

## SILODOSINA

**Mota Pérez M. Área de Farmacia del SESCAM. Rodríguez Barrueco C. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo**

Silodosina es un nuevo agente bloqueante selectivo de los receptores alfa 1a-adrenérgicos que se suma a los ya existentes, para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata, aunque con una mayor selectividad por estos receptores. Los datos de eficacia indican superioridad frente a placebo y no inferioridad frente a tamsulosina. A pesar de ser más uroselectivo, su perfil de seguridad es menos favorable que el de tamsulosina por la mayor incidencia de eyaculación retrógrada.

### INDICACIONES

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP)<sup>1</sup>.

### POSOLÓGIA

La dosis recomendada es de una cápsula de 8 mg al día, vía oral. Debe tomarse entera, con alimentos y, preferiblemente, a la misma hora cada día.

En insuficiencia renal moderada ( $CL_{CR} \geq 30$  a  $<50$  ml/min) se recomienda una dosis inicial de 4 mg al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal leve e insuficiencia hepática de leve a moderada<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Silodosina es un antagonista altamente selectivo para los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1a}$ , localizados en la próstata, vejiga y uretra prostática. Este bloqueo provoca una relajación del músculo liso en estos tejidos reduciendo la resistencia en la región de salida de la vejiga, mejorando así tanto los síntomas de almacenamiento (irritativos) como de vaciado (obstructivos), de la HBP, sin afectar a la contractilidad del detrusor<sup>1</sup>.

Se metaboliza principalmente mediante el CYP3A4. La eliminación es, en forma de metabolitos, por orina y heces<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de silodosina ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos (EC) aleatorizados, controlados, doble ciego y de 12 semanas de duración<sup>2</sup>. Dos de estos estudios fueron frente a placebo<sup>3</sup> (en EEUU) y el tercero (en Europa), se hizo frente a placebo y tamsulosina<sup>4</sup>. Incluyeron un total de 1.855 pacientes, con síntomas de HBP de grado moderado a grave y un valor basal de IPSS (*Internacional Prostate Symptom Score*)  $\geq 13$ . Como variable principal de eficacia se midieron los cambios, respecto al valor basal, en la puntuación total del IPSS en la semana 12.

En la fase de extensión abierta a largo plazo<sup>5</sup> (40 semanas de estos estudios, la mejoría en la puntuación total del IPSS en la semana 12 se mantuvo a lo largo del año. Los pacientes que habían recibido placebo durante la fase doble ciego tuvieron mayores disminuciones del IPSS que los que habían recibido silodosina.

Adicionalmente, se hizo en Japón<sup>6</sup> un EC fase III, aleatorizado, doble ciego, obteniéndose resultados similares a los de los estudios anteriores. En la población japonesa, la dosis recomendada es la mitad de la DDD de silodosina y tamsulosina.

**Silodosina frente a placebo<sup>3</sup>**, mostró una diferencia estadísticamente significativa y superior, tanto en la variable principal como en las secundarias.

**Silodosina frente a placebo y tamsulosina<sup>4</sup>**: en este estudio de no inferioridad, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable principal (0,3) entre silodosina y tamsulosina.

**Tabla 1. Resultados del estudio frente a tamsulosina**

Brazos de Tratamiento	Valor basal IPSS ( $\pm$ DE)	Cambio IPSS a las 12 semanas	Diferencia Silodosina-comparador (IC 95%)
Silodosina 8 mg/d n=371	19 $\pm$ 4	-7,0	
Tamsulosina 0,4 mg/d ; n=376	19 $\pm$ 4	-6,7	0,3 (0,4;1,1)
Placebo; n=185	19 $\pm$ 4	-4,7	-2,3 (-3,2;-1,4)

### SEGURIDAD

Los datos de seguridad se han obtenido de EC con un total de 1.581 pacientes (931 tratados con 8 mg de silodosina y 733 con placebo), 961 seguidos durante 6 meses y 384 durante un año. También existe información adicional de seguridad de la experiencia post-comercialización en Japón desde enero de 2006<sup>2</sup>.

La reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la eyaculación retrógrada y aneyaculación (23,6%, dato global de todos los estudios).

Otras RAM frecuentes ( $> 1\%$ ) fueron mareos, hipotensión ortostática, congestión nasal, cefaleas y diarreas.

**Tabla 2. Frecuencia de RAM más relevantes frente a tamsulosina**

Reacción adversa	Frecuencia (%)		
	Silodosina	Tamsulosina	Placebo
Eyacuación retrógrada/Aneyacuación*	14,2%	2,1%	1,1%
Cefaleas	2,9%	5,5%	4,9%

\* El efecto de silodosina sobre la eyacuación fue transitorio y reversible tras la interrupción del tratamiento, aunque fue la principal causa de abandonos del estudio (3,9%).

Se debe proceder con precaución y vigilar a los pacientes en tratamiento concomitante con silodosina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, así como, a los que inicien tratamiento concomitante con antihipertensivos<sup>1</sup>.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

En la actualidad, para la HBP con sintomatología moderada (IPSS >8 y ≤ 20), como principales alternativas de tratamiento farmacológico se dispone de 2 grupos de fármacos, los  $\alpha$ -bloqueantes y los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa (finasterida y dutasterida).

Los agentes fitoterápicos aparecen en algunas guías<sup>7,8</sup> como otra alternativa más, sin embargo, las mismas recogen que no existen datos científicos fiables que avalen su utilidad.

Los  $\alpha$ -bloqueantes, son de elección cuando los síntomas son moderados y la próstata es pequeña. Sin embargo, no tienen ningún efecto sobre el volumen prostático ni previenen el crecimiento de la próstata. Por ello, cuando la próstata es grande y

el paciente presenta un PSA > 1,5 ng/ml se recomienda el uso de los  $\alpha$ -bloqueantes asociados a los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa. Entre una situación y otra, cuando los síntomas son moderados y la próstata es grande, se recomienda el uso de uno u otro grupo y su reevaluación al tercer y sexto mes para determinar con que grupo el paciente responde mejor, pues no se puede valorar la eficacia de los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa hasta pasados 6 meses.

En pacientes con HBP e hipertensión arterial (HTA) se debe tener en cuenta que los  $\alpha$ -bloqueantes no uroselectivos (doxazosina, terazosina y prazosina) también disminuyen la presión arterial, aunque el uso de estos solos en HTA no está recomendado.

Silodosina se suma a este arsenal terapéutico con eficacia similar a tamsulosina, sin aportar ventajas frente a ésta, siendo el único fármaco con el que se ha comparado. De su seguridad, destaca una mayor frecuencia de eyacuación retrógrada/aneyacuación y una menor frecuencia de cefaleas. Presentando un coste más elevado.

## CONCLUSIONES

1. Silodosina es un nuevo  $\alpha$ -bloqueante uroselectivo en el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP.
2. Presenta una eficacia similar a tamsulosina en cuanto a la disminución de la puntuación total del IPSS, desde el valor basal hasta la semana 12.
3. Su seguridad es comparable a la de otros  $\alpha$ -bloqueantes, a excepción de una mayor frecuencia de trastornos de la eyacuación, reversibles tras la retirada del tratamiento.
4. No aporta ventajas respecto a las alternativas disponibles y constituye una opción terapéutica más costosa.

### Presentaciones:

Silodyx® 4 mg 30 cápsulas duras (13,92 €)/ Urorec® 4 mg 30 cápsulas duras (13,92 €)

Silodyx® 8 mg 30 cápsulas duras (27,85 €)/ Urorec® 8 mg 30 cápsulas duras (27,85 €).

### Grupo terapéutico:

G04CA. Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.

### Condiciones de dispensación:

Receta médica. Aportación normal.

### COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

SILODOSINA 8 MG/DÍA	0,93 €
PAZOSINA 2 MG/12 HORAS	0,16 €
TERAZOSINA 5 MG/DÍA	0,27 €
DOXAZOSINA 4 MG/DÍA	0,27 €
ALFUZOSINA 10 MG/DÍA	0,39 €
TAMSULOSINA 0,4 MG/DÍA	0,41 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis junio 2011.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Silodosina: Silodyx®; Lab. Recordati Ireland Ltd. <http://www.agemed.es> (Consultado el 11/04/2011).
2. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Silodyx: EMEA/H/C/1209. European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu> (Consultado el 08/04/2011).
3. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid Efficacy of the Highly Selective alpha 1 A-Adrenoceptor Antagonist Silodosin in Men with Signs and Symptoms of Bening Prostatic Hyperplasia: Pooled Results of 2 Phase 3 Studies. J Urol. 2009; 181 (6): 2634-2640.
4. Chapple CR. et al. Efficacy of silodosin as compared with tamsulosin and placebo for the treatment of the signs and symptoms of bening prostatic hyperplasia. A multicentre, Randomised, double-blind, controlled trial. Eur Urol Suppl. 2010; 9(2):313.
5. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of bening prostatic hyperplasia: A 9- month, Open-label extension study. Urology. 2009; 74 (6): 1318-1322.
6. Kawabe. K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha 1 A-adrenoceptor-selective antagonist for treating bening prostatic hyperplasia: result of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU International. 2006; 98 (5): 1019-1024.
7. Criterios de Derivación en HBP para AP. Abril/2011. Disponible en : <http://www.semergen.es/semergen/contentFiles/13200/es/HBP.pdf>
8. Guías Clínicas-Hiperplasia benigna de próstata. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guías2/hbp.asp> (Consultado el 20/04/2011)

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Marín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000