; por lo tanto, la mayoría de los hombres (76%) recibieron una dosis de 4 mg al día. En estos estudios, la doxazosina mostró una mejoría significativa en comparación con placebo en los síntomas de nocturia, dificultad para iniciar la micción, urgencia, frecuencia y sensación de flujo urinario débil, así como una mejoría significativa en Q_{max} . En el estudio que utilizó diferentes dosis, hubo una mejoría significativa en Q_{max} en dosis de 1 mg/día (de 5,8 a 9,4 mL/s) y 2 mg (de 7,4 a 11,3 mL/s), pero no hubo cambios significativos para pacientes tratados con 4 mg/día (de 9,1 a 8,7 mL/s); la heterogeneidad entre los grupos de tratamiento puede haber constituido un sesgo, dado que el grupo tratado con 4 mg/día tenía el mejor Q_{max} basal entre los grupos de tratamiento.

En 1995 se publicó en EE.UU. un estudio multicéntrico prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, con un total de 248 hombres con HPB sintomática y Q_{max} entre 5 y 15 mL/s, con edad ≥ 45 años (199 pacientes que recibieron doxazosina en dosis entre 1 mg/día y 12 mg/día y 49, placebo), con una duración de 16 semanas. Se observó un aumento significativo del flujo urinario máximo con doxazosina en comparación con placebo ($p = 0,023$) ya en la primera semana de tratamiento doble ciego. Dado que los pacientes de



los grupos asignados a dosis por encima de 1 mg se titularon semanalmente hasta la dosis objetivo, en esta primera medición, todos los grupos de tratamiento con doxazosina (n = 199) habían recibido la misma dosis de 1 mg durante 1 semana. Al final del estudio, la doxazosina fue significativamente eficaz en comparación con placebo para mejorar el Qmax. Este fue el primer estudio que demostró un efecto temprano significativo de la doxazosina en dosis bajas; cabe señalar que este efecto no fue sobre los síntomas, medidos por escala, sino sobre el flujo urinario, un “desenlace duro”, medido objetivamente.

También en 1995, otro estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo evaluó un total de 98 hombres con HPB y STUI de moderados a severos y Qmax entre 5 y 15 mL/s, con edad ≥ 45 años (50 pacientes recibieron doxazosina a dosis entre 1 mg/día y 12 mg/día y 48, placebo) y con una duración de 14 semanas desde la aleatorización y el inicio del tratamiento. Los desenlaces primarios fueron el aumento del Qmax y la disminución de los síntomas de STUI (medidos con la puntuación AUA). De manera análoga al estudio anterior, el efecto de doxazosina fue rápido: se observaron mejorías estadísticamente significativas en Qmax (en relación con placebo) y STUI (en relación con el estado basal) en la segunda semana de aleatorización, donde, debido al esquema de titulación, todos los pacientes tratados estaban usando 1 mg de doxazosina. En las siguientes semanas y hasta el final del período de estudio, los pacientes tratados con doxazosina mantuvieron mejorías estadísticamente significativas en Qmax y STUI en comparación con placebo (Figura 2)⁵⁹.

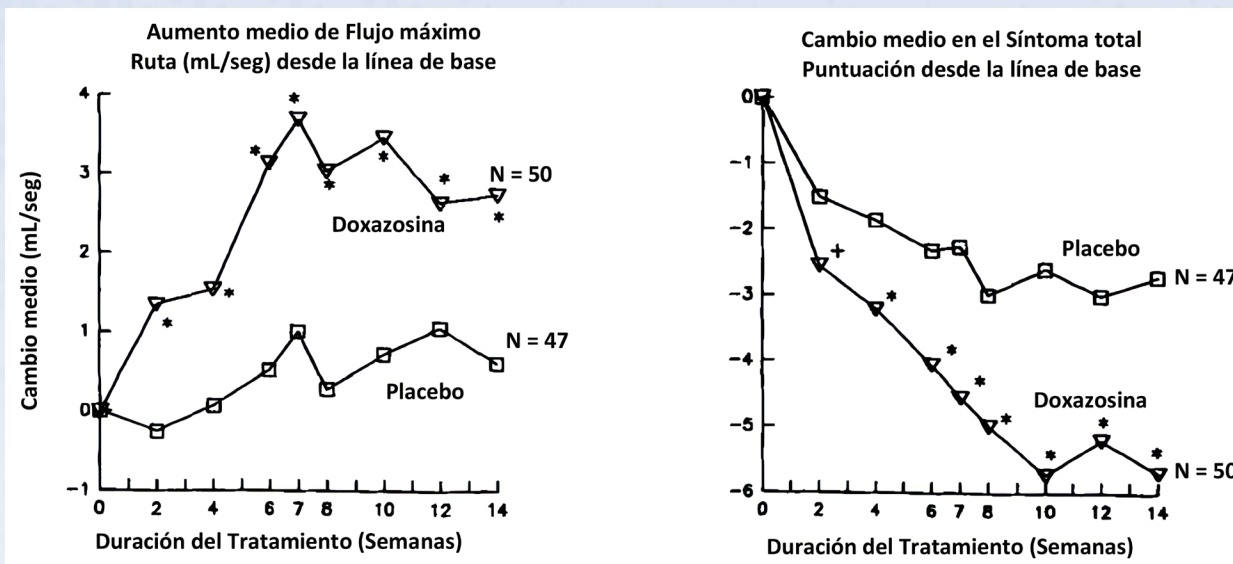


Figura 2 - Mejoría en el Qmax (izquierda) y STUI (derecha); pacientes tratados con doxazosina en comparación con el grupo placebo. N, número de pacientes. * $p < 0,05$ en comparación con placebo; + $p < 0,05$ en comparación con el estado basal; Titulación de doxazosina hasta un máximo de 8 mg (a partir de la 9ª semana). Adaptado de Fawzy et. al, 1995.⁵⁹

De acuerdo con los estudios iniciales, la dosis de inicio recomendada de mesilato de doxazosina es de 1 mg administrado en una dosis única diaria, por vía oral, con el fin de minimizar la posible aparición de hipotensión postural y/o síncope. Dependiendo de la



respuesta de los síntomas urinarios bajos relacionados con la HPB, la dosis puede aumentarse después de 1 o 2 semanas de tratamiento a 2 mg, y en intervalos similares a 4 mg y 8 mg, siendo ésta la dosis máxima recomendada.

Doxazosina frente a otros α 1-ARA

Hay pocos estudios directos entre doxazosina y otros bloqueadores α 1.

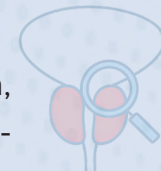
En 1995, se publicó un estudio piloto con 43 hombres con STUI por HPB (entonces llamado prostatismo) aleatorizados y tratados con doxazosina 4 mg/día o terazosina 5 mg/día. La doxazosina y la terazosina fueron igualmente eficaces para mejorar los síntomas (medidos con la puntuación de Boyarsky), así como el Qmax en una mediana de seguimiento de 42 semanas.

Se comparó una formulación de doxazosina de liberación controlada (Doxazosina-GITS) con tamsulosina en un estudio cruzado doble ciego aleatorizado en el que 52 hombres fueron tratados durante 8 semanas con uno de los dos medicamentos, seguido de un período de lavado de 2 semanas y un segundo tratamiento con el otro medicamento no utilizado en la fase inicial, durante otras 8 semanas. Los desenlaces de eficacia fueron el cambio en la puntuación de IPSS y el Qmax. La doxazosina produjo una mejoría mayor que la tamsulosina en los síntomas medidos por el IPSS (-8,0 frente a -6,4 puntos, $P = 0,019$), pero no fue significativamente más eficaz para mejorar el Qmax.

Por último, otro estudio comparó la eficacia de doxazosina y alfuzosina en pacientes con STUI de moderados a severos sugerentes de obstrucción vesical (medida mediante puntuación IPSS) en un estudio prospectivo doble ciego. Se aleatorizaron y se siguieron 210 hombres durante 14 semanas. La disminución media desde el estado basal en el IPSS fue significativamente mayor con doxazosina (-9,2 puntos) que con alfuzosina (-7,4 puntos, $P = 0,036$), aunque la doxazosina no fue más eficaz en la mejoría de Qmax durante el período de estudio.

3.2 FINASTERIDA

La finasterida es un compuesto sintético 4-azasteroide. Este fármaco antiandrogénico es un inhibidor competitivo y específico del esteroide tipo II 5α -reductasa, una enzima intracelular que convierte el andrógeno testosterona en 5α -dihidrotestosterona (DHT), reduciendo sus niveles séricos. Dos isoenzimas distintas se encuentran en ratones, ratas, monos y humanos: tipo I y II. Cada una de estas isoenzimas se expresa de forma diferente en los tejidos y en las etapas de desarrollo. En los seres humanos, la 5α -reductasa de tipo I predomina en las glándulas sebáceas de la mayoría de las regiones de la piel, incluido el cuero cabelludo y el hígado. La 5α -reductasa tipo I representa aproximadamente un tercio de la DHT circu-



lante. La isoenzima 5 α -reductasa tipo II se encuentra principalmente en la próstata, vesículas seminales, epidídimo y folículos pilosos, así como en el hígado, y es responsable de dos tercios de la DHT circulante. Aunque la finasterida es 100 veces más selectiva para 5 α -reductasa tipo II que para la isoenzima tipo I, el tratamiento crónico con este fármaco puede tener algún efecto sobre la 5 α -reductasa tipo I (Figura 3)⁶³.

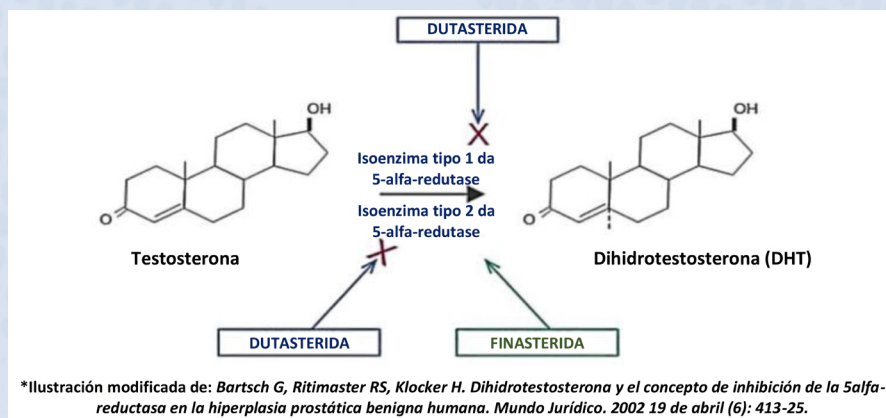


Figura 3 - Inhibidores de 5-alfa-reductasa (5 α -RI): mecanismo de acción. Adaptado de Bartsch G et al, 2000⁶³.

Los niveles reducidos de DHT en suero dan como resultado una estimulación reducida de los receptores de andrógenos en los núcleos de las células prostáticas, lo que reduce la proliferación de células prostáticas⁶⁴. La fórmula estructural de la finasterida se muestra en la Figura 4.

La mejoría de los STUI por HPB suele ser lenta, y se espera una reducción media de 15 a 30% en la puntuación del IPSS entre 2 y 4 años de tratamiento aislado con 5ARI, con inicio de la respuesta típicamente después de tres a seis meses²⁷.

	Finasterida
Nomenclatura IUPAC	(1S,3aS,3bS,5aR,9aR,9bS,11aS)-N-tert-butyl-9a,11a-dimethyl-7-oxo-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,9b,10,11-dodecahydroindeno[5,4-f]quinoline-1-carboxamide
Registro CAS	98319-26-7
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₂
Fórmula estructural	
Massa molecular (média)	372.553 g/mol

Figura 4 – Finasterida: fórmula estructural y características moleculares (propiedades químicas).

En hombres con alopecia androgenética, el área calva tiene folículos pilosos más pequeños y mayores cantidades de DHT. La administración de finasterida a estos hombres disminuye las concentraciones de DHT en suero y cuero cabelludo. Los hombres con



deficiencia genética de 5- α -reductasa tipo II no tienen alopecia androgenética. Los datos de los estudios clínicos demuestran que la finasterida inhibe el proceso responsable de reducir el tamaño de los folículos pilosos del cuero cabelludo, lo que lleva a la reversión del proceso de calvicie.

3.2.1 Resultados Clínicos de Finasterida

Los estudios que evaluaron los efectos a corto plazo de finasterida en los STUI debidos a HPB generalmente no encontraron diferencias significativas en comparación con placebo. En un estudio de 3040 hombres con STUI y agrandamiento prostático (volumen prostático medio 55 ± 25 mL), aleatorizados para recibir 5 mg de finasterida al día o placebo y seguidos durante 4 años, el desenlace primario fue un cuestionario muy similar a la puntuación AUA-SI y al IPSS, que los autores denominaron “cuasi-AUA score”. Ambos grupos mostraron una reducción casi idéntica en la puntuación de STUI hasta aproximadamente el octavo mes de intervención, después del cual el grupo placebo dejó de evolucionar y el grupo tratado con finasterida continuó progresivamente menos sintomático (Figura 5)⁶⁶.

Otros estudios clínicos multicéntricos con seguimiento a largo plazo han demostrado que el tratamiento con finasterida produce una mejoría duradera de los STUI, el Qmax y el volumen prostático, sin aumento de la prevalencia de eventos adversos relacionados con el medicamento a lo largo del tiempo⁶⁷⁻⁶⁹. De hecho, los datos de un metaanálisis corroboran que la administración regular de finasterida durante más de 6 meses también promueve la reducción del volumen prostático, actúa beneficiosamente al mejorar los síntomas del tracto urinario bajo y, en consecuencia, se refleja en la reducción de la puntuación de los síntomas (IPSS)⁷⁰. Además, se ha demostrado que finasterida disminuye el riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de tratamiento quirúrgico debido a HPB⁷¹⁻⁷³.

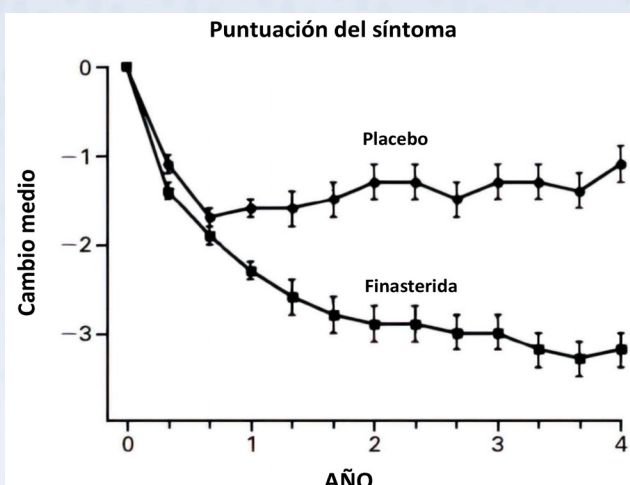
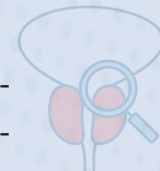


Figura 5 - Efecto de finasterida o placebo en la puntuación de síntomas Quase-AUA. Adaptado de McConnell, 1998⁶⁶.

La dosis habitual de finasterida es de 5 mg/día y sus principales efectos secundarios están relacionados con la disfunción sexual, estando casi el 20% de los síntomas comunicados



relacionados con la queja de impotencia, disminución de la libido, volumen eyaculado y capacidad eréctil⁷². Sin embargo, en un metaanálisis que evaluó la asociación entre 5ARI y función sexual, la dutasterida tuvo un mayor riesgo relativo de efectos adversos relacionados con el dominio sexual (RR = 4,09, intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,03 a 16,31) que la finasterida (RR = 1,54, IC del 95% = 1,02 a 2,32) en comparación con placebo en hombres con HPB⁷⁴.

Además, la administración de finasterida durante un año puede reducir los niveles plasmáticos de PSA en aproximadamente un 50%, lo que indica una mayor atención al manejo de la detección precoz de casos de adenocarcinoma de próstata en pacientes en los que este *screening* sea relevante.

3.3 COMBINACIÓN DE DOXAZOSINA Y FINASTERIDA

La sinergia potencial entre las dos clases de medicamentos utilizados en el tratamiento de HPB siempre ha sido una hipótesis atractiva: el bloqueo adrenérgico α reduciría el componente dinámico (muscular) de la obstrucción y la inhibición de la reductasa 5α reduciría el componente fijo (el tamaño de la próstata en sí).

Debido a sus diferentes mecanismos de acción, la combinación doxazosina/finasterida se utiliza para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con HPB, particularmente en presencia de factores de riesgo para progresión de la enfermedad²⁷. Esta hipótesis, según se mencionó anteriormente, fue respaldada por la evidencia del estudio prospectivo multicéntrico “*The Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study, MTOPS*”, que evaluó el riesgo general de progresión clínica de la HPB durante un tiempo promedio de 4,5 años en más de 3.000 hombres, (≥ 50 años) con HPB sintomática, y refuerza el uso de una terapia combinada de al menos 4 mg de doxazosina en combinación con 5 mg de finasterida como segura y más eficaz para reducir la progresión clínica de la HPB y otras complicaciones a largo plazo, como obstrucción urinaria en comparación con doxazosina o finasterida como monoterapias³¹.

TERAPIA FARMACOLÓGICA COMBINADA (AB + 5ARI) EN EL TRATAMIENTO DE LA HPB

3.3.1 Estudios Clínicos con la Combinación de Doxazosina y Finasterida

En una revisión sistemática⁷⁵, se evaluaron 13 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que duraron más de un mes (1 a 54 meses) en hombres con HPB sintomática. De los estudios clínicos incluidos, solo 2 estudios prospectivos de fase III (MTOPS y *Prospective European Doxazosin and Combination Therapy [PREDICT]*) evaluaron la terapia combinada de doxazosina (4-8 mg) y finasterida (5 mg) en comparación con placebo o



doxazosina (4-8 mg) o finasterida (5 mg) en monoterapia, en relación con la eficacia y la tolerabilidad de estos medicamentos en hombres con HPB sintomática o progresión clínica de la HPB.

Los datos presentados, por lo tanto, respaldan la justificación del uso de terapia combinada.

MTOPS

El estudio MTOPS fue el primer estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el impacto de la terapia de combinación de medicamentos en el riesgo de progresión de la HPB. Un total de 3.047 hombres con HPB (volumen prostático promedio entre 35 y 37 mL) \geq 50 años con STUI de moderados a severos y Qmax 4-15 mL/s fueron aleatorizados a uno de los cuatro brazos: placebo, doxazosina hasta 8 mg/día, finasterida 5 mg/día o una combinación de doxazosina y finasterida, con una media de seguimiento de 4,5 años. La dosis de doxazosina se fue aumentando progresivamente cada semana hasta alcanzar una dosis de al menos 4 mg hasta una dosis máxima de 8 mg, si los participantes la toleraban³¹.

El principal objetivo de este estudio fue determinar si las monoterapias o los medicamentos en combinación retrasaban o prevenían la progresión clínica de la HPB, siendo el desenlace primario, descrito como “progresión clínica”, la primera aparición después del estado basal, definida por cualquiera de los siguientes eventos durante el seguimiento del estudio: (1) Aumento de la puntuación de síntomas urológicos (AUA) en \geq 4 puntos desde la puntuación basal, (2) Aumento de la creatinina atribuible a la HPB (aumento de la creatinina sérica de seguimiento de al menos 1,5 mg/dL, que corresponde a un aumento de al menos un 50% en relación con el estado basal), (3) Retención urinaria aguda (incapacidad para orinar espontáneamente que requiere cateterismo), (4) Infección recurrente del tracto urinario o urosepsis (2 infecciones del tracto urinario dentro de un año, cada evento documentado por un cultivo positivo y separado por terapia con antibióticos; o un episodio único de urosepsis debido a obstrucción del vaciamiento de la vejiga, documentado por un cultivo positivo) y (5) Incontinencia urinaria (una pérdida involuntaria de orina autoinformada, que es social o higiénicamente inaceptable).

Mientras se corrobora la conocida propiedad progresiva de la HPB, el primer resultado significativo de este estudio fue que el deterioro de los síntomas fue el principal evento de progresión en hombres con STUI debido a HPB (Figura 6). Se observó que el 17% de los pacientes en el grupo placebo presentaron progresión clínica durante 4 años, con empeoramiento sintomático (es decir, deterioro de la puntuación AUA \geq 4 puntos), lo que representa la gran mayoría (79%) de los eventos de progresión clínica. La incidencia acumulada de deterioro del IPSS (\geq 4 puntos) fue de 14%, mientras que la cirugía relacionada



con RUA, que fue el desenlace secundario, ocurrió en el 5% de los hombres (n = 37/737) durante el período de seguimiento de 4 años, informado en una encuesta de los cuatro principales estudios sobre este tema⁷⁷.

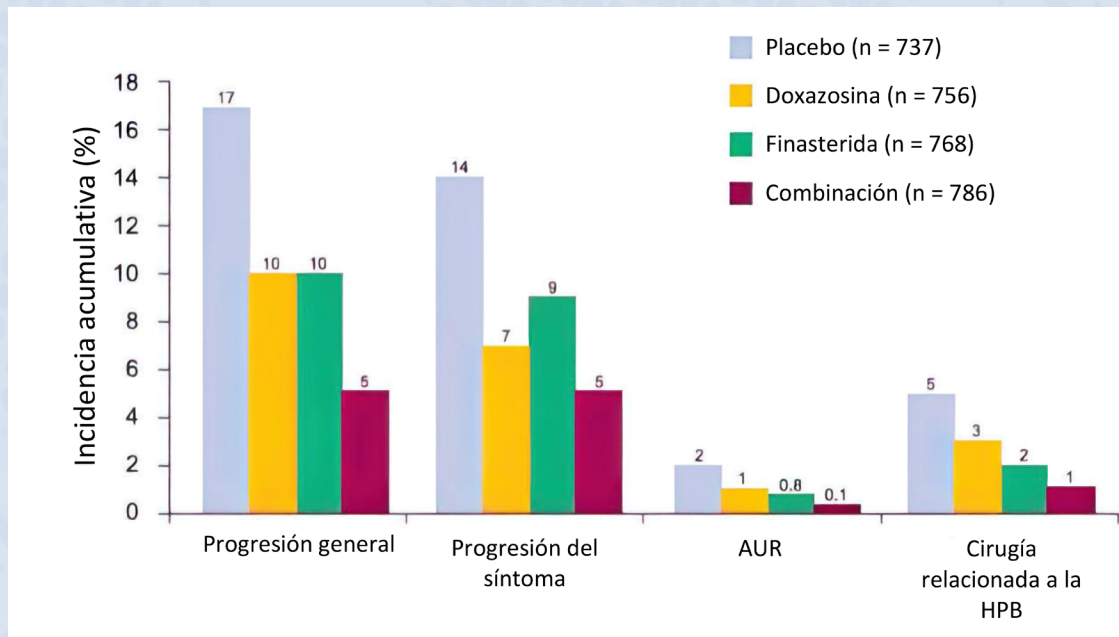


Figura 6 - Incidencia acumulada de la progresión de los STUI a lo largo de 4 años. Adaptado de Roehborn CG et al., 2008⁷⁷.

Un segundo resultado importante del estudio MTOPS fue la reducción significativa en el riesgo de progresión clínica general de la HPB (según los 5 parámetros anteriores) para el grupo de doxazosina (reducción del riesgo de 39%, $p < 0,001$) y finasterida (reducción del riesgo de 34% , $p = 0,002$), en comparación con placebo. La reducción del riesgo asociada con la terapia combinada (66% en comparación con placebo, $p < 0,001$) fue significativamente mayor que la asociada con doxazosina ($p < 0,001$) o finasterida ($p < 0,001$) como monoterapia. Los riesgos de retención urinaria aguda y la necesidad de terapia invasiva se redujeron significativamente con la terapia combinada ($p < 0,001$) y finasterida ($p < 0,001$), pero no con doxazosina. La doxazosina ($p < 0,001$), finasterida ($p = 0,001$) y terapia combinada ($p < 0,001$) dieron como resultado una mejoría significativa en las puntuaciones de los síntomas, siendo la terapia combinada superior a doxazosina ($p = 0,006$) y a finasterida ($p < 0,001$) solas. En conclusión, la terapia combinada a largo plazo con doxazosina 4-8 mg y finasterida 5 mg fue segura y redujo el riesgo de progresión clínica general de la HPB en mayor magnitud que el tratamiento con cualquiera de los dos medicamentos solos (Figura 7)³¹.

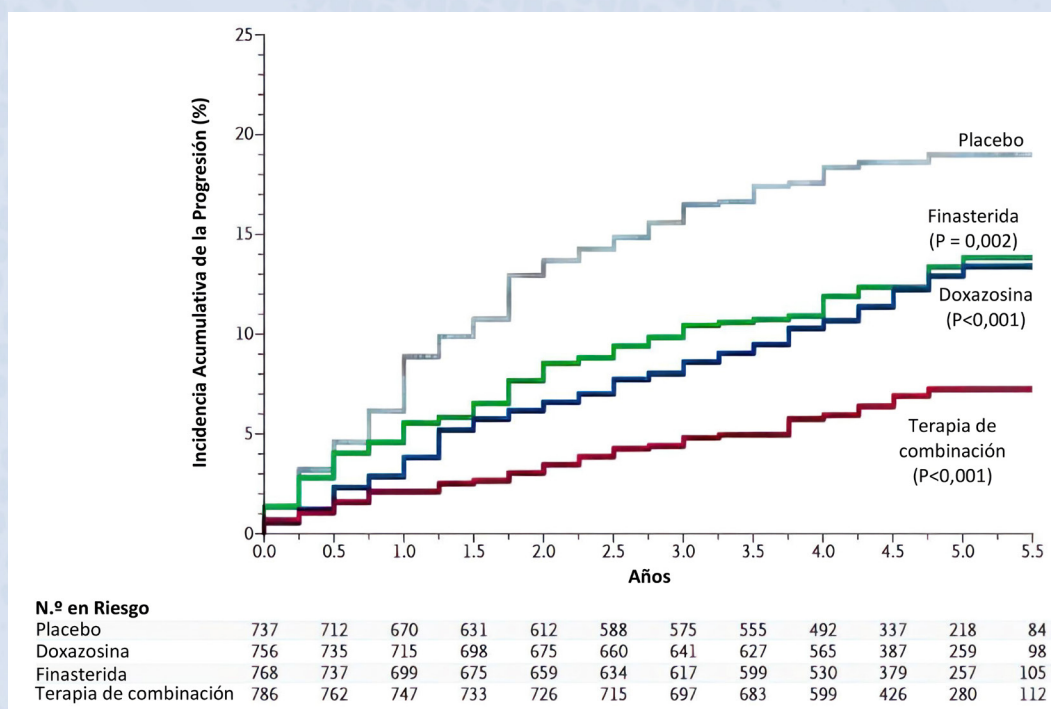
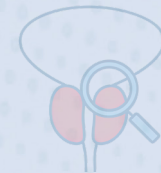


Figura 7 - Incidencia Cumulativa de Progresión de la HPB. Los valores de p son para comparación con placebo. Adaptado del estudio MTOPS³¹

Un análisis post-hoc del estudio MTOPS mostró que la monoterapia con finasterida aumentó significativamente el porcentaje de pacientes que no presentaron progresión clínica de la HPB (definida de la misma manera que en el estudio principal), en comparación con los pacientes tratados con placebo, en pacientes con HPB sintomática y volumen prostático ≥ 30 mL, lo que no se logró en el grupo de pacientes con HPB sintomática y volumen prostático < 30 mL⁷⁸. Sin embargo, otro análisis de los datos del mismo estudio mostró que la finasterida es eficaz para promover la reducción del volumen de la próstata en todo el rango de volúmenes de la próstata, desde los de volumen relativamente pequeño (25 a 30 mL) hasta las próstatas más grandes (volumen ≥ 40 mL)⁷⁹.

En la misma muestra de participantes de MTOPS, se realizó un estudio adicional para evaluar la nocturia en hombres con HPB en los grupos de tratamiento (Grupo 1: placebo, Grupo 2: doxazosina 4-8 mg, Grupo 3: finasterida 5 mg y Grupo 4: terapia combinada de doxazosina 4-8 mg + finasterida 5 mg). La nocturia media en el estado basal fue similar en todos los grupos (2,3 episodios para todos menos para finasterida, que fue de 2,4). En un año se redujo la nocturia media, principalmente en el grupo de terapia combinada (-0,58) en comparación con los otros grupos (Grupo 1: -0,35, Grupo 3: -0,40, Grupo 2: -0,54). A los 4 años se observó una mayor reducción de la nocturia para el grupo de terapia combinada (Grupo 4), además del Grupo 2 vs. Grupo 1 ($p < 0,05$)⁸⁰.

PREDICT

Publicado el mismo año que MTOPS, el estudio PREDICT fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que siguió a 1.095 hom-



bres de 50 a 80 años con HPB (tamaño promedio de la próstata 36 ± 15 g), STUI moderados a severos (puntuación IPSS ≥ 12) y Qmax 5-15 mL/seg; el periodo de seguimiento fue más corto, 1 año, con el objetivo principal de evaluar la eficacia y tolerabilidad de doxazosina y finasterida, solas y en combinación, para el tratamiento sintomático de la HPB. El desenlace primario de eficacia fue la detección de una diferencia de al menos 1 mL/s en Qmax entre los grupos; el desenlace secundario de eficacia fue la mejoría en la puntuación IPSS. De forma análoga al estudio MTOPS, los pacientes se dividieron en cuatro grupos según el tratamiento asignado: doxazosina (dosis máxima de 8 mg), finasterida (5 mg), combinación de doxazosina (4-8 mg) + finasterida (5 mg) y placebo. IPSS y Qmax se evaluaron al inicio del estudio (basal) y en las semanas 10, 14, 26, 39 y 52 o hasta que ocurrieron los resultados propuestos⁷⁶.

Al final de un año de seguimiento, el análisis por intención de tratar (ITT) de 1.007 hombres mostró que la monoterapia con doxazosina y la combinación de doxazosina y finasterida produjeron mejorías estadísticamente significativas en el Qmax y el IPSS total en comparación con placebo y monoterapia con finasterida ($p < 0,05$). La finasterida como monoterapia no fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico del placebo con respecto al Qmax y al IPSS total. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. Por lo tanto, en el estudio PREDICT, la doxazosina fue más eficaz que la monoterapia con finasterida o placebo para mejorar la tasa de flujo urinario (Qmax) y los síntomas urinarios (IPSS) en hombres con HPB. La adición de finasterida a doxazosina no proporcionó más beneficios que los logrados con doxazosina sola en este horizonte de 1 año, aunque el grupo de terapia combinada de doxazosina + finasterida mostró mejores cambios en IPSS y Qmax al final del seguimiento, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Tenga en cuenta que este resultado no es inconsistente con el resultado del estudio MTOPS: un análisis visual de Figura muestra que en el MTOPS la incidencia acumulada de progresión de la HPB al año de seguimiento fue muy similar en los grupos de finasterida y placebo y en los grupos doxazosina y tratamiento combinado (doxazosina + finasterida), según se observó en el estudio PREDICT, pero ya parecen estarse separando cuando se consideran los grupos de tratamiento combinado y placebo, mientras que, al final del seguimiento promedio de 4,5 años del estudio MTOPS, todos los tratamientos fueron superiores a placebo, siendo el tratamiento combinado (doxazosina + finasterida) superior tanto a placebo como a las monoterapias, según se mencionó anteriormente.

El estudio PREDICT⁷⁶ tiene algunas limitaciones metodológicas que deben ser consideradas para la evaluación de los resultados encontrados, tales como diferencias significativas en las tasas de flujo urinario en el estado basal del estudio, falta de evaluación de la efectividad de los tratamientos a través de medidas de riesgo e intervalos de confianza (IC) del 95% y magnitud de efecto pequeña entre los grupos de estudio evaluados a tan solo un año de seguimiento.



Estudios con otras combinaciones de α 1-ARA y 5ARI

Lepor et al. (1996)

Probablemente fue el primer gran estudio que evaluó el uso de la combinación α 1-bloqueador + 5ARI en comparación con monoterapias y placebo para el tratamiento de la HPB, publicado en 1996. Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo en el que 1.229 pacientes con HPB sintomática y tamaño prostático promedio en torno a $37 \pm 2,0 \text{ cm}^3$, de 45 a 80 años de edad, fueron aleatorizados a grupos de tratamiento con terazosina 10 mg/día, finasterida 5 mg/día, tratamiento combinado (terazosina 10 mg/día + finasterida 5 mg/día) o placebo, con un seguimiento de 1 año. Los desenlaces coprimarios del estudio fueron la progresión de los síntomas utilizando la puntuación AUA-SI y Q_{\max}^{81} .

Como podemos ver a continuación, tanto en relación a los síntomas (Figura 8) como en relación al Q_{\max} (Figura 9), hubo una mejoría rápida y sostenida en ambos resultados, hasta el final del estudio, en los grupos de tratamiento con terazosina y tratamiento combinado; esta mejoría fue estadística y clínicamente (≥ 3 puntos en la puntuación AUA_SI) superior a las obtenidas en los grupos de finasterida y placebo desde las primeras semanas hasta el final del estudio.

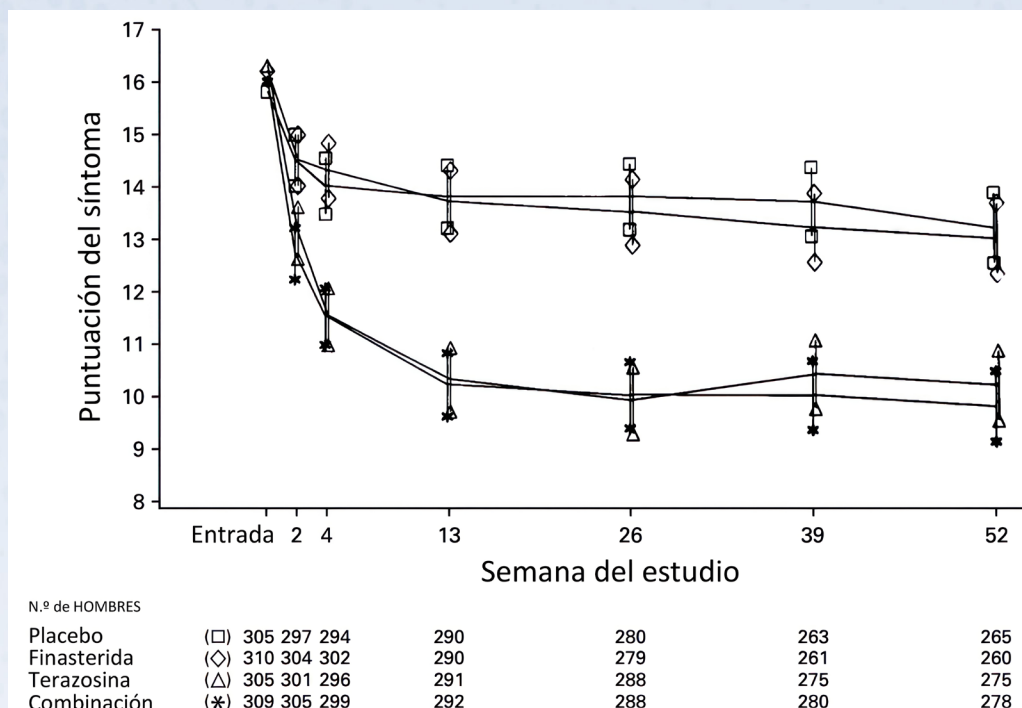


Figura 8 - Puntuaciones de síntomas (AUA-SI) en hombres con HPB, según el grupo de tratamiento, expresadas como medias ajustadas e intervalos de confianza del 95%. Resultados de las comparaciones primarias: finasterida vs terazosina, $P < 0,001$; finasterida vs terapia combinada, $P = 0,001$; y terazosina vs terapia combinada, $P = 1,00$. Resultados de la comparación secundaria: finasterida vs placebo, $P = 0,63$; terazosina vs placebo, $P < 0,001$; y tratamiento combinado vs placebo, $P < 0,001$. Adaptado de Lepor et al, 1996⁸¹

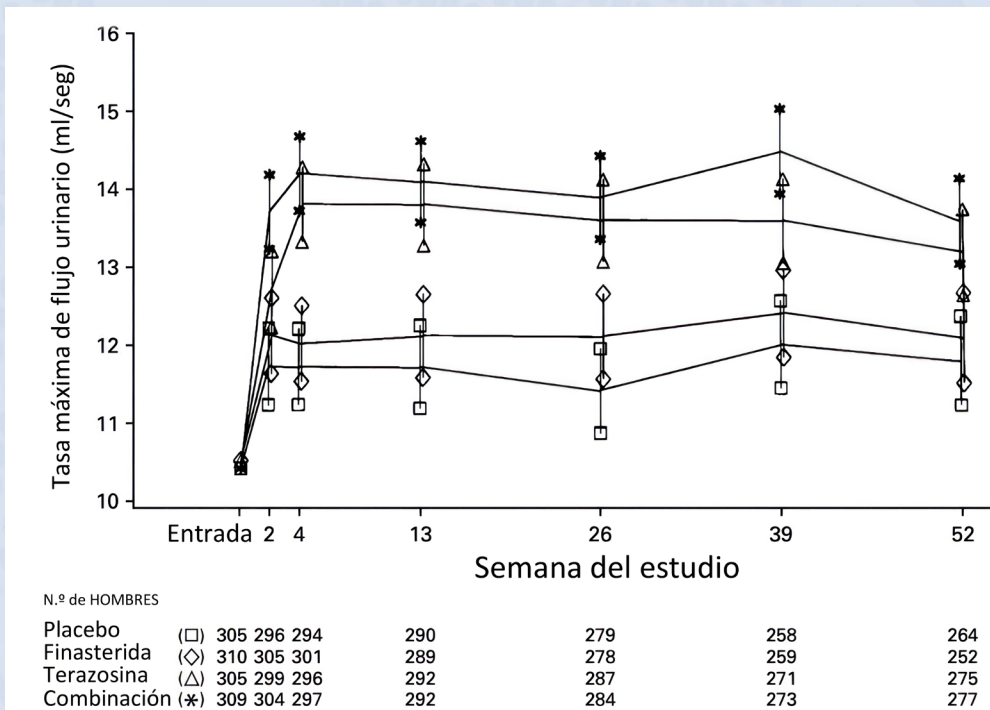


Figura 9 - Qmax en hombres con HPB, de acuerdo con el grupo de tratamiento, expresado como medias ajustadas e intervalos de confianza del 95%. Resultados de las comparaciones primarias: finasterida vs terazosina, $P < 0,001$; finasterida vs terapia combinada, $P = 0,001$; y terazosina vs terapia combinada, $P = 0,15$. Resultados de la comparación secundaria: finasterida vs placebo, $P = 0,07$; terazosina vs placebo, $P < 0,001$; y tratamiento combinado vs placebo, $P < 0,001$. Adaptado de Lepor et al, 1996⁸¹.

Hasta entonces, se demostró que los grupos de terazosina y de tratamiento combinado no se comportaron de forma estadísticamente diferente entre sí a lo largo de todo el estudio. De manera similar, los grupos de tratamiento con finasterida y placebo tampoco se comportaron de manera estadísticamente diferente durante el horizonte evaluado. Por lo tanto, en este estudio, la finasterida se comportó como un placebo en el transcurso de un año, sin efecto aditivo sobre la HPB. Este resultado corrobora el estudio anteriormente mencionado³¹, publicado 2 años después, en el que la finasterida inicialmente no se diferenció de placebo, pero que, a partir del 8º mes de seguimiento, se diferencia progresivamente de placebo en cuanto a la mejoría de los síntomas (Figura 9). El efecto más rápido de la finasterida en ese estudio podría explicarse por el mayor volumen de próstata en comparación con éste, como se sugiere en el análisis post hoc del estudio MTOPS⁷⁸.

ALTESS

ALTESS fue otro gran estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el impacto de un AB, alfuzosina 10 mg una vez al día, sobre el riesgo de progresión a STUI de HPB⁸². En comparación con MTOPS, el estudio ALTESS también tuvo una duración más corta (2 años), pero reclutó a 1.522 hombres con mayor riesgo de desarrollar desenlaces severos como RUA (edad media 66,5 años, IPSS promedio 19,2, tamaño prostático promedio 47 g, PSA promedio 3,5 ng/mL). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir



alfuzosina (n=759) o placebo (n=763). Los desenlaces incluyeron la primera aparición de RUA (primaria) y la necesidad de cirugía relacionada con la HPB.

El ensayo ALTESS confirmó muchos hallazgos del ensayo MTOPS, ahora en hombres con mayor riesgo de desenlaces severos relacionados con la HPB. Una vez más, el deterioro de los síntomas fue el evento de progresión de la HPB más probable en el grupo placebo, con una incidencia acumulada de 16,8% a los 2 años. Las incidencias acumuladas de cirugía relacionada con RUA y HPB en sí fueron 6,5% y 2,2%, respectivamente. Se cree que la mayor incidencia acumulada de progresión de los síntomas en el grupo placebo en el estudio ALTESS en comparación con el estudio MTOPS (16,8% vs 14%), a pesar del seguimiento más corto (2 años vs 4 años), es atribuible a la población en mayor riesgo de progresión en el estudio ALTESS.

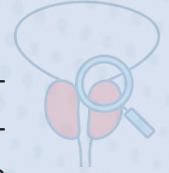
El impacto de la alfuzosina en la progresión de la HPB en el estudio ALTESS fue similar al de la doxazosina en MTOPS. La alfuzosina administrada durante 2 años redujo significativamente (26%) el riesgo de progresión clínica global (empeoramiento del IPSS ≥ 4 puntos y/o cirugía relacionada con RUA y/o HPB) en comparación con placebo (11,7% vs 16,8%; $p = 0,0013$). Esto se atribuyó principalmente a la reducción significativa en la progresión de los STUI de HPB con alfuzosina (16,3% vs 22,1%; $p < 0,001$). En comparación con placebo, la alfuzosina no redujo el riesgo de RUA (2,1 vs 1,8% para alfuzosina y placebo, respectivamente; $p = 0,82$), pero tendió a reducir el riesgo de cirugía relacionada con HPB (5,1 vs 6,5 %, $p = 0,18$). RR 22% IC del 95% -18 - 48%).

COMBAT

El estudio CombAT fue un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con seguimiento de 4 años en el que participaron 4.844 hombres con alto riesgo de presentar RUA (edad media 66,1 años, IPSS promedio 16,4, tamaño prostático promedio 55 g, PSA promedio 4 ng/mL) fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: monoterapia con el AB tamsulosina 0,4 mg/día, monoterapia con el 5ARI dutasterida 0,5 mg/día o el tratamiento combinado de tamsulosina y dutasterida⁸³.

A diferencia del estudio MTOPS, que utilizó un desenlace primario agrupado (síntomas combinados, medidos por la escala IPSS, con eventos de progresión como RUA y cirugía para HPB), el desenlace primario de 4 años del estudio CombAT fue el tiempo hasta la primera cirugía RUA o relacionados con HPB. Los desenlaces secundarios incluyeron la progresión clínica de la HPB según la evaluación de los síntomas (IPSS), Qmax, el volumen de la próstata, así como la seguridad y la tolerabilidad. Así, el estudio CombAT permitió estudiar con mayor detalle los efectos determinantes de los resultados positivos del tratamiento combinado de estos pacientes.

Al final del seguimiento de 4 años, la terapia combinada (tamsulosina + dutasterida) re-



dujo el riesgo relativo de RUA o cirugía relacionada con HPB en un 65,8% en comparación con tamsulosina ($p < 0,001$), pero se asoció con una reducción no estadísticamente significativa al mismo riesgo ($p = 0,18$) de 19,6% en comparación con monoterapia con dutasterida (Figura 10).

La terapia combinada también fue significativamente superior a las dos monoterapias en la reducción del riesgo relativo de progresión clínica de la HPB. La terapia combinada dio como resultado una mejoría significativamente mayor en los síntomas (IPSS) versus monoterapia con dutasterida a partir del tercer mes y versus monoterapia con tamsulosina a partir del noveno mes ($p < 0,001$ para ambas comparaciones, Figura 11), así como un estado de salud relacionado con HPB a partir del mes 3 (frente a monoterapia con dutasterida) y 12 (frente a monoterapia con tamsulosina). Al final del estudio, en comparación con cualquiera de las monoterapias, la terapia combinada proporcionó un beneficio sintomático significativamente mayor, reduciendo el riesgo relativo de empeoramiento de los síntomas (IPSS) en un 41,3% en comparación con tamsulosina y en un 35,2% en comparación con dutasterida.

Hubo una mejoría significativamente mayor con la terapia combinada en comparación con el Qmax inicial en comparación con cada una de las monoterapias desde el sexto mes en adelante. En el mes 48, el aumento promedio ajustado en Qmax desde el estado basal fue de 2,4 mL/s para la terapia combinada versus 0,7 mL/s ($p < 0,001$) para tamsulosina y 2,0 mL/s ($p = 0,05$) para dutasterida. Estos cambios en Qmax dieron como resultado valores promedio en los grupos en el mes 48 de 13,3, 11,5 y 12,8 mL/s en los grupos de terapia combinada, tamsulosina y dutasterida, respectivamente.

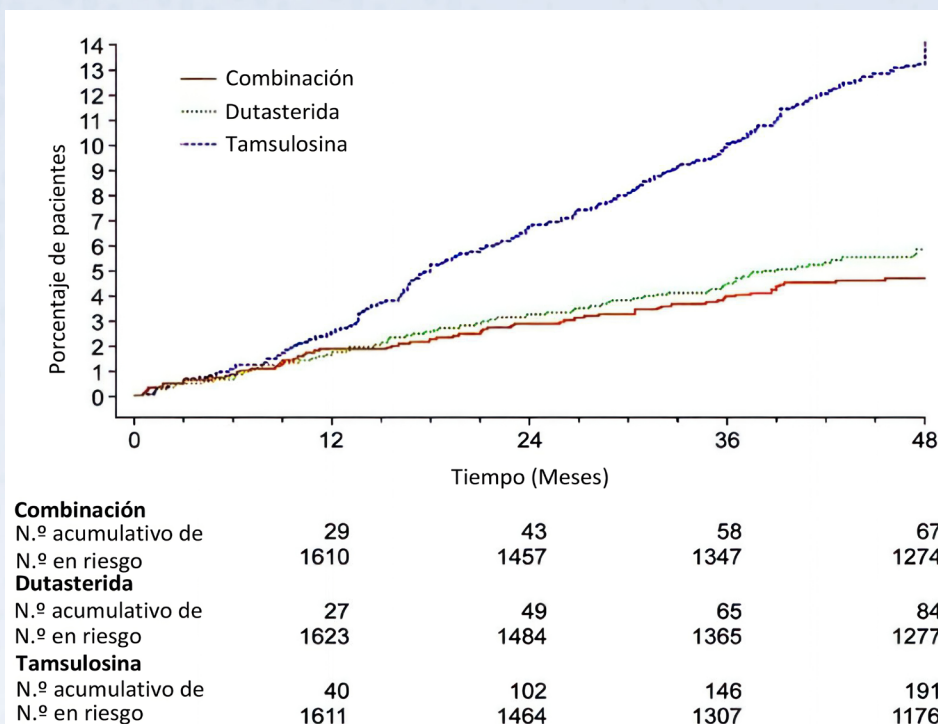


Figura 10- Estimaciones (Kaplan-Meier) del tiempo hasta el primer episodio de retención urinaria aguda (RUA). Adaptado del estudio CombAT⁸³.

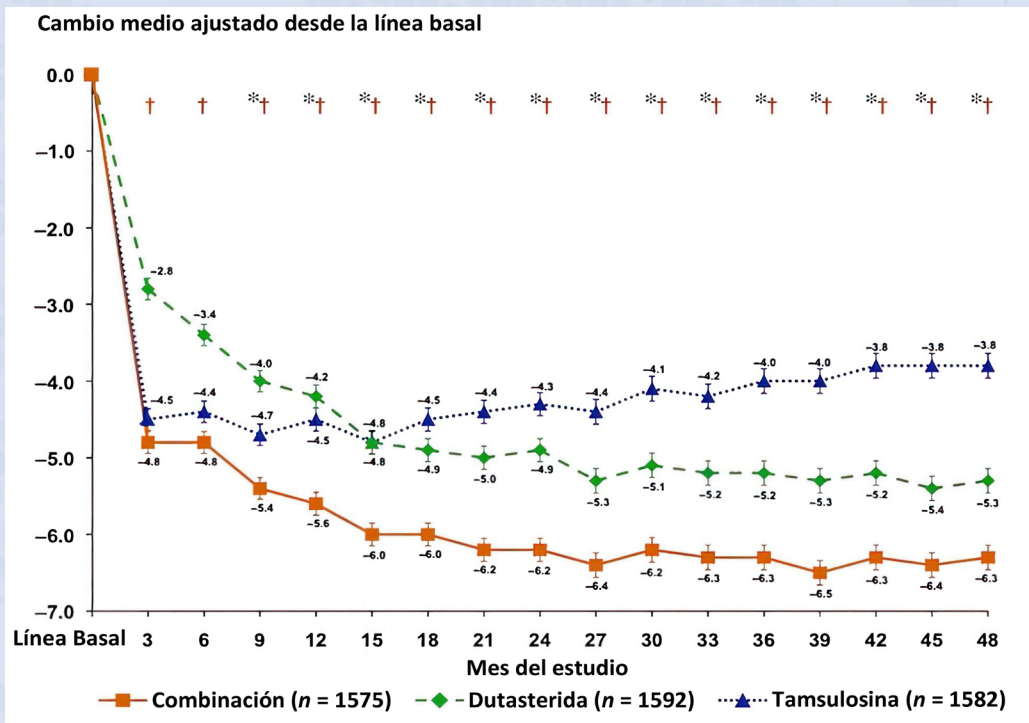


Figura 11 - Cambio promedio ajustado en la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS; \pm error estándar) desde el estado basal por grupo de visita y tratamiento. * $p < 0,001$ para combinación versus tamsulosina. † $p < 0,001$ para combinación versus dutasterida. Adaptado del estudio CombAT⁸³.

Conclusión sobre terapia farmacológica combinada (α 1-ARA + 5ARI) en el tratamiento de HPB

Tomando los estudios que evaluaron la efectividad del tratamiento combinado de HPB con STUI moderados a severos con doxazosina y finasterida (destaca el estudio MTOPS³¹, por su largo seguimiento) junto con los estudios que evaluaron el resto de combinaciones entre un AB y un 5ARI (en particular, el estudio CombAT⁸³, debido a su muestra muy grande y su largo tiempo de seguimiento), está bien establecido el efecto superior de la combinación de un AB + 5ARI y, en particular, de doxazosina con finasterida en la ralentización de la progresión de la HPB.

La combinación de un 5ARI y un AB, como finasterida y doxazosina, es una opción terapéutica clínicamente viable para pacientes con HPB con STUI de moderados a severos (puntuaciones de IPSS ≥ 12) y agrandamiento prostático demostrado (tamaño $> 30 \text{ cm}^3$ en imágenes, niveles séricos de antígeno prostático específico [PSA] $> 1,5 \text{ ng/dL}$ o agrandamiento palpable de la próstata en el examen de tacto rectal), siendo reconocido como seguro y eficaz para estos casos por las principales guías internacionales, como la europea²⁷, americana⁸⁴, canadiense⁸⁵ y japonesa⁸⁶.

El retraso en el inicio de 5ARI, como ocurre con el tratamiento secuencial, puede reducir los beneficios a largo plazo y estar asociado con una mayor probabilidad de RUA y cirugía. Un estudio observacional retrospectivo en 2.636 hombres mayores de 50 años diagnosticados



con HPB y tratados con terapia combinada de AB y 5ARI, observó que en los pacientes del grupo más tardío en la introducción del 5ARI (después de 6 meses del inicio de AB) había mayor tasa de probabilidad (OR) de que éstos tengan progresión clínica (OR = 1.857 $p < 0.0001$ y OR = 1.435 $p < 0.0002$), RUA (OR = 1.709 $p < 0.0001$ y OR = 1.472 $p < 0.0006$) y necesidad de cirugía (OR = 2,083 $p < 0,0001$ y OR = 1,282 $p = 0,0699$). Se concluyó que, por cada 30 días de retraso en la introducción de 5ARI, hubo un aumento en la posibilidad de que se produjera progresión clínica de 21,1% (OR = 1.211), un aumento en la posibilidad de RUA de 18,6% (OR = 1.186) y aumento de la probabilidad de necesitar cirugía para HPB de 26,7% (OR = 1.267)⁸⁷.

En otro estudio, un modelo longitudinal que utilizó datos de ensayos controlados aleatorizados y estudios de seguimiento, incluidos placebo, tamsulosina, dutasterida y terapia combinada, caracterizó las trayectorias o perfiles individuales de IPSS^{88,89} y evaluó el impacto de diferentes intervenciones después de 48 meses, teniendo en cuenta el papel de otros factores covariables que se sabe que afectan la respuesta en pacientes con STUI/HPB moderados o severos, en siete escenarios, desde la introducción inmediata de terapia combinada hasta la combinación de 5ARI, estando todos los pacientes incluidos en la asociación hasta 24 meses, con un total de 10.238 pacientes. Esta simulación confirmó el impacto anticipado del retraso en la terapia combinada, ya que desde los 6 meses para esta introducción, se observó una proporción significativamente menor de respondedores en cada grupo de tratamiento virtual en relación con el grupo de terapia combinada ($p < 0,01$). Aparte de la persistencia de los síntomas, ningún factor pareció predecir la falta de respuesta o explicar qué pacientes cambiarían de monoterapia con tamsulosina después de 6, 12 o 24 meses⁸⁹. Estos resultados indican que una proporción significativa de pacientes muestra una mayor mejoría en los síntomas cuando la terapia combinada se inicia inmediatamente o hasta un máximo de 6 meses después de la introducción de AB, con una mayor proporción de pacientes que hacen la transición a niveles más bajos de severidad de IPSS. El inicio temprano de terapia combinada permite que alrededor de 10% más de pacientes se beneficien de mejoría sintomática, especialmente en pacientes que tienen una tasa más rápida de progresión de enfermedad y que pueden tener un impacto positivo más duradero con terapia combinada. Es decir, el efecto de las propiedades modificadoras de enfermedad no puede compensarse simplemente con intervenciones sintomáticas a largo plazo.



4. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA

Las posibles interacciones farmacocinéticas de la asociación de finasterida con doxazosina se estudiaron en un estudio de biodisponibilidad relativa y se concluyó que la asociación de un comprimido recubierto de finasterida y un comprimido de mesilato de doxazosina en una sola cápsula no compromete la absorción ni el perfil farmacocinético de los fármacos, además de no presentar una mayor incidencia de eventos adversos (EA)⁹⁰. Ambos fármacos pueden ser utilizados en dosis única diaria, siendo la doxazosina de eliminación bifásica, con una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 22 horas, siendo sugerida una recirculación enterohepática por la presencia de un pico secundario de sus concentraciones plasmáticas, mientras que la finasterida mantiene los niveles plasmáticos durante 24 horas, con su efecto máximo a las 8 horas, pero manteniéndose estable en el tiempo con su uso prolongado^{91,92}. Aproximadamente 98% de la doxazosina administrada en dosis terapéuticas se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza por completo en el hígado, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. La finasterida se une aproximadamente en un 93% a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente por la subfamilia 3A4 del sistema enzimático del citocromo P450. La excreción de doxazosina es predominantemente a través de las heces, en gran parte como metabolitos (65%) y menos del 10% a través de excreción renal, mientras que la excreción de finasterida es del 39% por vía renal en forma de metabolitos y 57% de la dosis total a través de las heces^{65,93,94}.

4.1 FARMACODINÁMICA

Se han realizado pocos estudios experimentales con la combinación de doxazosina/finasterida sobre resultados como cambios en las características morfohistológicas, proliferación y muerte celular, factores de crecimiento transformantes y actividad de expresión de ciertas proteínas en próstata de ratas^{95,96}.

En el primer estudio se evaluaron las características histomorfométricas de la próstata de ratas sometidas a tratamiento prolongado (10 meses) con mesilato de doxazosina y/o finasterida. La muestra de ratas se subdividió en 4 grupos de tratamiento: Grupo 1 (control) 2 mL de solución salina al 0,9% al día por sonda esofágica, Grupo 2: mesilato de doxazosina (0,285 mg/Kg/día), Grupo 3: finasterida (0,714 mg/Kg/día) y Grupo 4: la combinación de ambos fármacos. Después de un período de 10 meses, se extirpó la próstata de estos animales y se analizó extensamente su histología. El peso promedio de la próstata de las ratas tratadas con finasterida y con el tratamiento combinado fue menor en comparación con el grupo control ($P < 0,05$). Las próstatas de ratas tratadas con finasterida sola mostraron un porcentaje más bajo de componente epitelial y un grosor epitelial mínimo más bajo que el grupo control ($P < 0,05$). El número de acinos por campo en el grupo de tratamiento combinado fue mayor que el observado en todos los demás grupos ($P < 0,05$).



Además, las ratas en los grupos de finasterida y tratamiento combinado tenían un número reducido de proyecciones papilares en comparación con los otros grupos ($P < 0,05$). En conclusión, este estudio demostró claramente los efectos de finasterida sobre el tejido prostático y, desde un punto de vista histomorfométrico, no pudo detectar ninguna ventaja del tratamiento combinado sobre el uso de finasterida como monoterapia⁹⁵.

En otro estudio experimental, se investigaron los efectos de doxazosina y finasterida administrados solos o en tratamiento combinado sobre la interacción epitelio-estromal y sobre la expresión de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9. En este estudio, ratas Wistar adultas fueron tratadas con finasterida (Fin) + doxazosina (Dox) (25 mg/kg por día) y se extrajo la próstata ventral (PV) los días 3 y 30 de tratamiento para evaluar la morfología, proliferación y muerte celular, factores de crecimiento transformantes, actividad de expresión de proteína $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), actividad de MMP-2, MMP-9 y expresión de ARNm de MMP-2, MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2. El tratamiento con Fin + Dox indujo un aumento transitorio de la concentración plasmática de testosterona (T) y una disminución permanente de la dihidrotestosterona (DHT). Se redujo la proliferación de células epiteliales en PV, y se incrementaron la fracción de volumen de fibra de colágeno del estroma y la apoptosis de células epiteliales. El tratamiento con Fin + Dox también aumentó la inmunorreacción de TGF- $\beta 1$ en el epitelio y el estroma. Las expresiones de ARNm para MMP-2, TIMP-1 y -2 después de 30 días de tratamiento se redujeron. No se detectó ARNm de MMP-9 en ninguno de los grupos analizados. El tratamiento con Fin + Dox durante 30 días promovió una disminución de la actividad gelatinolítica de MMP-2 y un aumento de MMP-9. En conclusión, el tratamiento combinado con Fin y Dox interfirió con el comportamiento de las células epiteliales y con la actividad de las MMP, vías potencialmente mediadas por TGF- $\beta 1$ y andrógenos⁹⁶.

4.1.1 Interacciones Farmacodinámicas

Doxazosina

La mayor parte de la doxazosina (98%) se une a proteínas plasmáticas. El uso concomitante de doxazosina e inhibidores de la PDE-5 (fosfodiesterasa 5) puede provocar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los datos *in vitro* en plasma humano indican que la doxazosina no tiene efecto sobre la unión a proteínas de digoxina, warfarina, fenitoína o indometacina. En la práctica clínica, el mesilato de doxazosina en forma de comprimido único se ha administrado sin interacción farmacológica adversa con diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes, AINE, antibióticos, hipoglicemiantes orales, uricosúricos o anticoagulantes^{56,91}.



Finasterida

No se identificaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes para el componente finasterida. Finasterida no parece afectar el sistema enzimático que metaboliza los fármacos vinculados al citocromo P450. Los fármacos que se han probado en humanos incluyen propranolol, digoxina, gliburida, warfarina, teofilina y antipirina. Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, se han utilizado dosis de finasterida de 1 mg o más en estudios clínicos concomitantemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), paracetamol, bloqueadores alfa, benzodiazepinas, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la prostaglandina sintetasa (AINE) y quinolonas, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas⁶⁵.

4.2 FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinéticos en ancianos y pacientes con insuficiencia renal no han demostrado diferencias farmacocinéticas importantes en comparación con individuos más jóvenes con función renal normal. Solo hay datos limitados en pacientes con disfunción hepática. Las posibles interacciones farmacocinéticas de la asociación de finasterida + doxazosina se estudiaron en un estudio de biodisponibilidad relativa y se concluyó que la asociación de un comprimido recubierto de finasterida y un comprimido de mesilato de doxazosina en una sola cápsula no compromete la absorción ni el perfil farmacocinético de los productos, además de no presentar una mayor incidencia de EA⁹⁷.

4.2.1 Absorción

Doxazosina

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la doxazosina se absorbe bien y muestra niveles sanguíneos máximos en aproximadamente 2 horas. La doxazosina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad de aproximadamente 65%⁹³. Cuando se administró con alimentos, se observaron reducciones de 18% en la concentración plasmática media y de 12% en el ABC. Ninguna de estas diferencias fue estadística o clínicamente significativa. Su biodisponibilidad es de cerca de 64%. La doxazosina se metaboliza ampliamente y menos del 5% se elimina sin cambios. La doxazosina se metaboliza principalmente en el hígado por O-desmetilación del núcleo de quinazolina e hidroxilación de la subunidad de benzodioxano. Aunque se han identificado muchos de los metabolitos de la doxazosina, no se ha caracterizado su farmacocinética⁹¹.



Finasterida

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral de finasterida es de aproximadamente 80%. La biodisponibilidad no se ve comprometida por la ingesta de alimentos. La concentración plasmática máxima de finasterida se alcanza aproximadamente a las 2 horas de su ingestión, y su absorción es completa entre 6 y 8 horas⁹⁸.

4.2.2 Farmacocinética de dosis única

Doxazosina

La eliminación de doxazosina es bifásica, con una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de 22 horas, lo que proporciona la base para su administración una vez al día. La primera fase de eliminación ocurre entre 3 y 12 horas después de la administración oral, y la segunda fase ocurre entre 12 y 20 horas después de su administración⁹¹.

Finasterida

Las dosis terapéuticas de finasterida producen un efecto rápido y pronunciado en la reducción de los niveles de DHT en plasma y próstata. Las dosis inferiores a 0,5 mg/día no producen mucha supresión de los niveles de DHT, y las dosis superiores a 5 mg/día tienen poco beneficio adicional. Una sola dosis de finasterida suprime los niveles séricos de DHT hasta por 4 días, más de lo esperado para la $t_{1/2}$ del fármaco. Esto probablemente se deba a la gran afinidad de la finasterida por la enzima 5α -reductasa.

Una dosis única de 5 mg de finasterida produjo una rápida reducción de la concentración sérica de DHT, observándose un efecto máximo después de 8 horas. Si bien los niveles plasmáticos de finasterida variaron dentro de las 24 horas, los niveles séricos de DHT permanecieron constantes durante este período, lo que indica que las concentraciones plasmáticas del fármaco no están directamente relacionadas con las concentraciones plasmáticas de DHT⁹².

4.2.3 Farmacocinética de dosis repetidas

Doxazosina

Los estudios de dosis múltiples en pacientes hipertensos que recibieron dosis de 2 a 16 mg de doxazosina una vez al día han demostrado una cinética lineal y una dosis propor-



cional. En ambos estudios, después de 2 mg por vía oral una vez al día, los índices de acumulación media (ABC después de dosis múltiples versus ABC después de la primera dosis) fueron de 1,2 mg y 1,7 mg. La recirculación enterohepática se sugiere por la presencia de un pico secundario en las concentraciones plasmáticas de doxazosina⁹¹.

Finasterida

Un estudio de dosis múltiples demostró una acumulación lenta de pequeñas cantidades de finasterida con el tiempo. Después de la administración diaria de 5 mg/día, se estimó que las concentraciones plasmáticas mínimas de finasterida en el estado estacionario estaban entre 8 y 10 ng/mL y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo⁹².

4.2.4 Distribución

Doxazosina

Aproximadamente 98% de la doxazosina administrada a dosis terapéuticas se une a proteínas plasmáticas. La farmacocinética de doxazosina en adultos y ancianos (> 65 años) fue similar para los valores de $t_{1/2}$ plasmáticos y el aclaramiento de la dosis. En pacientes de edad avanzada con función renal alterada, no se demostraron diferencias farmacocinéticas importantes en comparación con individuos jóvenes con función renal normal. En un estudio clínico realizado en 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada, la administración de una dosis única de doxazosina dio como resultado un aumento de 43% en el ABC y una disminución de 40% en el aclaramiento aparente. Como con cualquier otro fármaco metabolizado completamente por el hígado, el uso de doxazosina en pacientes con insuficiencia hepática debe hacerse con precaución⁹¹.

Finasterida

La unión de finasterida a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 93%. El volumen de distribución de finasterida es de aproximadamente 76 litros. En el estado de equilibrio, después de una dosis de 1 mg/día, la concentración plasmática máxima de finasterida promedió 9,2 ng/mL y se alcanzó de 1 a 2 horas después de la administración de la dosis; en ABC_{0-24h} (fue 53 ng·h/mL. La finasterida se ha recuperado del LCR (líquido cefalorraquídeo - LCR), pero el fármaco no parece concentrarse preferentemente en el LCR. También se ha detectado una cantidad muy pequeña de finasterida en el líquido seminal de personas que toman finasterida⁹².



4.2.5 Metabolización

Doxazosina

La doxazosina se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque se han identificado varios metabolitos activos e inactivos (2-piperazinilo, 6' y 7'-hidroxi, 6' y 7'-O-desmetil y 2-amino), no hay evidencia de que estén presentes en cantidades sustanciales⁹³.

Finasterida

La finasterida se metaboliza principalmente por la subfamilia 3A4 del sistema enzimático del citocromo P450. Después de la administración de una dosis oral de finasterida marcada con ¹⁴C a hombres, se identificaron dos metabolitos de finasterida que tienen solo una pequeña fracción de la actividad inhibidora de la 5 α -reductasa de la finasterida (< 20 %) ⁶⁵.

4.2.6 Excreción

Doxazosina

La mayoría de los metabolitos de doxazosina se eliminan en las heces (como fármaco inalterado: alrededor de 5%; como metabolitos: 63 a 65%). La eliminación renal de este fármaco es alrededor de 9%. La t_{1/2} de la doxazosina es de aproximadamente 20 horas (19 a 22 horas), la cual no parece estar influenciada significativamente por la edad o la presencia de insuficiencia renal leve a moderada^{93,94}.

Finasterida

Después de la administración de una dosis oral de finasterida marcada con ¹⁴C a hombres, 39% de la dosis se excretó en orina como metabolitos (para todos los efectos, no se excretó el fármaco sin cambios en orina) y 57% de la dosis total se excretó en orina y en las heces. El aclaramiento plasmático de finasterida es de aproximadamente 165 mL/min. La tasa de eliminación de finasterida disminuye ligeramente con la edad. La t_{1/2} terminal media es de aproximadamente 5 a 6 horas en hombres de 18 a 60 años y de 8 horas en hombres mayores de 70 años. Estos hallazgos, sin embargo, no tienen importancia clínica y, por lo tanto, no sirven como base para la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada⁶⁵.

4.2.7 Interacciones Farmacocinéticas

En un estudio de biodisponibilidad relativa se evaluaron posibles interacciones farmacocinéticas de la combinación de finasterida + doxazosina, concluyendo que el tratamiento combinado de finasterida y mesilato de doxazosina en una sola cápsula no compromete la absorción ni el perfil farmacocinético de los fármacos, además de no relacionarse con mayor incidencia de EA⁹⁹.



4.3 BIODISPONIBILIDAD

Se adoptaron los mismos procedimientos tanto para los medicamentos de referencia R1 (Mesilato de doxazosina) y prueba TD (Doxazosina + Finasterida), como para los medicamentos de referencia R2 (Finasterida) y prueba TF (Doxazosina + Finasterida). La evaluación de la biodisponibilidad (RE nº 1.170, del 19 de abril de 2006), entre el medicamento de referencia R1 (Doxazosina Mesilato) y la prueba TD (Doxazosina + Finasterida), así como entre el medicamento de referencia R2 (Finasterida) y la prueba TF (Doxazosina + Finasterida) para $\ln(C_{max})$, $\ln(ABCt)$ e $\ln(ABC_{inf})$ se realizaron utilizando métodos paramétricos en 26 voluntarios. Se construyó un intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre las medias de estas tres mediciones farmacocinéticas en la escala logarítmica. Para el análisis de T_{max} se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Para conseguir la menor variabilidad posible, se seleccionaron voluntarios con características físicas y clínicas muy similares. La planificación cruzada 6x3 fue apropiada para el tipo de medicamento, no hubo violación de los supuestos de los métodos estadísticos aplicados y el número de voluntarios participantes cumple con la determinación de AN-VISA.

Como los intervalos de confianza para la relación de C_{max} y $ABCt$ medias, tanto para el medicamento de prueba TD (Doxazosina + Finasterida) y referencia R1 (Doxazosina Mesilato) como para el medicamento de prueba TF (Doxazosina + Finasterida) y referencia R2 (Finasterida), están completamente contenidos en el rango 80% - 125%, se puede concluir que existe equivalencia entre los medicamentos.

Datos de Bioequivalencia

La información general sobre la disponibilidad oral, la excreción urinaria, la unión al plasma, la vida media y el momento de pico de finasterida es la siguiente¹⁰⁰:

Disponibilidad (oral): $63 \pm 21\%$

Excreción Urinaria (%): $< 1\%$

Unión en el plasma (%): 90

Vida media (horas): $7,9 \pm 2,5$

Momento de pico: 1 a 2 horas después de una dosis oral única de 5 mg administrada a adultos sanos.



Concentración de pico: 37 (27-49) ng/mL, seguido de una dosis oral única de 5 mg administrada a adultos sanos.

Con respecto a doxazosina¹⁰¹:

vida media de 14 a 16 horas

Biodisponibilidad oral de 63%.

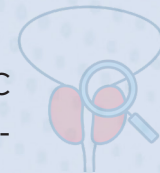
Su tiempo de acción es de hasta 36 horas.

La biodisponibilidad relativa de la asociación de finasterida y mesilato de doxazosina en una sola cápsula se evaluó en un estudio previo y no hubo interacciones farmacocinéticas que comprometieran la absorción o el perfil farmacocinético de los fármacos, además de no estar asociado a una mayor incidencia de EA⁹⁹. El estudio de biodisponibilidad relativa publicado en el Informe de seguridad y eficacia de doxazosina y finasterida (CAEP 02.006.18) - Versión 1.0 del 3 de abril de 2019 - mostró bioequivalencia entre el medicamento de referencia en cápsula dura que contiene 2 mg de mesilato de doxazosina + 5 mg de finasterida y el medicamento de prueba mesilato de doxazosina 4 mg + finasterida 5 mg en cápsulas, ya que el IC del 90% del cociente de la media geométrica (ABC0-tPrueba/ABC0-tReferencia y Cmax Prueba/Cmax Referencia) se mantuvo entre los límites de 80% y 125%. Hubo linealidad de la nueva concentración de doxazosina 4 mg, lo que confirma que no hay interferencia en la farmacocinética de finasterida con este aumento (doxazosina 2 mg a 4 mg), al igual que la doxazosina no sufre interferencia de finasterida 5 mg en relación con la absorción y la farmacocinética, por la conclusión de bioequivalencia entre los productos comparados (CAEP 02.006.18).

4.4 FARMACOLOGÍA DE SEGURIDAD

Doxazosina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales en animales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad. Sin embargo, se ha informado una mayor incidencia de necrosis o fibrosis miocárdica en ratas Sprague-Dawley después de 6 meses de administración dietética a concentraciones calculadas que contenían 80 mg de doxazosina/kg/día, y después de 12 meses de administración dietética a concentraciones calculadas que contenían 40 mg de doxazosina/kg/día (exposición del ABC en ratas 8 veces la exposición del ABC en humanos a una dosis terapéutica de 12 mg/día). Se observó fibrosis miocárdica en ratas tratadas de manera similar con 40 mg



de doxazosina/kg/día durante 18 meses (exposición 8 veces la exposición del ABC humana en ratas y algo equivalente a la concentración máxima de exposición - Cmax humana en ratones). No se observó cardiotoxicidad a dosis más bajas (hasta 10 o 20 mg/kg/día, según el estudio) en ambas especies. Estas lesiones no se observaron después de 12 meses de administración oral en perros a dosis máximas de 20 mg/kg/día [concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en perros 14 veces la exposición Cmax en humanos que reciben una dosis terapéutica de 12 mg/día]. Ratas Wistar a las que se les administró una dosis de 100 mg/kg/día (la Cmax expone 15 veces la exposición de la Cmax humana a una dosis terapéutica de 12 mg/día). Sin embargo, no hay evidencia de que lesiones similares ocurran en humanos¹⁰².

Finasterida

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas macho han mostrado reducción del peso de la próstata y de las vesículas seminales, reducción de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción del índice de fertilidad (causado por el efecto farmacológico primario de la finasterida). La relevancia clínica de estos hallazgos, sin embargo, no está clara⁹⁸.

MUTAGÉNESIS

Doxazosina

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco o sus metabolitos a nivel cromosómico o subcromosómico^{102,103}.

Finasterida

No hubo evidencia de mutagénesis en ensayos in vitro de mutagénesis bacteriana, mutagénesis en células de mamíferos o de elución alcalina. En un ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas, cuando se trataron células de ovario de hámster chino con altas concentraciones de finasterida (450.500 µmol), hubo un ligero aumento de las aberraciones cromosómicas. Estas concentraciones corresponden a 4.000-5.000 veces la concentración plasmática máxima obtenida con una dosis total de 5 mg en humanos. Además, las concentraciones (450-550 µmol) utilizadas en estudios in vitro no se pueden lograr en un sistema biológico. En un ensayo de aberraciones cromosómicas in vivo en ratones, no se observaron aumentos en las aberraciones cromosómicas relacionadas con el tratamiento



con finasterida a la dosis máxima tolerada (250 mg/kg/día; 2.500 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día)⁹⁸.

CARCINOGENESIS

Doxazosina

La administración crónica de doxazosina en la dieta (hasta 24 meses) a la dosis máxima tolerada de 40 mg/kg/día para ratas y 120 mg/kg/día para ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico. Las dosis más altas evaluadas en estudios con ratas y ratones están asociadas con ABC que son 8 y 4 veces, respectivamente, el ABC humano a una dosis de 16 mg/día¹⁰³.

Finasterida

No hubo evidencia de un efecto carcinogénico en un estudio de 24 meses realizado en ratas que recibieron dosis de hasta 320 mg/kg/día de finasterida (3.200 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día). En un estudio de carcinogenicidad de 19 meses realizado en ratones, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la incidencia de adenoma testicular de células de Leydig a una dosis de 250 mg/kg/día (2.500 veces la dosis diaria de 5 mg/día recomendada para humanos); no se observaron adenomas en ratones que recibieron 2,5 o 25 mg/kg/día (25 y 250 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día, respectivamente). La administración de una dosis de 25 mg/kg/día a ratones y dosis ≥ 40 mg/kg/día a ratas (250 y ≥ 400 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día, respectivamente) provocó un aumento de la incidencia de hiperplasia de las células de Leydig. Se demostró una correlación positiva entre las alteraciones proliferativas de las células de Leydig y el aumento de los niveles de hormona luteinizante (LH) (2-3 veces por encima del control) observado en las dos especies de roedores tratados con altas dosis de finasterida, lo que sugiere que las alteraciones de Leydig son una consecuencia de los niveles séricos elevados de LH y no un efecto directo de la finasterida. No se observaron cambios en las células de Leydig relacionados con el fármaco en ratas o perros tratados con finasterida durante 1 año a dosis de 20 mg/kg/día y 45 mg/kg/día (200 y 450 veces la dosis recomendada de 5 mg/día para humanos, respectivamente), y en ratones tratados durante 19 meses con una dosis de 2,5 mg/kg/día (25 veces la dosis recomendada de 5 mg/día para humanos)⁹⁸.



TOXICIDAD DE REPRODUCCIÓN Y DESARROLLO

Doxazosina

Estudios en ratas han demostrado reducción de la fertilidad en machos tratados con doxazosina a dosis orales de 20 mg/kg/día (pero no a 5 o 10 mg/kg/día), aproximadamente 4 veces el ABC obtenido con una dosis humana de 12 mg/día. Este efecto fue reversible dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del fármaco. Aunque no se observaron efectos teratogénicos en pruebas con animales, se observó una supervivencia fetal reducida en animales a dosis aproximadamente 300 veces más altas que la dosis máxima recomendada para uso humano. Los estudios en ratas lactantes a las que se les administró una dosis oral única de doxazosina radiactiva indican que la doxazosina se acumula en la leche de rata hasta una concentración máxima de unas 20 veces mayor que la concentración plasmática materna. A pesar de esto, no hay informes de ningún efecto de doxazosina sobre la fertilidad humana¹⁰³.

Finasterida

Debido a su capacidad para inhibir la conversión de testosterona a DHT, los 5ARI, incluido finasterida, pueden causar infertilidad y anomalías en los genitales externos de los fetos masculinos cuando se administran a las hembras.

Un estudio con ratas macho y hembra Sprague Dawley en las que se administró finasterida (5 mg/kg/día) durante 56 días, seguido de 30 días sin tratamiento, mostró que los niveles séricos de DHT en el grupo de finasterida disminuyeron un 40% en comparación con las ratas control. El análisis ultraestructural reveló reducciones significativas en varios parámetros morfométricos-estereológicos del epidídimo. Sin embargo, todos los parámetros se recuperaron significativamente en el período posterior al tratamiento. No hubo cambios en la producción diaria de espermatozoides en el grupo de finasterida. Sin embargo, se observaron reducciones significativas en esperma, tiempo de tránsito, motilidad, integridad de la membrana espermática y parámetros de fertilidad en ratas tratadas con finasterida incluso después del período posterior al tratamiento¹⁰⁴.

Al igual que con otros 5ARI, se ha observado feminización de fetos de ratas macho con la administración de finasterida durante el embarazo. La administración intravenosa de finasterida a macacos Rhesus preñados en dosis de hasta 800 ng/día durante el período de desarrollo embrionario y fetal no produjo anomalías en los fetos macho. Esta dosis es de aproximadamente 60 a 120 veces la cantidad estimada en el semen de un hombre que recibió 5 mg de finasterida y a la que una mujer podría estar expuesta a través del semen. En confirmación de la relevancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de 2 mg/kg/día de finasterida (exposición sistémica [área bajo la curva [ABC]])



de monos fue ligeramente mayor (3 veces) que la de los hombres que recibieron 5 mg de finasterida. No se observaron otras anomalías en los fetos masculinos o femeninos relacionadas con la finasterida en ninguna dosis⁹⁸. En conejos sexualmente maduros tratados con 80 mg/kg/día de finasterida (800 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día) durante un máximo de 12 semanas, no se observaron efectos sobre la fertilidad, recuento de espermatozoides o volumen de eyaculación. En ratas sexualmente maduras tratadas con la misma dosis de finasterida, no se observaron efectos significativos sobre la fertilidad después de 6 o 12 semanas de tratamiento; sin embargo, cuando el tratamiento se extendió a 24 o 30 semanas, hubo una reducción aparente en la fertilidad y fecundidad, así como una disminución significativa en el peso de las vesículas seminales y próstata. Todos los efectos fueron reversibles 6 semanas después de suspender el tratamiento. La disminución de la fertilidad de las ratas tratadas con finasterida se debe al efecto de este fármaco sobre los órganos sexuales accesorios (próstata y vesículas seminales), lo que provoca la no formación del tapón seminal. El tapón seminal es esencial para la fertilidad normal en ratas, pero irrelevante en humanos, que no forman un tapón copulador. No se observó ningún efecto relacionado con el fármaco en los testículos o el rendimiento sexual en ratas y conejos. Se ha observado el desarrollo de hipospadias dependiente de la dosis en fetos machos de ratas preñadas que recibieron de 100 µg/kg/día a 100 mg/kg/día de finasterida (1 a 1.000 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día) con una incidencia de 3,6% al 100%. Además, las ratas preñadas generaron fetos machos con próstatas y vesículas seminales de peso reducido, retraso en la separación del prepucio y agrandamiento transitorio del pezón al recibir dosis de finasterida ≥ 30 µg/kg/día ($\geq 30\%$ a la dosis de 5 mg/día recomendada para humanos) y reducción de la distancia anogenital, cuando se administró finasterida a dosis ≥ 3 µg/kg/día ($\geq 3\%$ de la dosis humana recomendada de 5 mg/día). El período crítico para la inducción de estos efectos es entre el día 16 y 17 de gestación en ratas. Los cambios descritos anteriormente son efectos farmacológicos esperados de los 5ARI tipo II. Muchos de éstos, como la hipospadia, que se observan en ratas expuestas a finasterida en el útero, son similares a los informados en recién nacidos masculinos con deficiencia genética de 5 α -reductasa tipo II. No se observaron efectos en las crías expuestas a cualquier dosis de finasterida en el útero. La administración de finasterida (3 mg/kg/día; 30 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día) a ratas preñadas durante el final del embarazo y el período de lactancia produce una ligera reducción de la fertilidad en el feto macho de primera generación. No se observaron anomalías en el desarrollo en la primera generación de machos y hembras resultantes del cruce de ratas macho tratadas con finasterida (80 mg/kg/día; 800 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día) con ratas hembra no tratadas. No hubo evidencia de malformación en fetos de conejos expuestos en el útero a dosis de hasta 100 mg/kg/día de finasterida (1.000 veces la dosis recomendada de 5 mg/día para humanos) entre los días 6 y 18 de gestación. Los efectos intrauterinos de la exposición a finasterida, durante el período de desarrollo embrionario y fetal, se evaluaron en monos Rhesus (entre los días 20 y 100 de gestación), una especie cuyo desarrollo puede predecir el desarrollo en humanos con mayor precisión que la observada en ratas



o conejos. La administración intravenosa de finasterida a monas preñadas en dosis de hasta 800 ng/día (al menos 60 a 120 veces la exposición más alta estimada de mujeres embarazadas al semen de hombres tratados con 5 mg/día de finasterida) no causó anomalías en los fetos masculinos. Confirmando la relevancia del modelo Rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de una dosis muy alta de finasterida (2 mg/kg/día; 20 veces la dosis humana recomendada de 5 mg/día o aproximadamente 1-2 millones de veces más alta que la exposición estimada a semen de hombres tratados con 5 mg/día de finasterida) a monas preñadas resultó en anomalías de los genitales externos de los fetos masculinos. En cualquier dosis, no se observaron otras anomalías en los fetos masculinos y no se observaron anomalías relacionadas con la finasterida en los fetos femeninos⁹⁸.



5. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En el mismo estudio de biodisponibilidad, 20 de 40 participantes informaron un total de 35 eventos adversos (EA) desde el ingreso hasta el final del estudio, con 13 EA informados por 10 de 38 participantes que recibieron la combinación de doxazosina 2 mg + finasterida 5 mg y 22 EA informados por 15 participantes de los 38 participantes que recibieron la combinación doxazosina 4 mg + finasterida 5 mg. Los EA más frecuentes fueron malestar general (23% del total de EA informados por los participantes en la población de seguridad) y dolor de cabeza (20% del total de EA informados por los participantes en la población de seguridad). Dichos EA se han informado para ambas combinaciones de concentraciones y, según se describe en los prospectos, constituyen una reacción adversa muy común. El resto de los EA no tuvo impacto significativo en la calidad de vida de los participantes de la investigación. Del total de 35 EA, 27 se consideraron de intensidad leve, 6 de intensidad moderada y 2 severos. Del total de 35 EA, 23 se clasificaron como teniendo relación de causalidad posible con el tratamiento del estudio, 8 como teniendo relación de causalidad no probable y 4 como teniendo probable relación de causalidad con el tratamiento del estudio. No se informaron eventos adversos serios (EAS). Estos hallazgos corroboran grandes estudios clínicos, en los que los EA más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia con alguna monoterapia con AB que en el grupo placebo fueron mareos, hipotensión postural y astenia. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia con alguna monoterapia con 5ARI que en el grupo placebo fueron disfunción eréctil, disminución de la libido o eyaculación anormal. Los efectos adversos individuales en el grupo de terapia combinada fueron similares a los de cada fármaco solo, con la excepción de eyaculación anormal, edema periférico y disnea, que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes que tomaban ambos fármacos. Otros EA que ocurrieron con mayor frecuencia que cualquiera de las monoterapias fueron disfunción eréctil, alteración (disminución) de la libido, disminución del volumen de semen²⁰ y dolor en los pezones^{31,83}. Un metaanálisis observó un aumento del riesgo de disfunción eyaculatoria con la terapia combinada en relación con la monoterapia con AB (OR 3,75, $p < 0,0001$) y la monoterapia con 5ARI (OR 2,76, $p < 0,02$)⁴⁰. El estudio MTOPS demostró que la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento con terapia combinada es más alta durante el primer año de tratamiento.



6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de la combinación de doxazosina + finasterida^{98,103,105} se presentarán divididas por frecuencia.

Clasificación por frecuencia

Reacciones muy frecuentes (> 1/10): diarrea, mareos y dolor de cabeza.

Reacciones frecuentes (> 1/100 y < 1/10): debilidad, cansancio, distensión abdominal, vértigo, dolor abdominal, mala digestión, náuseas, estreñimiento, infección del tracto respiratorio, somnolencia, presión arterial baja, hipotensión postural, bronquitis, dificultad para respirar, poliuria, ginecomastia, impotencia y dificultad para eyacular.

Reacciones poco frecuentes (> 1/1000 y < 1/100): agrandamiento de las mamas y erupción cutánea.

Reacciones raras (> 1/10.000 y < 1.000): Debilidad muscular, calambres y poliuria.

Reacciones muy raras (< 1/10.000): Leucopenia y trombocitopenia, mareos posturales, parestesias, visión borrosa, bradicardia, arritmias cardíacas, sofocos, broncoespasmo, colestasis, hepatitis, ictericia, urticaria, alopecia, púrpura, aumento de la diuresis, trastornos urinarios, nicturia, ginecomastia, priapismo, fatiga y malestar general.



7. CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado para personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de su formulación, para niños menores de 18 años, para uso en mujeres y para pacientes con insuficiencia hepática grave⁹⁷.

También pueden considerarse contraindicaciones relativas, hipotensión postural y síntomas asociados a bajo gasto como astenia, mareos y cefalea¹⁰⁶.



8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes con grandes volúmenes urinarios residuales y/o flujo urinario drásticamente reducido deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar presencia de enfermedad urológica obstructiva. Debido a la presencia de mesilato de doxazosina, este medicamento debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de insuficiencia hepática.

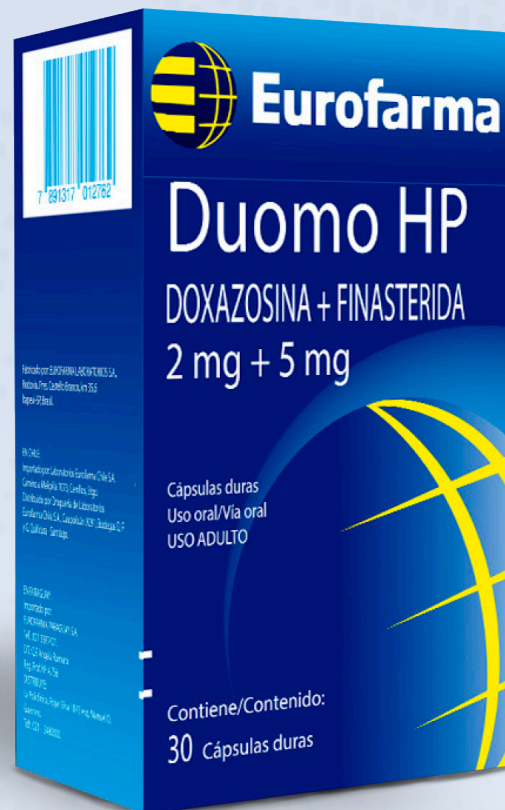
Los pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho o postinfarto de miocardio (en los últimos 6 meses) deben ser monitoreados por si empeoran o aparecen síntomas posiblemente relacionados con el uso de este medicamento. Si hay empeoramiento o angina nueva después de la introducción del medicamento, se recomienda suspender su uso.

Cuando se administra este fármaco a pacientes ancianos con HPB, se debe tener en cuenta que, en estos casos, los niveles de PSA disminuyen aproximadamente un 50% por la acción del componente finasterida, al considerar el *screening* del cáncer de próstata⁹⁷.



9. PRESENTACIÓN

La combinación de dosis fija de doxazosina/finasterida, respectivamente en concentraciones de 2mg/5mg, fue registrada inicialmente el 13/02/2013 en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil bajo el nombre Duomo HP® - el producto está catalogado como medicamento de referencia en el país desde entonces. Posteriormente, el producto fue registrado por Eurofarma en varios países.





10. FORMA FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN

La combinación a dosis fija que contiene doxazosina 2 mg / finasterida 5 mg se presenta en cápsulas de gelatina dura para administración oral.

Cada cápsula contiene:

Doxazosina (en forma de mesilato)*	2 mg
Finasterida	5 mg
excipientes q.s.p	1 Cápsula

* Cada 1.213 mg de mesilato de doxazosina corresponde a 1 mg de doxazosina base.

Excipientes: colorante azul FDC N°2 Laca, lactosa monohidrato compresión directa, almidón glicolato sódico, lauril sulfato sódico, estearato de magnesio vegetal, celulosa microcristalina 102Q, lactosa monohidratada malla 200, almidón pregelatinizado, docusato sódico, povidona K30, croscarmelosa sódica, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, agua purificada con óxido de hierro amarillo, alcohol etílico al 96% y talco.

Es importante tener en cuenta que esta información puede variar según la presentación comercializada en cada uno de los países del territorio de América Latina.



11. POSOLOGÍA

La cápsula debe tomarse entera por vía oral y tragarse con líquido. La dosis recomendada es de una cápsula de mesilato de doxazosina 2 mg + finasterida 5 mg una vez al día, a cualquier hora del día, siguiendo siempre el mismo horario durante todo el tratamiento.

La duración de la terapia dependerá del médico tratante y de la respuesta clínica del paciente.

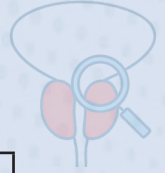
Uso en ancianos: La misma dosis recomendada para adultos jóvenes puede usarse en ancianos.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en estos pacientes se pueden administrar las dosis habituales.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Este producto debe administrarse con precaución en estos pacientes.

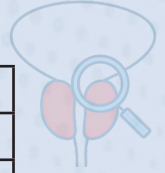
Uso en niños: el producto no debe utilizarse en niños ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Este medicamento es para uso continuo⁹⁷.



12. ABREVIATURAS

AB	Alfa-bloqueador
ABC	Área Bajo la Curva
AINE	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
APB	Aumento prostático benigno
AUA	Asociación Urológica Americana
Cmax	Concentración máxima
c.s.p.	Cantidad suficiente para
DHT	Dihidrotestosterona
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso serio
EE.UU	Estados Unidos de América
HAS	Hipertensión arterial sistémica
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IC	Intervalo de confianza
IPSS	Score Internacional de Síntomas de la Próstata
ITT	Intención de tratar
I5-PDE	Inhibidor de 5-fosfodiesterasa
Kg	Kilogramo
LH	hormona luteinizante
mg	Miligramos
mL	Mililitros
ng	Nanogramo
MTOPS	<i>“The Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study”</i>
OIV	Obstrucción infravesical
OPB	Obstrucción prostática benigna
OR	<i>Odds ratio</i>
PKB	Proteína quinasa B
PREDICT	<i>“Prospective European Doxazosin and Combination Therapy”</i>
PSA	Antígeno prostático específico
PV	Próstata ventral
Qmax	Flujo urinario máximo
RPM	Residuo postmiccional
RR	Riesgo relativo
RTU	Resección transuretral
RUA	Retención urinaria aguda
S	Segundos
STUI	Síntomas del tracto urinario inferior
T	Testosterona
T _{1/2}	Vida media

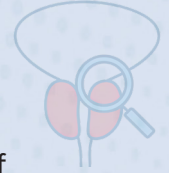


Tmax	Tiempo máximo
TUI	Tracto urinario inferior
WW	“ <i>Watchful waiting</i> ”
5ARI	Inhibidor de 5-alfa reductasa
µg	microgramo
µmol	micromol

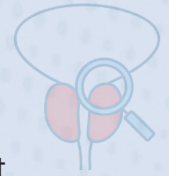


13. REFERENCIAS

- 1 - Lee C, Kozlowski J, Grayhack J: Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate* 1997; 31: 131.
- 2 - Auffenberg G, Helfan B, McVary K: Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 443.
- 3 - Strand DW, Costa DN, Francis F et al: Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2017; 96: 49–61. doi:10.1016/j.diff.2017.07.005.
- 4 - McVary K: BPH: Epidemiology and Comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 5 Suppl: S122.
- 5 - Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474.
- 6 - Egan, K. B. A Epidemiologia da Hiperplasia Prostática Benigna Associada a Sintomas do Trato Urinário Inferior: Prevalência e Taxas de Incidentes. *Urol. Clin. North Am* 2016; 43, 289–297.
- 7 - McVary K, Roehrborn CG, Avins AL et al: American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Published 2010; Reviewed and Validity Confirmed 2014. Disponible en: [https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
- 8 - D’Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2019; 38(2):433-477. doi:10.1002/nau.23897
- 9 - Soler R, Gomes CR, Averbeck MA, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(4):1356-1364. doi: 10.1002/nau.23446.
- 10 - Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108(7):1132-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. PMID: 21231991.
- 11 - Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20(6):327-36. doi: 10.1007/s00345-002-0301-4. Epub 2002 Nov 15. PMID: 12811491.

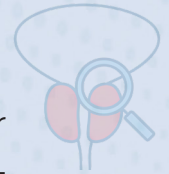


- 12 - Puckrein G, et al. Clin Med Insights Urol 2019; 12;1-8
- 13 - Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87(9):760-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02228.x. Erratum in: BJU Int 2001 Nov; 88(7):807. PMID: 11412210.
- 14 - Soler R, Averbeck MA, Koyama MAH, Gomes CM. Impact of LUTS on treatment-related behaviors and quality of life: A population-based study in Brazil. Neurourol Urodyn 2019; 38(6):1579-1587. doi:10.1002/nau.24004
- 15 - Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, 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(suppl 3):12-23.
- 16 - Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, et al. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health improvement network UK primary care data. Curr Med Res Opin 2015; 31(1):43-50. doi:10.1185/03007995.2014.968704
- 17 - Yeaw J, Benner JS, Walt JG, et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. J Manag Care Pharm 2009; 15(9):728-740. doi:10.18553/jmcp.2009.15.9.728
- 18 - Yeowell G, Smith P, Nazir J, et al. Real-world persistence and adherence to oral anti-muscarinics and mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): a systematic literature review. BMJ Open 2018; 8(11):e021889. doi:10.1136/bmjopen-2018-021889
- 19 - Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA et al. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. J. Urol 1996; 155:595-600.
- 20 - Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ et al. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. J. Urol 2000; 163:107-113.
- 21 - Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006; 97:Suppl 2, 3-6; discussion 21-22.
- 22 - Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. J Urol 1997; 158(2):481-487. doi:10.1016/s0022-5347(01)64508-7
- 23 - Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ et al. Distribution of post-void residual urine vo-



lume in randomly selected men. J. Urol 1999; 161:122-127.

- 24 - Lerner LB, McVary KT, Barry MJ et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I—Initial Work-up and Medical Management. J. Urol 2021; 206:806-817.
- 25 - Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int 2008; 101:Suppl 3, 17–21.
- 26 - Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. Eur Urol 2019; 75(6):988-1000. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.038
- 27 - Gravas S, Cornu JN, Gacci M, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf>
- 28 - Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med 1995; 332:75–79.
- 29 - Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J. Urol 1998; 160:12–16; discussion 16-17.
- 30 - Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol 2003; 44:461-6.
- 31 - McConnell J, Roehrborn C, Bautista O et al: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387-98.
- 32 - Naslund MJ, Issa MM, Grogg AL, et al. Clinical and economic outcomes in patients treated for enlarged prostate. Am J Manag Care 2006;12 (4 Suppl):S111-6
- 33 - Djavan B, Chapple C, Milani S et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology 2004; 64: 1081. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>.



- 34 - 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>.
- 35 - Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1: 332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>.
- 36 - Djavan B, Fong YK, Harik M et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64: 1144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>.
- 37 - Nickel JC, Sander S and Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alphaadrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>.
- 38 - Welk B, McArthur E, Fraser LA et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947>.
- 39 - Van Dijk MM, de La Rosette J and Michel MC. Effects of alpha1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>.
- 40 - Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055>.
- 41 - Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81: 814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>.
- 42 - Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999; 54:670-8.
- 43 - Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. On behalf of the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 4-alpha-re-



ductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60:434-41.

- 44 - Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, et al. Discontinuation of alphablockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58:203-9.
- 45 - Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>.
- 46 - Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006; 97(Suppl 2):3-6 (discussion 21-2).
- 47 - Strand DW, Costa DN, Francis F et al: Targeting phenotypic heterogeneity in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 2017; 96:49-61. doi: 10.1016/j.diff.2017.07.005.
- 48 - Chan PL, Holford NH. Drug treatment effects on disease progression. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:625-659.
- 49 - Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21 Suppl 1(Suppl 1):45S-54S. doi:10.1111/j.1365-2125.1986.tb02853.x
- 50 - Young RA, Brogden RN. Doxazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs* 1988 ;35(5):525-541. doi:10.2165/00003495-198835050-00003.
- 51 - Lepor H, Baumann M, Shapiro E. Binding and functional properties of doxazosin in the human prostate adenoma and canine brain. *Prostate* 1990 ;16(1):29-38. doi:10.1002/pros.2990160104.
- 52 - Taylor SH. Clinical pharmacotherapeutics of doxazosin. *Am J Med.* 1989;87(2A):2S-11S. doi:10.1016/0002-9343(89)90107-1.
- 53 - PubChem. OPEN CHEMISTRY DATABASE - Doxazosin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3157>.
- 54 - Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F. The clinical efficacy and tolerability of doxazosin standard and gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005; 95(4):575-579. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05342.x



- 55 - Bartels AC, de Vries PM, Oe LP, et al. Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. *Am Heart J* 1988; 116(6 Pt 2):1772-1777. doi:10.1016/0002-8703(88)90228-1
- 56 - DrugBank. Doxazosin. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00590>.
- 57 - Janknegt RA, Chapple CR. Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. Doxazosin Study Groups. *Eur Urol* 1993; 24(3):319-326. doi:10.1159/000474321
- 58 - Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995; 154(1):110-115.
- 59 - Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995; 154(1):105-109.
- 60 - Kaplan SA, Soldo KA, Olsson CA. Terazosin and doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: a pilot study to determine the effect of dosing regimen on efficacy and safety. *Eur Urol* 1995; 28(3):223-228. doi:10.1159/000475055.
- 61 - Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; 91(1):41-44. doi:10.1046/j.1464-410x.2003.03077.x
- 62 - de Reijke TM, Klarskov P. Comparative efficacy of two alpha-adrenoreceptor antagonists, doxazosin and alfuzosin, in patients with lower urinary tract symptoms from benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2004; 93(6):757-762. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04720.x
- 63 - Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37(4):367-380. doi:10.1159/000020181
- 64 - PubChem. OPEN CHEMISTRY DATABASE - Finasteride. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57363>.
- 65 - DrugBank. Finasteride. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01216>.
- 66 - McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign pros-



tatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338(9):557-563. doi:10.1056/NEJM199802263380901

- 67 - Grino P, Stoner E. Finasteride for the treatment and control of benign prostatic hyperplasia: summary of phase III controlled studies. The Finasteride Study Group. *Eur Urol* 1994; 25 Suppl 1:24-28. doi:10.1159/000475328
- 68 - Lam JS, Romas NA, Lowe FC. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61(2):354-358. doi:10.1016/s0090-4295(02)02149-0
- 69 - Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, et al. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(4):791-796. doi:10.1016/s0090-4295(02)02548-7
- 70 - Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48(3):398-405. doi:10.1016/s0090-4295(96)00353-6
- 71 - Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49(6):839-845. doi:10.1016/s0090-4295(97)00185-4
- 72 - Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, et al. Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000; 37(5):528-536. doi:10.1159/000020189
- 73 - Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000; 38(5):563-568. doi:10.1159/000020356
- 74 - Liu L, Zhao S, Li F, et al. Effect of 5 α -Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med* 2016; 13(9):1297-1310. doi:10.1016/j.jsxm.2016.07.006
- 75 - MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2004; 94(9):1263-1270. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.05154.x
- 76 - Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and



finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1):119-126. doi:10.1016/s0090-4295(02)02114-3

- 77 - Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008; 101 Suppl 3:17-21. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07497.x
- 78 - Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *J Urol* 2011; 185(4):1369-1373. doi:10.1016/j.juro.2010.11.060
- 79 - Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol* 2008; 180(3):1030-1033. doi:10.1016/j.juro.2008.05.004
- 80 - Johnson TM 2nd, Burrows PK, Kusek JW, et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 178(5):2045-2051. doi:10.1016/j.juro.2007.07.013
- 81 - Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(8):533-539. doi:10.1056/NEJM199608223350801
- 82 - Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006; 97(4):734-741. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06110.x
- 83 - Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study [published correction appears in *Eur Urol* 2010 Nov; 58(5):801]. *Eur Urol* 2010; 57(1):123-131. doi:10.1016/j.eururo.2009.09.035
- 84 - Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management [published correction appears in *J Urol* 2021 Nov; 206(5):1339]. *J Urol* 2021; 206(4):806-817. doi:10.1097/JU.0000000000002183



- 85 - Nickel JC, Méndez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2010; 4(5):310-316. doi:10.5489/cuaj.10124
- 86 - Homma Y, Gotoh M, Kawauchi A, et al. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2017; 24(10):716-729. doi:10.1111/iju.13401
- 87 - Naslund M, Eaddy MT, Hogue SL, et al. Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2663-9. doi: 10.1185/03007990903210330
- 88 - D'Agate S, Wilson T, Adalig B, et al. Development of a drug-disease model describing individual IPSS trajectories in BPH patients: implication of disease progression and covariate factors on long term treatment response. In: Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE) 2018; Montreux, Switzerland. PAGE 27 Abstr 8794
- 89 - D'Agate S, Wilson T, Adalig B, et al. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. *World J Urol* 2020; 38(2):463-472. doi: 10.1007/s00345-019-02783-x. Epub 2019 May 11
- 90 - Eurofarma. Bula do DUOMO HP® (mesilato de doxazosina + finasterida) de Brasil
- 91 - Elliott HL, Meredith PA, Reid JL. Pharmacokinetic overview of doxazosin. *Am J Cardiol* 1987; 59(14):78G-81G. doi:10.1016/0002-9149(87)90162-7
- 92 - Steiner JF. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(1):16-27. doi:10.2165/00003088-199630010-00002
- 93 - Doxazosin - FDA prescribing information, side effects and uses. <https://www.drugs.com/pro/doxazosin.html>
- 94 - Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, p. 246.
- 95 - Fornari A, Rhoden EL, Zettler CG, Ribeiro EP, Rhoden CR. Effects of the chronic use of finasteride and doxazosin mesylate on the histomorphometric characteristics of the prostate: experimental study in rats. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(1):39-45. doi:10.1007/s11255-010-9770-3
- 96 - Justulin LA Jr, Acquaro C, Carvalho RF, Silva MD, Felisbino SL. Combined effect of the



finasteride and doxazosin on rat ventral prostate morphology and physiology. *Int J Androl* 2010; 33(3):489-499. doi:10.1111/j.1365-2605.2009.00963.x

- 97 - Eurofarma Laboratórios SA. Duomo HP, Bula versão profissional de saúde. (2020).
- 98 - Finasteride 5mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3493/smhc>.
- 99 - Vashi V, Chung M, Hilbert J, Lawrence V, Phillips K. Pharmacokinetic interaction between finasteride and terazosin, but not finasteride and doxazosin. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(11):1072-1076. doi:10.1177/009127009803801113.
- 100 - Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N, Smith HE. Appendix II – Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics 1787–1888* (Mc-Graw Hill, 2006).
- 101 - Dambros M, Lorenzetti F, Ortiz V, Srougi M. Hiperplasia benigna de próstata. In *Atualização Terapêutica* 2189–2192 (Artes Médicas, 2007).
- 102 - FDA. CARDURA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019668s028lbl.pdf.
- 103 - Doxazosin 4mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4075/smhc>.
- 104 - Garcia PV, Barbieri MF, Perobelli JE, et al. Morphometric-stereological and functional epididymal alterations and a decrease in fertility in rats treated with finasteride and after a 30-day post-treatment recovery period. *Fertil Steril* 2012; 97(6):1444-1451. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.03.025
- 105 - Glina S, Neves PA, Saade R, Netto NR Jr, Soares JB, Galuppo AG. Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59(4):203-205. doi:10.1590/s0041-87812004000400009
- 106 - Yuan J, Liu Y, Yang Z et al. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(3):279-287. doi:10.1185/03007995.2013.766594