

# Respuesta de la adición de doxazosina en hipertensos con hipertrofia benigna de próstata tratados con monoterapia

N. Martell, C. Fernández Pinilla y V. Sanz de Burgoa\*, por el Grupo Multicéntrico HTA + HBP

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

\* Departamento Médico Pfizer. Madrid

**Objetivo.** Evaluar la eficacia y tolerancia de la adición de doxazosina al tratamiento del hipertenso controlado con otros hipotensores que concomitante presenta prostatismo.

**Metodología.** Estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, observacional, prospectivo de farmacovigilancia, que se realizó en 2.363 pacientes varones, mayores de 40 años, ambulatorios, hipertensos, tratados con monoterapia antihipertensiva, con presión arterial diastólica (PAD) < 95 mmHg, susceptibles de ser tratados con doxazosina por presentar hipertrofia benigna de próstata (HBP) asociada a hipertensión (HTA). Se inició el tratamiento con una dosis de doxazosina de 1 mg/día, incrementándose a intervalos de dos semanas, a 2 mg/día y a 4 mg/día. La duración del estudio fue de catorce semanas.

Se midió la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) en cada una de las visitas. En la visita basal y en la visita tras catorce semanas de tratamiento se cuantificó la sintomatología de prostatismo con la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS) y la valoración de calidad de vida del Comité de la Asociación Urológica Americana. Se determinó la incidencia de efectos adversos en función de la reducción de presión obtenida y de la edad de los sujetos.

**Resultados.** En la cuarta visita, en que los pacientes tomaban 4 mg de doxazosina, la reducción de PA fue de  $10,7 \pm 11,3/6,1 \pm 7,1$  mmHg. Este descenso fue significativamente mayor para PAD en el grupo en tratamiento con betabloqueantes frente a los grupos tratados con calcioantagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y superior para presión sistólica en los pacientes tratados con diurético frente a los tratados con calcioantagonistas o IECA.

La sintomatología de prostatismo se redujo desde  $15 \pm 5,8$  puntos hasta  $7,9 \pm 4,3$  puntos ( $p < 0,001$ ) acompañada de una mejora de calidad de vida. La tolerancia fue muy buena, encontrando una incidencia de efectos adversos relacionados con doxazosina del 4,4 %. Los pacientes que presentaron efectos adversos tenían mayor edad y sus presiones finales fueron menores.

**Conclusión.** La doxazosina puede ser utilizada en pacientes con HTA + HBP tratados con otro fármaco antihipertensivo independientemente del control arterial, pues en caso de no control mostrará efecto sinérgico con casi todos los otros fármacos y en los pacientes normalizados no producirá reducciones de PA importantes y sí una mejoría sustantiva de la sintomatología prostática.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en los países desarrollados<sup>1, 2</sup>.

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es uno de los problemas de salud más frecuentes y molestos en varones mayores de 50 años. Más del 50 % de los varones mayores de 60 años padecen prostatismo<sup>3</sup>. En EE.UU. el tratamiento de la HBP representa aproximadamente el 25 % del trabajo total de los urólogos<sup>4</sup>.

Según Beurton, a la edad de 80 años el 100 % de los varones tiene evidencia microscópica de HBP<sup>5</sup>. El porcentaje de HBP identificables por autopsia por encima de los 40 años se incrementa cada año<sup>6</sup>, siendo superior al 70 % a

partir de los 60 años en la mayoría de los estudios<sup>7-9</sup>. Este fenómeno se da también a nivel clínico<sup>10</sup>, aunque la prevalencia es menor que en autopsias (20 % a los 60 años y 43 % en mayores de 80).

Sabemos que no todas las HBP son sintomáticas y que la sintomatología escasamente se correlaciona con el tamaño prostático<sup>11</sup>. La frecuencia de HBP sintomática en varones americanos mayores de 50 años oscila entre el 50 % y el 70 % según las series<sup>12, 13</sup>.

Al ser tanto la HTA como la HBP dos patologías muy prevalentes, se asocian con gran frecuencia, aunque diversos estudios observan mayor incidencia de HTA en sujetos con HBP<sup>14</sup>. Esto podría deberse, en parte, al propio tratamiento de la HTA<sup>15</sup>.

En nuestro país en un estudio epidemiológico realizado en Toledo<sup>16</sup> la prevalencia de nicturia entre los hipertensos era de un 64,81 %. La prevalencia de HBP utilizando los criterios de la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (I-PSS) fue > 7 puntos, flujo urinario máximo < 15 ml/seg y peso prostático > 30 g es del 30 % en pacientes mayores de 70 años<sup>17</sup>.

El tratamiento de la HBP suele ser quirúrgico a largo plazo, pero es útil disponer de otras modalidades de tratamiento efectivas, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad<sup>18</sup>. Además, sólo los síntomas obstructivos parecen mejorar con el tratamiento quirúrgico, mientras que los síntomas irritativos, si no están asociados con obstrucción, pueden responder al tratamiento médico sin necesidad de cirugía<sup>19</sup>.

Dado que los alfabloqueantes constituyen uno de los grupos terapéuticos recomendados para el tratamiento de la HTA y mejoran los síntomas de tipo mecánico causados por la HBP, parece razonable ofrecer este tipo de terapia a los pacientes hipertensos que presentan sintomatología prostática, con lo que además de controlar sus cifras tensionales se conseguiría mejorar considerablemente la calidad de vida del varón hipertenso<sup>20-23</sup>.

La doxazosina ha sido recomendada por diferentes guías para el tratamiento de la HTA<sup>22, 23</sup>. Adicionalmente sabemos que el músculo prostático contiene receptores alfa 1, los cuales contribuyen al componente dinámico de la obstrucción del flujo urinario en los pacientes con HBP, lo que ha llevado a preconizar el uso de alfabloqueantes en el tratamiento de la HBP. Si bien es lógico que el paciente con ambas patologías, HTA y prostatismo, sea tratado con un solo medicamento, no parece ética la sustitución de la medicación hipotensora que tome el paciente por doxazosina en aquellos casos en los que el paciente presenta un buen control de su presión arterial (PA). En esta situación uno de los problemas que se plantea es el tratamiento del prostatismo cuando la PA se encuentra controlada con otros hipotensores (pacientes farmacológicamente normotensos). No obstante, está demostrado<sup>24</sup> que el tratamiento con doxazosina en pacientes normotensos es capaz de reducir significativamente los síntomas prostáticos sin modificaciones de la PA.

## Objetivos

El objetivo primario fue evaluar la efectividad y tolerabilidad de la adición de doxazosina al tratamiento del paciente hipertenso controlado con otros hipotensores que concomitantemente presenta prostatismo.

Adicionalmente se valoró, como objetivo secundario de este estudio, que la doxazosina en

las condiciones de uso habitual para tratar el prostatismo se muestra eficaz en reducir la sintomatología de prostatismo determinado por el cuestionario I-PSS.

## Material y método

### Diseño del estudio

Para cumplir estos objetivos se diseñó un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico, observacional, prospectivo de farmacovigilancia, que se realizó en pacientes ambulatorios hipertensos, con monoterapia antihipertensiva y susceptibles de ser tratados con doxazosina por presentar prostatismo asociado a hipertensión. El estudio fue notificado a las autoridades sanitarias y se llevó a cabo de acuerdo con las directrices aplicables a la farmacovigilancia en España y siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

El período de observación de los pacientes tratados concurrentemente con doxazosina y otro hipotensor fue de catorce semanas.

### Pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron varones mayores de 40 años, hipertensos de más de un año de evolución, controlados con un solo fármaco hipotensor ( $PA \leq 95$  mmHg) durante al menos los seis meses previos a la inclusión en el estudio, que acuden a consulta por presentar sintomatología de prostatismo o síndrome prostático (cuestionario I-PSS  $\geq 7$  puntos).

No se incluyeron pacientes con historia de síncope o hipotensión ortostática, mareos o vértigos, con hipertensión severa ni con cáncer de próstata. Se inició el tratamiento con una dosis de doxazosina de 1 mg/día vía oral durante las dos primeras semanas, incrementándose la dosis a intervalos de dos semanas a 2 mg/día y a 4 mg/día, que es la dosis habitual para el tratamiento del síndrome prostático.

La dosis máxima de 4 mg/día se mantuvo constante hasta totalizar las catorce semanas de seguimiento inicialmente previstas en este estudio, a menos que se produjeran efectos secundarios relacionados con la reducción de la PA que no pudieran ser tolerados por el paciente (hipotensión postural, mareos o vértigo). En esta situación se contemplaba la reducción de la dosis de doxazosina a la mitad, una reducción de la dosis del otro hipotensor a la mitad o la retirada completa de alguno de los dos fármacos.

### Métodos

Se determinó la PA y la frecuencia cardíaca (FC) en cada visita, siempre que fue posible, por el

mismo individuo y utilizando el mismo brazo del paciente, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión.

Para cuantificar los síntomas de los pacientes utilizamos la I-PSS y valoración de la calidad de vida desarrollado por el Comité de Valoración de la Asociación Urológica Americana<sup>25</sup> traducido y validado al español<sup>26</sup>, que cumplimentaba el paciente en la visita basal y tras las catorce semanas de tratamiento.

El cuestionario consta de siete preguntas sobre síntomas, con seis posibles respuestas que se valoran de 0-5 y que indican severidad creciente de cada síntoma, de forma que la puntuación mínima sería de 0 (asintomático) y la máxima de 35 (muy sintomático). Se considera que puntuaciones superiores a 7 e inferiores a 19 corresponden a pacientes moderadamente sintomáticos, y entre 20 y 35 severamente sintomáticos. La calidad de vida consta de una sola pregunta que se refiere a cómo se sentiría el paciente si tuviera que pasar el resto de su vida en la situación actual de síntomas que padece y las posibilidades de respuesta son siete, de 0 (muy bien) a 6 (muy mal); la puntuación que se obtiene es independiente de la del I-PSS, aunque la valoración de la calidad de vida se utiliza siempre junto con el I-PSS.

Se recogieron todos los eventos adversos, estableciendo fecha de aparición, duración, intensidad (leve, moderada, severa), gravedad y si se consideraron relacionados con el fármaco del estudio (sí, no, incierto/desconocido) y su resolución.

## Estadística

Para calcular el tamaño de muestra necesario se estableció como objetivo del estudio poder establecer el porcentaje de efectos adversos relacionados con la reducción de la PA, cuando se añade doxazosina simultáneamente al tratamiento hipotensor previo a la dosis recomendada para tratar el prostatismo o síndrome prostático, es decir, en las condiciones habituales de uso del fármaco.

Dado que los efectos secundarios relacionados con la reducción de la PA se manifiestan de forma diferente, tanto en naturaleza como en intensidad, para el cálculo del tamaño de la muestra se ha seleccionado el efecto adverso más severo que puede ocurrir con la reducción de la PA, es decir, la incidencia de síncope. En este sentido, la incidencia de síncope en pacientes en tratamiento con cualquier fármaco hipotensor se ha establecido entre 0,5 % y un 1,0 %, con un valor promedio para doxazosina de 0,7 % en ensayos clínicos.

Se ha estimado que una incidencia de síncope tras tratamiento con doxazosina, como se pro-

pone en este estudio, superior al doble de lo documentado en la experiencia clínica (1,4 %, *odds ratio* de 2) es suficientemente grande como para desestimar el empleo simultáneo en el tipo de pacientes seleccionados para este estudio de doxazosina y otro hipotensor.

Se realizó una estadística descriptiva tanto de las variables cuantitativas como de los caracteres cualitativos. Los resultados se expresan en números absolutos y en porcentajes sobre la muestra válida en cada caso. Las variables numéricas se expresan en media  $\pm$  desviación estándar. Los datos se analizan a nivel global, además de aquellos grupos y subgrupos que se han considerado de interés para el cumplimiento de los objetivos marcados.

Se determinó la incidencia de efectos secundarios de forma separada según su relación con la reducción de la PA, comparándose esta incidencia con la observada en ensayos clínicos previos. Se calculó el correspondiente *odds ratio* con su intervalo de confianza del 95 % para analizar si la incidencia de efectos secundarios ha sido mayor con el régimen de terapia combinada.

Asimismo, se analizó mediante la prueba de la "t" de Student para datos pareados si el tratamiento combinado había producido una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial.

Para el contraste de las respuestas se realizó un análisis de la varianza. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el método de la Chi<sup>2</sup> y la correlación de Pearson para variables relacionadas. El nivel de riesgo aceptado para todos los contrastes de hipótesis fue de 0,05, estando los contrastes planteados a nivel bilateral, lo que equivale a identificar la hipótesis nula con la igualdad de medias o porcentajes y la hipótesis alternativa con la desigualdad.

## Resultados

Este estudio se realizó sobre 2.363 pacientes varones mayores de 40 años. Las características de los pacientes se exponen en la [tabla 1](#).

Como era preceptivo en los criterios de inclusión, todos los pacientes analizados recibían tratamiento hipotensor en monoterapia diferente a doxazosina antes de entrar en el estudio: 1.259 (53,4 %) pacientes estaban en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), 592 (25,1 %) con calcioantagonistas, 159 (6,7 %) con betabloqueantes y 344 (14,6 %) con diuréticos, y mantuvieron dicho tratamiento sin modificaciones hasta la semana sexta del estudio, momento en el que se alcanzaba la dosis de 4 mg de doxazosina.

**TABLA 1**  
**Características clínicas de los pacientes a su entrada en el estudio**

Número de pacientes: 2.363
Edad: $65,4 \pm 8,4$ años
Tiempo medio de diagnóstico de la HTA: $6,7 \pm 4,7$ años
Tiempo medio de evolución de la HBP: $3,5 \pm 3$ años
Peso: $77,1 \pm 9,1$ kg
Talla: $1,68 \pm 0,1$ m
Índice de masa corporal: $27,2 \pm 3$ kg/m <sup>2</sup>
Presión arterial media: $150,5 \pm 13,2/86,9 \pm 6,5$ mmHg

HTA: hipertensión arterial; HBP: hipertrofia benigna de próstata.

En la **tabla 2** se expresa la evolución de la frecuencia cardíaca y las PA desde la primera a la quinta visita tras catorce semanas de tratamiento. La reducción de la FC (2 l/m) que se experimenta a lo largo del estudio, aunque estadísticamente significativa, clínicamente no tiene ninguna relevancia.

En cuanto a las PA, en la cuarta visita, en la que los pacientes tomaban 4 mg de doxazosina, pero la dosis del otro hipotensor podía permanecer igual (88,5 %), ser inferior (9 %) o superior (2,4 %) a la del comienzo del estudio, la reducción de la sistólica fue de  $10,7 \pm 11,3$  mmHg y para la diastólica de  $6,1 \pm 7,1$  mmHg.

Si comparamos la evolución de las presiones en pacientes menores y mayores de 65 años (**tabla 3**) vemos que ambos grupos comienzan el estudio con presiones medias significativamente diferentes, siendo más altas en el grupo de pacientes de más edad tanto para presión arterial sistólica (PAS) como para presión arterial diastólica (PAD). Las PAD que alcanzan los pacientes al final del estudio no difieren significativamente en ambos grupos; sin embargo, las PAS son significativamente superiores en el grupo de mayor edad.

Dado que ambos subgrupos no son basalmente equiparables, se compararon los descensos porcentuales en las visitas tercera y cuarta. En la tercera visita el descenso porcentual de PAS fue de  $7,4 \pm 9,8$  % para los más ancianos y de

**TABLA 3**  
**Comparación de las presiones arteriales entre los dos grupos etarios**

	VISTA 1	VISTA 3	VISTA 4	VISTA 5
<b>PAS</b>				
< 65 años	$148,8 \pm 13,2$ **	$141,3 \pm 12$ **	$138,2 \pm 13$ **	$137,2 \pm 12$ **
> 65 años	$151,8 \pm 13,1$	$144,4 \pm 13$	$141,3 \pm 13$	$139,8 \pm 12$
<b>PAD</b>				
< 65 años	$82,2 \pm 6$ *	$82,5 \pm 7$ ns	$81,0 \pm 7$ ns	$73,9 \pm 7$ ns
> 65 años	$86,6 \pm 7$	$82,4 \pm 7$	$80,6 \pm 7$	$78,0 \pm 7$

PAS: presión arterial sistólica en mmHg; PAD: presión arterial diastólica en mmHg; < 65 años frente a > 65 años; ns: no significativo. \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

$7,7 \pm 9,2$  % en los más jóvenes, no significativo (ns), y el de PAD fue de  $4,3 \pm 6,2$  % y de  $4,7 \pm 5,9$  % (ns). En la cuarta visita el descenso porcentual de PAS fue de  $10,6 \pm 11,8$  % en los mayores y de  $10,7 \pm 10,6$  % en los jóvenes (ns) y el de PAD fue de  $6,1 \pm 7,2$  % y  $6,2 \pm 6,9$  % (ns). El efecto terapéutico fue, por tanto, equiparable para ambos grupos de edad (**tabla 4**).

La evolución de las presiones arteriales fue diferente en función del tratamiento antihipertensivo que tenían previamente y que mantuvieron los pacientes incluidos en el estudio (**fig. 1**).

Las presiones tanto sistólica como diastólica fueron similares en todos los subgrupos de tratamiento en la visita basal. Tras asociar doxazosina se produjo un descenso paralelo de las cifras de PAS y PAD en los cuatro grupos, que fue mayor para los pacientes en tratamiento con betabloqueantes, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En cambio, cuando se calcula el descenso porcentual de PAD en la tercera visita respecto a la basal sí fue mayor de forma estadísticamente significativa para el grupo que estaba en tratamiento con betabloqueantes frente a los grupos

**TABLA 2**  
**Evolución de las presiones arteriales y la frecuencia cardíaca**

	VISTA 1	VISTA 2	VISTA 3	VISTA 4	VISTA 5
PAS	$150,5 \pm 13$	$146,1 \pm 13$	$143,0 \pm 13$	$140 \pm 13$	$138,6 \pm 12$
PAD	$86,9 \pm 6$	$84,4 \pm 7$	$82,4 \pm 7$	$80,8 \pm 7$	$80,1 \pm 7$
FC	$75,8 \pm 8$	$75,2 \pm 8$	$74,7 \pm 7$	$74,3 \pm 7$	$73,8 \pm 8$

Todas las diferencias son significativas (p < 0,001) respecto a la visita 1 y entre las visitas. PAS: presión arterial sistólica en mmHg; PAD: presión arterial diastólica en mmHg; FC: frecuencia cardíaca en latidos/minuto.

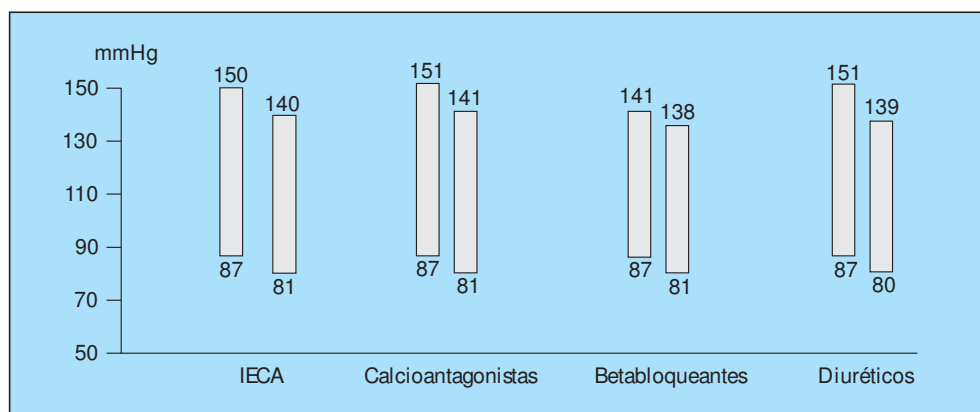
**TABLA 4**  
**Descenso porcentual de presiones en función de la edad**

DESCENSO PORCENTUAL	ANCIANOS	JÓVENES	
PAS B-3	$7,4 \pm 9,8$	$7,7 \pm 9,2$	ns
PAD B-3	$4,3 \pm 6,2$	$4,7 \pm 5,9$	ns
PAS B-4	$10,6 \pm 11,8$	$10,7 \pm 10,6$	ns
PAD B-4	$6,1 \pm 7,2$	$6,2 \pm 6,9$	ns

ns: no significativo; PAS B-3: descenso porcentual de presión sistólica visita 3 respecto a la basal; PAD B-3: ídem para presión diastólica; PAS B-4 y PAD B-4: ídem para visita 4.



**Fig. 1. Evolución de la presión arterial en función del tipo de hipotensor con el que estaban tratados previamente los pacientes. Todas las diferencias  $p < 0,001$  monoterapia frente a asociación con doxazosina. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.**



que estaban en tratamiento con calcioantagonistas y con IECA ( $p < 0,05$ ). Las diferencias respecto a los descensos de PAS no fueron significativas.

El descenso porcentual de PAS fue superior en la cuarta visita frente a la basal en aquellos pacientes que estaban en tratamiento con diurético respecto a los que estaban en tratamiento con calcioantagonistas o IECA ( $p < 0,05$ ). Los descensos porcentuales de la PAD no difirieron significativamente entre los diferentes grupos terapéuticos (tabla 5).

En cuanto al prostatismo, la puntuación de la sintomatología prostática se redujo con la adición de doxazosina al tratamiento antihipertensivo desde  $15 \pm 5,8$  puntos en visita basal a  $7,9 \pm 4,3$  puntos, siendo esta reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

El descenso porcentual del I-PSS entre la visita basal y final fue de  $46,6 \pm 21,5\%$ , con un rango que iba desde un aumento del  $45,5\%$  a una disminución del  $100\%$ . Tan sólo doce pacientes empeoraron de su sintomatología prostática. El descenso porcentual fue superior ( $49,2 \pm 21$ ) en los pacientes más severos, I-PSS  $> 20$  en la visita basal, que en los pacientes menos severos, I-PSS  $< 20$ , en los que el descenso porcentual fue de  $46,1 \pm 21,5$  ( $p < 0,05$ ).

**TABLA 5**  
**Descenso porcentual de presiones en función del otro tratamiento antihipertensivo**

DESCENSO PORCENTUAL	IECA	CaA	BB	D
PASB-3	$7,3 \pm 9,2$	$7,2 \pm 9,7$	$8,3 \pm 9,5$	$8,4 \pm 9,9$
PAD B-3	$4,4 \pm 5,9$	$4,3 \pm 6,2$	$5,4 \pm 5,9^*$	$4,5 \pm 6,6$
PASB-4	$10,3 \pm 11,0$	$10,2 \pm 11,5$	$11,6 \pm 11,3$	$12,3 \pm 12,0^{**}$
PAD B-4	$5,9 \pm 7,1$	$5,9 \pm 6,8$	$7,0 \pm 7,0$	$6,9 \pm 7,4$

\*  $p < 0,05$  (BB frente a IECA y CaA). \*\*  $p < 0,05$  (D frente a IECA y CaA). PASB-3: descenso porcentual de presión sistólica visita 3 respecto a la basal; PAD B-3: ídem para presión diastólica; PASB-4 y PAD B-4: ídem para visita 4; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; CaA: calcioantagonista; BB: betabloqueante; D: diurético.

La correlación entre la puntuación inicial del I-PSS y el descenso porcentual obtenido a lo largo del tratamiento fue significativa con una  $p < 0,05$  ( $r = 0,12$ ).

El  $44,8\%$  de los pacientes terminó el protocolo con una puntuación en el I-PSS inferior a siete, de los que en 26 la puntuación fue cero. De 28 pacientes ( $1,2\%$ ) que comenzaron el tratamiento con la mayor puntuación, sólo uno de ellos permaneció en esta categoría.

El descenso porcentual fue menor en los sujetos de más edad ( $48,6 \pm 21,8\%$  en  $< 65$  años frente a  $45 \pm 21,1\%$  en  $> 65$  años), siendo esta diferencia estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, la calidad de vida mejoró tras el tratamiento, con un descenso superior al  $50\%$  de la puntuación del cuestionario ( $4,3 \pm 1,1$  en basal y  $2 \pm 1,1$  postratamiento), descenso que fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). La correlación entre la puntuación inicial del cuestionario de calidad de vida y el descenso porcentual obtenido a lo largo del tratamiento fue significativa, con una  $p < 0,05$  ( $r = 0,28$ ).

La tolerabilidad fue muy buena. En total, en la muestra analizada de 2.363 pacientes se produjeron 272 acontecimientos adversos en 231 pacientes ( $9,7\%$ ).

En 104 pacientes ( $4,4\%$ ) se presentaron efectos adversos que se considera guardan una relación causal con doxazosina. Éstos fueron: mareo, 65 pacientes ( $2,7\%$ ); vértigo, 10 pacientes ( $0,4\%$ ); hipotensión, 20 pacientes ( $0,8\%$ ), y síncope, 9 pacientes ( $0,3\%$ ).

Considerando que estos cuatro efectos secundarios puedan estar en relación con un excesivo efecto terapéutico de la doxazosina en pacientes que estaban previamente tratados y controlados con un fármaco antihipertensivo, se procedió a comparar este subgrupo (ES) con el grupo total (T). La edad fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en el grupo ES ( $67,4$  frente a  $65,4$  años). Peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensiones, FC y cuestionarios IPSS y de calidad de vida basales no diferían estadísticamente.

Tanto la PAS como la PAD en la cuarta visita fueron estadísticamente inferiores ( $p < 0,05$ ) en el grupo ES frente al grupo T ( $134,2 \pm 16,8/77,7 \pm 10,1$  frente a  $139,9 \pm 12,9/80,8 \pm 6,8/80,8 \pm 7,3$  mmHg).

Las presiones en la quinta visita fueron igualmente menores en el grupo ES, pero con significación estadística ( $p < 0,05$ ) sólo para la PAS ( $134,8 \pm 14,3/78,9 \pm 8,6$  frente a  $138,7 \pm 11,9/80,1 \pm 6,8$  mmHg).

También fueron significativamente mayores ( $p < 0,005$ ) los descensos porcentuales de las PAS y PAD entre la visita basal y la cuarta y quinta visitas en el grupo ES.

No se encontraron otras diferencias significativas entre ambos grupos, ni en la frecuencia cardíaca, ni en el tiempo de evolución de la hipertensión o de la hipertrofia de próstata, ni en la evolución de la sintomatología prostática o de la calidad de vida, ni en la dosis de doxazosina.

Por tanto, la aparición de mareos, vértigo, hipotensión postural o síncope en estos pacientes parece estar directamente relacionada con el efecto sobre la PA producido por el tratamiento, en lo que influye tal vez la edad del paciente, y no está relacionada con las presiones iniciales ni con las dosis de doxazosina empleadas.

## Discusión

Este estudio demuestra que la adición de doxazosina a pacientes hipertensos y con HBP tratados con monoterapia antihipertensiva reduce de forma significativa la sintomatología prostática, mejora la calidad de vida del paciente como consecuencia de ello y consigue que los pacientes con control subóptimo de PA alcancen el control óptimo. Todo ello con pocos efectos secundarios derivados de la hipotensión y con una incidencia de síncope del 0,3 %, que es inferior a la esperada no sólo con doxazosina, sino para cualquier antihipertensivo de otra familia, probablemente porque la adición de doxazosina se hace introduciéndola a dosis muy bajas y titulando cada dos semanas.

La ausencia de reducciones muy importantes de PA en pacientes con PA controlada está documentada en otros estudios realizados en normotensos con HBP<sup>27</sup>. Según los autores, parece que la doxazosina ejercería su efecto antihipertensivo sólo cuando las resistencias vasculares periféricas están patológicamente elevadas<sup>28, 29</sup>. Otros estudios europeos<sup>30, 31</sup> han demostrado que el tratamiento con doxazosina en normotensos produce reducciones de PA que no se diferencian de las obtenidas con placebo.

Este punto queda también confirmado en un estudio realizado por Pickering<sup>32</sup>, en el que se utiliza la medida de PA de 24 horas (MAPA). El

estudio se realiza en 112 pacientes hipertensos crónicos, de los que 23 eran hipertensos de bata blanca. En los hipertensos crónicos la PA media de 24 horas se redujo con doxazosina en  $-10/-8$  mmHg y en los hipertensos de bata blanca la reducción media fue  $-0,5/-2$  mmHg. Esto sugiere que la doxazosina tiene un efecto mínimo sobre la PA en pacientes que no tienen las PA elevadas.

Los efectos secundarios que manifestaron los pacientes fueron poco frecuentes y en general, excluyendo el síncope, de carácter leve, lo que coincide con los estudios realizados para comprobar la seguridad de la doxazosina<sup>33</sup>.

Como ha sido demostrado por otros autores<sup>34</sup>, no hubo diferencias entre el tipo de efecto adverso y el fármaco antihipertensivo con el que el paciente estaba tratado previamente a la introducción de la doxazosina. En nuestro trabajo encontramos mayor efecto antihipertensivo cuando se asociaba la doxazosina con diurético o betabloqueante en comparación con la unión a IECA o calcioantagonistas, entre otras cosas porque los efectos secundarios se presentaron fundamentalmente al inicio del tratamiento con doxazosina y las diferencias de presiones entre las diferentes asociaciones de doxazosina se pusieron de manifiesto tras permanecer el paciente con tratamiento al menos durante dos meses y con la dosis de 2 ó 4 mg y no con la de 1 mg, que era la dosis de inicio. Por ello, consideramos que los efectos secundarios del fármaco fundamentales son derivados del efecto de primera dosis, hecho éste que se verá solucionado cuando dispongamos de la nueva formulación retardada de doxazosina<sup>35, 36</sup>.

Utilizamos para cuantificar los síntomas de prostatismo la I-PSS y la valoración de la calidad de vida desarrollado por el Comité de Valoración de la Asociación Urológica Americana<sup>25</sup> adaptados y validados al castellano<sup>26</sup>, conociendo las limitaciones que su uso conlleva, como es el hecho de que en ciertas ocasiones los síntomas que habitualmente definimos como "prostatismo" pueden existir en ausencia de agrandamiento de próstata y de obstrucción prostática benigna como son los casos de la esclerosis de cuello vesical o de detrusor con baja actividad contráctil, ambas patologías de baja incidencia y que no mejorarían con el tratamiento con alfabloqueantes.

Dada la magnitud de nuestro estudio (2.363 pacientes) y el ámbito donde se desarrollaba (Atención Primaria) era inviable realizar valoraciones complementarias de volumen prostático, flujometría, relación presión endovesical/flujo miccional o volumen residual postmiccional, que nos hubieran aportado mayor precisión de diagnóstico, y poder valorar los beneficios indirectos producidos por el tratamiento con do-

xazosina en vez de limitarnos a estudiar exclusivamente los beneficios directos sobre la sintomatología del prostatismo<sup>37</sup>. No obstante, los beneficios indirectos a los que nos referimos como la reducción del volumen prostático en pacientes con HBP<sup>38</sup> o la mejora en la flujo-metría<sup>39, 40</sup> han sido ya demostrados.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la doxazosina puede ser utilizada en pacientes con HTA y HBP que estén tratados con otro fármacos antihipertensivo independientemente del nivel de PA, puesto que en caso de descon-trol la doxazosina mostrará efecto sinérgico prácticamente con cualquiera de los antihiper-tensivos de que disponemos. Y en caso de que el paciente presente niveles normales de PA, ya sea por ser normotenso, ya por estar farmacoló-gicamente normotenso, la adición de doxazosi-na no producirá reducciones ulteriores de PA, pero sí una mejoría sustantiva de la sintomato-logía derivada de la HBP.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido llevado a cabo con el pa-trocinio de Pfizer, S. A.

Agradecemos a todos los médicos de Atención Primaria participantes en este estudio su valiosa colaboración.

## Bibliografía

- Pardell H. La hipertensión arterial en España. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, 1984.
- Tresserras R, Pardell H. Prevalencia e importancia sanitaria de la hipertensión arterial. *An Med Intern* 1990; 7 (suppl 3): 1-6.
- Martínez Couceiro S, Blanco Parra M. Paciente prostático. Hipertrofia prostática benigna. *Medicina Integral* 1992; 20 (6):293-302.
- Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, et al. Transurethral prostatectomy: practical aspects of the dominant operation in American urology. *JUrol* 1989; 141:248.
- Beurton D. Traitement actuel de l'adenoma de prostate. *Presse Méd* 1990; 19:782-784.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479.
- Usón AC, Páez AB, Usón-Jæger J. The natural history and course of untreated benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1991; 20 (suppl 2):22-26.
- Franks LM. Benign nodular hyperplasia of prostate: review. *Ann R Coll Surg Engl* 1954; 14:92-106.
- Haugen OA, Harbitz TB. Prostatic weight in elderly men. *Acta Path Microbiol Scand (A)* 1972; 80:769-777.
- Lytton B, Emery JM, Harvard BM. The incidence of benign prostatic hypertrophy. *JUrol* 1967; 99:639-645.
- Boyle P, McGinn R, Maisonneuve P, La Vecchia C. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: presente knowledge and studies needed. *Eur Urol* 1991; 20 (suppl 2):3-10.
- Rotkin ID. Epidemiology of benign prostatic hypertrophy: review and speculations. En: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenke MJ, eds. *Benign prostatic hyperplasia*. US Dept of Health, Education and Welfare publication n.º (NIH) 76-1113. Government Printing Office 1976; 105-117.
- Abrams PH, Feneley RCL. The significance of the symptoms association with bladder outflow obstruction. *Urol Int* 1978; 33:171-174.
- Bourke J, Griffin JP. Hypertension, diabetes mellitus and blood groups in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1987; 138:795-797.
- Morrison AS. Prostatic hypertrophy in greater Boston. *JChron Dis* 1978; 31:357-362.
- Turabian JL, Aguirrezabala IA, Breznes JA, Blázquez P, Pérez-Franco B, Lorenzo-Cáceres, Mateo S. Epidemiología de la hipertensión arterial en la consulta médica de una comunidad rural de la comarca de Talavera de la Reina. En: Pardell H, ed. *Hipertensión arterial en España*. Madrid, 1986; 493-502.
- Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodríguez R, Sánchez-Cruz JJ, Del Rosal-Samaniego JM, Rodero-García P, Rodríguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol* 1998; 159 (3): 878-882.
- Schröder FH. Changing approaches in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1991; 20 (suppl 2):63-67.
- Pavone-Macaluso M. Symptomatology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1991; 20 (suppl 2):41-42.
- Boccon-Gibod L. Benign prostatic hyperplasia: surgical versus nonsurgical treatment. A critical review. *Eur Urol* 1991; 20 (suppl 2):59-62.
- Silverstein J, Badlani GH, Smith AD. Management of benign prostatic hyperplasia. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:69-84.
- Guidelines Subcommittee. 1993 for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *JHypertens* 1993; 11:905-918.
- Sever PS, Beevers G, Bulpitt C, et al. Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *Br Med J* 1993; 306:983-987.
- Esteban Fuentes M, Salinas Casado J, Virseda Chamorro, Ramírez Fernández JC, Salomon Moh'DS, Luengo Alpuente S, Resel Estévez L. Tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata con doxazosina. *Urol Integr Invest* 1998; 3:54-60.
- World Health Organization. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). En: Cockett ATK, Aso Y, Chafelaih C, Denis L, Grittihs K, Khoury S, Murphy G. Geneva: World Health Organization 1992; 333.
- Vela R, Martín JM, Calahorra J, Damián J, Hernández A, Boyle P. Validación cultural y lingüística en castellano del baremo internacional de síntomas prostáticos (I-PSS). *Ac Urol Esp* 1994; 18 (8):841-847.
- Kaplan SA, Meade-D'Alisera P, Quiñones S, Soldo KA. Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 46:512-517.
- Pool JL. Role of sympathetic nervous system in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract* 1994; 74 (suppl):13-17.
- Kirby RS. Profile of doxazosin in the hypertensive man with benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract* 1994; 74 (suppl):23-28.
- Kirby RS. Doxazosin in benign prostatic hyperplasia (BPH): effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology* 1995; 46:182-186.
- Kirby RS. Efficacy of doxazosin in normotensive and hypertensive patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29:29-33.
- Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender and presence of white coat hypertension. Results of the HALT study. *Hypertension and Lipid Trial Study Group*. *Am J Hypertens* 1994; 7 (9 pt 1): 848-852.
- Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic prostatic hyperplasia. *Drugs* 1995; 49 (2):295-320.
- Asunsolo del Barco A, Jiménez García R, Ansede Cascuco JC, Gil Miguel A. Tratamiento combinado con doxazosina

- en pacientes hipertensos no controlados con monoterapia. Hipertensión 1999; 16:166-171.
35. Gotzen R. Vorteile der neu formulierung doxazosin PP in der antihypertensiven therapie: orthostase-toleran im vergleich zum herkömmlichen doxazosin. Perfusion 1998; 11: 14-21.
  36. Os I, Sokke HP. Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to-moderate hypertension. J Cardio-vasc Pharmacol 1999; 33 (5):791-797.
  37. Sánchez Chapado M. Criterios de investigacion clínica en hiperplasia benigna de próstata. Rev Clín Esp 1999; 199 (mon 2):3-11.
  38. Griera Borrás J., Contreras Gilbert J, Oliván Martínez J, Pérez Cano R. Reducción del volumen prostático en pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna tratados con doxazosina durante 6 meses. Urol Integr Invest 1998; 3:74-80.
  39. Gillenwater JY, Conn L, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, Dias N, for the Mulcenter Study Group. 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. JUrol 1995; 154:110-115.
  40. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N, for the Multicenter Study Group. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. JUrol 1995; 154:100-109.