



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Evaluación de efectividad y seguridad de finasterida, para el tratamiento en hiperplasia benigna de próstata

Noviembre de 2013

Reporte No. 29

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| Grupo desarrollador e involucrados | 4 |
| Fuentes de financiación | 4 |
| Conflicto de intereses | 4 |
| 1. Antecedentes..... | 5 |
| 1.1 Descripción de la condición de salud de interés..... | 5 |
| 1.2 Descripción de la tecnología:..... | 6 |
| 1.2.1. Código ATC | 7 |
| 1.2.2. Registro sanitario..... | 7 |
| 1.2.3. Información de la tecnología:..... | 7 |
| 2. Evaluación de efectividad y seguridad..... | 8 |
| 2.1 Pregunta de evaluación..... | 8 |
| 2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia..... | 9 |
| 2.2.1. Población..... | 9 |
| 2.2.2. Tecnología de interés..... | 9 |
| 2.2.3. Comparadores..... | 9 |
| 2.2.4. Desenlaces | 9 |
| 2.2.5. Tipo de estudios..... | 9 |
| 2.2.6. Criterios de exclusión..... | 9 |
| 2.3. Metodología | 10 |
| 2.3.2. Búsqueda de literatura | 10 |
| 2.3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas | 10 |
| 2.3.2.2. Otros métodos de búsqueda..... | 10 |
| 2.3.3. Tamización de referencias y selección de estudios..... | 11 |
| 2.3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia..... | 11 |
| 2.3.5. Extracción de datos | 11 |
| 2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia..... | 12 |

| | |
|--|----|
| 3. Resultados..... | 12 |
| 3.1. Finasterida comparada con terazosina | 12 |
| 3.2. Finasterida comparada con tamsulosina | 12 |
| 3.3. Finasterida comparada con doxazosina..... | 13 |
| 4. Discusión..... | 15 |
| 5. Conclusiones..... | 16 |
| Referencias bibliográficas..... | 17 |
| ANEXOS | 19 |
| ANEXO 1.Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. | 19 |
| ANEXO 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. | 22 |
| ANEXO 3. Listado de estudios incluidos. | 23 |
| ANEXO 4.Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR). | 24 |
| ANEXO 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación. | 26 |
| ANEXO 6. Registros sanitarios de INVIMA | 27 |

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
Fredy Eberto Lizarazo Lozano (EP)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés

La hiperplasia prostática benigna es una de las enfermedades benignas más comunes en el hombre. Se define histológicamente como el crecimiento de la glándula de la próstata a partir de la hiperplasia progresiva de sus células y estroma. Clínicamente, se refiere a los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con el crecimiento benigno de la próstata que causa eventualmente obstrucción del tracto urinario inferior(1-5).

Esta es una enfermedad cuya incidencia se ha ido incrementando con el aumento de la esperanza de vida conseguido en las últimas décadas. Afecta, en mayor o menor grado, al 50-80% de los varones en la séptima década de la vida y esta frecuencia aumenta posteriormente. Tanto es así que, según estimaciones de la OMS, el 80% de los hombres recibe tratamiento para la HBP en algún momento de su vida y el 25% de los que alcanzan los 80 años ha requerido alguna tipo de cirugía(6, 7).

Según la Sociedad Colombiana de Urología (SCU), en Colombia alrededor del 30% de los hombres mayores de 50 años presentan dificultades para orinar debido al crecimiento de la próstata. Igualmente, para la SCU la cifra sigue en aumento con el pasar de los años. El 20% de la población mayor de 60 años, presenta una enfermedad conocida como hiperplasia prostática benigna, que consiste en el crecimiento no maligno en la próstata

Aunque la historia natural y otros eventos relacionados con el desarrollo de los STUI no han sido del todo comprendidos, se cree que el agrandamiento de la glándula prostática es la principal causa de estos síntomas en la población masculina adulta(8), los cuales se producen por una serie de cambios en cadena que ocasionan un incremento en la presión hidrodinámica, que ejercida sobre la vejiga produce un incremento rápido y progresivo de la micción, seguido de un periodo de presión sostenida y luego el retorno de la presión al tono basal de la vejiga, lo que conlleva a una hipertrofia compensadora, que de acuerdo a la capacidad de adaptabilidad de la vejiga influye en el desarrollo de los síntomas(4, 5, 9-12).

El diagnóstico es básicamente clínico, es subjetivo y depende de la calificación de los síntomas y entrenamiento para la misma por parte del clínico. Además se vale de herramientas como la urodinamia, las curvas de flujo, uroimágenes como ecografía transrectal y ultrasonografía de vías urinarias y renal(11, 13).

La sintomatología es un concepto que se centra primordialmente en la subjetividad del paciente. Al ser necesario su evaluación objetiva, es aquí donde reside la importancia de los instrumentos de evaluación encuestas validadas- por ejemplo los cuestionarios IPSS International Prostate

Symptoms Score hoy regulados y aplicados por las sociedades médicas urológicas y guías de práctica médica(14, 15).

Del tracto urinario inferior los síntomas incluyen frecuencia, urgencia, vacilación, disuria, hematuria, la reducción de flujo, goteo, nicturia, incontinencia y el dolor pélvico(14). Al examen físico se pueden encontrar hallazgos como: vejiga palpable, próstata aumentada de tamaño (adenomatosa), dolor y/o masas renales (muy raro palpar la hidronefrosis por HPB, no se detectan masas), sensación perineal y los ganglios palpables (al ser una enfermedad benigna no genera adenopatías)(7, 12).

Dentro de los posibles diagnósticos diferenciales encontramos: hiperplasia benigna de próstata (HBP) con obstrucción del Detrusor, Hipo contractilidad del Detrusor, (debilidad muscular y / o inestabilidad), Infección del tracto urinario (ITU), Prostatitis crónica, Litiasis vesical, Tumores malignos de próstata o vejiga, enfermedades neurológicas (por ejemplo, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de cauda equina, secuelas de eventos cerebrovasculares, entre otros)(11, 12, 14).

El objetivo del tratamiento en HPB va dirigido a aliviar o mejorar los STUI, por lo que dependiendo de la sintomatología del paciente se va a decidir el manejo ya sea farmacológico o quirúrgico(16). La conducta expectante es recomendada en los hombres que tienen síntomas leves (AUA IPSS de 7 o menos) o que no consideran sus síntomas lo suficientemente molestos o que sus síntomas clínicos no afectan su calidad de vida(17). La cirugía se indica en los pacientes que presentan retención urinaria, infección urinaria, cistolitiasis, hematuria macroscópica de causa prostática, falla renal de origen postrenal o con divertículos intravesicales, además se sugiere en los pacientes que no presentan mejoría con el tratamiento farmacológico(18).

Antagonistas alfa- adrenérgicos: Se consideran de primera línea para el tratamiento de HPB. La próstata contiene altos niveles de receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos, 98% de receptores α_1 -adrenérgicos están asociados con los elementos del estroma de la próstata y son por lo tanto los que tienen la mayor influencia sobre el tono del músculo liso prostático(6). Los principales utilizados para el tratamiento de los STUI en los hombres son alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina(7).

Por otra parte la dihidrotestosterona (DHT) se une a los receptores de andrógenos en los núcleos de las células prostáticas y promueve la proliferación. Una reducción de DHT debería inhibir el crecimiento de la próstata, por lo tanto conducir a la apoptosis y así a una reducción del tamaño prostático, la finasterida inhibe ésta conversión y logra la supresión de crecimiento de la próstata. Este agente en teoría parece ser más beneficioso cuando el volumen de la próstata es 40 ml o mayor(7, 13, 17, 19), y tiene relación con la disminución del crecimiento prostático.

1.2 Descripción de la tecnología:

Está indicada en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática en varones con aumento de tamaño de la próstata con objeto de: mejorar los síntomas, reducir el riesgo de retención urinaria aguda, reducir la necesidad de cirugía, incluidas la resección transuretral de la próstata (RTUP) y la prostatectomía. (20)

1.2.1. Código ATC

Finasterida pertenece al grupo de hormonas del sistema genitourinario, la siguiente es la descripción de este grupo:



Fuente : INVIMA – WHO ATC (21) (22)

1.2.2. Registro sanitario

Al consultar la base de registros sanitarios de INVIMA, 28 registros, 14 vigentes 2 corresponden a otra indicación: alopecia y 2 se presentan en combinación con otro medicamento, únicamente 10 registros corresponden a la indicación y principio activo específico. ANEXO 6.

1.2.3. Información de la tecnología:

La finasterida produce regresión del crecimiento prostático, mejora el flujo urinario y mejora los síntomas relacionados con la Hiperplasia benigna prostática (20,23)

Dosificación: Se recomienda administrar 5mg, acompañada o no de los alimentos. Puede administrarse solo o en combinación con doxazosina.

Precauciones y advertencias: No debe ser manejado por mujeres con posibilidad de embarazos; no debe ser administrado en mujeres y niños, ni durante el embarazo y la lactancia. (23)

Los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática, antes de iniciar el tratamiento con este medicamento u otro inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ari), se debe realizar una evaluación médica adecuada para descartar otras patologías urológicas como el cáncer de próstata. Los pacientes con un gran volumen de residuo urinario y/o una disminución intensa del flujo urinario deben ser vigilados cuidadosamente ante

la posibilidad de una uropatía obstructiva. Estos pacientes no son candidatos para tratamiento con finasterida. Los 5-ari reducen los niveles séricos del antígeno prostático específico (ape), aproximadamente en un 50%; un incremento en el APE puede presentarse por la presencia de un cáncer de próstata, aún en pacientes que no están tomando 5-ari. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de ser diagnosticado con cáncer de próstata de alto grado. Se debe realizar un estricto monitoreo y reportar efectos colaterales del medicamento relacionados al posible incremento del riesgo de cáncer de próstata de alto grado. (23)

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de finasterida en comparación con alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina, para el tratamiento de Hiperplasia Benigna de Próstata?

| | |
|---|---|
| P | Pacientes con Hiperplasia Benigna de Próstata |
| I | finasterida |
| C | alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina |
| O | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mejoría de síntomas ▪ Eventos Adversos |

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces.

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de las tecnologías para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), estudios de carga de enfermedad y consulta con un experto temático (especialista clínico). No se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Población

Pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Benigna de Próstata.

2.2.2. Tecnología de interés

Finasterida

2.2.3. Comparadores

Alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina

2.2.4. Desenlaces

- Mejoría de síntomas
- Eventos Adversos

2.2.5. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.

Esta decisión se tomó considerando que este tipo de estudios son el diseño más adecuado para determinar la efectividad de las intervenciones en salud, pues minimizan los sesgos y reducen los efectos encontrados por azar. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (24).

2.2.6. Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español
- Estudios publicados únicamente en formato resumen.

2.3. Metodología

2.3.2. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. El proceso de búsqueda se documentó y reportó para garantizar su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura.

2.3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el diseño definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicas:

MEDLINE(plataforma Ovid)

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations(plataforma Ovid)

MEDLINE Daily Update(plataforma Ovid)

EMBASE.com

The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO. Este listado de términos se validó mediante una consulta con expertos temáticos.

Las estrategias de búsqueda se diseñaron empleando vocabulario controlado (Medical Subject Headings MeSH <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> y Emtree) y vocabulario no controlado (lenguaje libre), incluyendo sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta sensibilidad.

Las búsquedas se realizaron explotando el vocabulario controlado (incluyendo la búsqueda de referencias que contienen sub-términos relacionados de acuerdo con el tesoro de cada base de datos consultada), sin restricción de idioma, pero con restricción por rango de fecha de publicación.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico y se establecieron auto alertas para actualización periódica de los resultados.

2.3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Inicialmente se combinaron los resultados de la búsqueda en bases de datos electrónicas y la búsqueda mediante otros métodos, y se realizó una remoción de duplicados utilizando el programa EndNote X6®.

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (AP/LC) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso y cuando fue necesario un tercer revisor fue consultado (LPA partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (AP), verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

En los Anexos 2, 3 y 4 se detallan el proceso descrito previamente junto con los resultados de cada paso.

2.3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia.

La calidad global de las revisiones sistemáticas fue evaluada por un experto metodólogo (AP), de acuerdo con los criterios de la herramienta AMSTAR (Anexo 5).

2.3.5. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia

Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Para la síntesis de la evidencia se utilizaron 2 revisiones sistemáticas. La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

3. Resultados

Los resultados de este reporte están basados en 2 estudios de alta calidad: Wilt T. 2008(25), Tacklind J. 2010(26). Anexo 3.

3.1. Finasterida comparada con terazosina

Efectividad: una revisión sistemática de buena calidad, que incluyó el único estudio disponible para evaluar la efectividad de la finasterida comparada con alfa-bloqueadores como la terazosina, demostró que en síntomas obstructivos bajos medidos con escalas validadas, el grupo de terazosina las puntuaciones de síntomas disminuyeron de manera significativa comparadas con los síntomas de base; después de un año de seguimiento, estos cambios fueron mayores comparados con los presentados en el grupo tratado con finasterida. Después de 52 semanas de seguimiento a 535 pacientes, los resultados absolutos de cambio fueron 3.2 puntos para el grupo con finasterida y 6.1 puntos para el grupo de terazosina ($p < 0.01$). En relación con el aumento del flujo urinario pico, se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un mayor flujo en el grupo de terazosina ($p < 0.01$).

Seguridad: finasterida versus terazosina produce un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hipotensión postural (N = 695, RR: 3.34, IC 95%: 1.45, 7.67).. No se reportaron diferencias significativas de otros eventos adversos.

3.2. Finasterida comparada con tamsulosina

Efectividad: Entre finasterida y tamsulosina no existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas. En el estudio se reportaron pacientes con 24 semanas de seguimiento que evidenciaron mejoras en la puntuación del IPSS de 5.8 puntos (-30,5%) para finasterida y de 6.9 puntos (-34,9%) para tamsulosina, la Diferencia de Medias (DM) no fue estadísticamente significativa (N = 205, DM: 0.10, IC 95%: 1.91, 2.11). En un seguimiento de 26 semanas, se informaron mejoras de 5.7 y 6.3 puntos para finasterida y tamsulosina respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (N = 403, DM: 0.60, IC 95%: 0.50, 1.70).

Seguridad: Dentro de los eventos adversos no graves más frecuentemente descritos, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa para la finasterida en comparación con la tamsulosina. (N = 403, RR: 0.92, IC 95%: 0.68, 1.23), así como, finasterida versus tamsulosina para retiros debido a eventos adversos (N = 403, IC 95%: RR: 0.66, IC 95%: 0.33, 1.29).

3.3. Finasterida comparada con doxazosina

Efectividad: Entre finasterida y doxazosina existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas a favor de doxazosina. En el estudio se reportaron pacientes con 52 semanas de seguimiento con mejoras en la puntuación del IPSS de 6.6 puntos para finasterida y de 8.3 para doxazosina, la Diferencia de Medias (DM) fue estadísticamente significativa (N = 489, DM: 1.70, IC 95%: 0.58, 2.82) a favor de la doxazosina. En el estudio se reportaron otros seguimientos a 52 semanas, que informaron mejoras de 4,0 y 6,0 puntos para finasterida y doxazosina respectivamente, la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$).

Seguridad: al comparar finasterida con doxazosina la diferencia de retiros debidos a eventos adversos no fue estadísticamente significativa (RR: 1.11, IC 95%: 0.70, 1.74)

No se identificó evidencia sobre la efectividad y seguridad de finasterida versus alfuzosina.

Tabla 1. Calidad y síntesis de la evidencia (sistema GRADE).

| Referencia (No. de estudios/N) | Evaluación de la calidad | | | | | | Resumen de los hallazgos | | | | Calidad de la evidencia |
|---|-----------------------------|--------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------|--|-------------------------|
| | Diseño | Limitaciones | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | No. de eventos/No. de pacientes (%) | | Efecto | | |
| | | | | | | | Intervención | Comparador | Relativo (%) [IC 95%] | Absoluto [IC 95%] | |
| Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas. | | | | | | | | | | | |
| Tacklind J. (1 estudio) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | 11/239 | | 12/253 | | 1,70 0,58 a 2,82 +++ Moderada | |
| Tacklind J. (1 estudio) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | | 7/345 (2%) | 26/340 (8%) | 3.2 | +++ Moderada | |
| Tacklind J. (2 estudios) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | | 73/306 (24%) | 94/302 (31%) | 0,10 [1,91 a 2,11] | +++ Moderada | |
| Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Eventos Adversos | | | | | | | | | | | |
| Wilt T. (1 estudio) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | | 247/260 (95%) | 265/275 (96%) | 3.34 [1.45 - 7.67] | +++ Moderada | |
| Tacklind J. (2 estudio) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | | 73/306 (24%) | 94/302 (31%) | 0.92 [0.68 – 1.23] | +++ Moderada | |
| Tacklind J. (1 estudio) | revisión sistemática de ECA | | SI ** | NO | NO | | 6/264 | 4/269 | 1,11 0,70- 1,74 | +++ Moderada | |

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo aproximado.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo aproximado.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

4. Discusión

La doxazosina mejoró significativamente las puntuaciones de síntomas en comparación con finasterida. Tanto doxazosina y finasterida mejoraron las puntuaciones clínicamente en ambos extremos. Cabe destacar que a los 4 años, la finasterida redujo el riesgo absoluto de la intervención quirúrgica en un 2%, pero había un riesgo absoluto no significativo de la progresión (aumento de 4 puntos). Los efectos adversos relacionados con los fármacos eran raros; ninguno fue mayor que 5 por 100 personas-año de seguimiento. Finasterida tenían tasas más altas de disfunción eréctil, disminución de la libido y la eyaculación anormal, mientras que la doxazosina tuvo tasas más altas de mareos, hipotensión postural y astenia.

Dos ensayos pequeños 6 meses reportaron mejorías clínicamente significativas (Disminución de 4 puntos en los IPSS), tanto para finasterida y tamsulosina, pero los efectos adversos eran raros y no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa.

La terazosina mejoró significativamente las puntuaciones de síntomas en comparación con finasterida, y fue clínicamente significativa, (Disminución de 4 puntos en los IPSS). Para los hombres con próstatas pequeñas, terazosina mejora significativamente los flujos de orina pico frente a la finasterida. La finasterida reduce significativamente los efectos adversos relacionados con el fármaco (astenia, hipotensión postural, mareos) versus terazosina.

De acuerdo a los hallazgos de las revisiones sistemáticas, la evidencia disponible sugiere que la terazosina y doxazosina mejoran los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con Hiperplasia Benigna de próstata, con una eficiencia mayor a finasterida, pero similar a otros antagonistas alfa-adrenergicos. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros antagonistas alfa-adrenergicos y el principal fue la hipotensión, pero no se puede establecer una diferencia estadísticamente significativa al comparar antagonistas alfa-adrenérgicos comparados con finasterida. Estos resultados se obtienen con una evidencia de calidad alta evaluada a través de la metodología GRADE.

5. Conclusiones

Una revisión sistemática de buena calidad, que incluyó estudios para evaluar la efectividad y seguridad del finasterida comparado con alfa-bloqueadores como la terazosina y doxazosina, mostro que existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas

No se encuentran diferencias significativas con la tamsulosina, no se encontraron estudios que realicen la comparación directa con la alfuzosina por lo cual sobre este último no se puede emitir una conclusión en esta revisión.

En cuanto a los eventos secundarios reportados, excepto por una mayor probabilidad de presentar hipotensión en el grupo tratado con terazosina, en comparación con finasterida, no se evidencio ninguna otra diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y otros alfa-bloqueadores.

Referencias bibliográficas

1. Colon I, Payne RE. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in African Americans and Latinos: treatment in the context of common comorbidities. *The American journal of medicine*. 2008 Aug;121(8 Suppl 2):S18-26. Epub 2008/08/14. eng.
2. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Espinosa G, Sadri H, Brandner R, et al. Benign prostatic hyperplasia: current clinical practice. *Primary care*. 2010 Sep;37(3):583-97, ix. Epub 2010/08/14. eng.
3. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *American family physician*. 2008 May 15;77(10):1403-10. Epub 2008/06/07. eng.
4. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*. 2008 Feb;35(1):109-15; vii. Pubmed Central PMCID: PMC2198849. Epub 2007/12/07. eng.
5. Paolone DR. Benign prostatic hyperplasia. *Clinics in geriatric medicine*. 2010 May;26(2):223-39. Epub 2010/05/26. eng.
6. Maya R, Rodríguez-López IBB-C, Senia Bermúdez-Velásquez. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Rev Biomed*. 2007 enero-abril 2007;18:47-59.
7. McNaughton-Collins M, Barry MJ. Managing patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *The American journal of medicine*. 2005 Dec;118(12):1331-9. Epub 2005/12/28. eng.
8. Bahia LR, Araujo DV, Pepe C, Trindade M, Camargo CM, Javaroni V. Cost-effectiveness analysis of medical treatment of benign prostatic hyperplasia in the Brazilian public health system. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2012 Sep-Oct;38(5):595-605. Epub 2012/11/08. eng.
9. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ (Clinical research ed)*. 1994 Apr 9;308(6934):929-30. Pubmed Central PMCID: PMC2539789. Epub 1994/04/09. eng.
10. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. *The UrEpik study*. *BJU international*. 2003 Sep;92(4):409-14. Epub 2003/08/22. eng.
11. Feria Bernal Guillermo ACR. Manejo de la hipertrofia prostática benigna. *REV Mex Urol* 2004;64(4):283-7.
12. W MJ. Síntomas de trastornos del tracto genitourinario. 15 ed. Moderno EEM, editor 2000 2000.
13. Castineiras Fernandez J, Cozar Olmo JM, Fernandez-Pro A, Martin JA, Brenes Bermudez FJ, Naval Pulido E, et al. [Referral criteria for benign prostatic hyperplasia in primary care. Sociedad Espanola de Medicos de Atencion Primaria, Sociedad Espanola de Medicina General, Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria, Asociacion Espanola de Urologia]. *Actas urologicas espanolas*. 2010 Jan;34(1):24-34. Epub 2010/03/13. Criterios de derivacion en hiperplasia benigna de prostata para atencion primaria. Sociedad Espanola de Medicos de

Atencion Primaria, Sociedad Espanola de Medicina General, Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria, y la Asociacion Espanola de Urologia. spa.

14. Kuritzky L. Role of Primary Care Clinicians in the Diagnosis and Treatment of LUTS and BPH. *Reviews in urology*. 2004;6 Suppl 9:S53-9. Pubmed Central PMCID: PMC1472918. Epub 2006/09/21. eng.

15. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2007 Apr;14(4):321-4; discussion 5. Epub 2007/05/02. eng.

16. N. MRMSMLSM. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. *Asociación Española De Enfermería En Urología*. 2012;123:32-9.

17. Vicente Rodriguez J. [Treatment of benign prostatic hypertrophy: present situation and future prospects]. *Actas urologicas espanolas*. 2002 Jul-Aug;26(7):481-90. Epub 2002/09/13. Tratamiento de la H.B.P. realidades presentes y perspectivas futuras. spa.

18. Garcia-Segui A, Gascon-Mir M. [Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenectomy]. *Actas urologicas espanolas*. 2012 Feb;36(2):110-6. Epub 2011/12/20. Estudio comparativo entre adenomectomia extraperitoneal laparoscopica y abierta. spa.

19. Capitan Manjon C, de la Morena Gallego JM, de la Pena Zarzuelo E, Gomez dos Santos V, Llorente Abarca C. [Photoselective vaporization of the prostate with Laser Greenlight HPS: current role, technical aspects and review of the literature]. *Actas urologicas espanolas*. 2009 Jul-Aug;33(7):771-7. Epub 2009/09/18. Papel actual de la fotovaporizacion prostática con Laser Greenlight HPS. Aspectos tecnicos y revision de la literatura. spa.

20. FICHA TÉCNICA Actavis. AEPM [Internet]. 2006. Available from: <http://www.actavis.es/NR/rdonlyres/566ABF24-1CBE-452C-9A9B-2F1F96257F6F/4654/finasterida5mg.pdf>.

21. INVIMA2013.

22. . ATC/DDD Index 2013 [Internet]. 2012 diciembre 20. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

23. . Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional [Internet]. 2011. Available from: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/web/dependencia/?itpad=609&niv=2&itact=2238&ti=false&itroot=609&dep=21>.

24. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.

25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002 (4):CD003851. Epub 2003/01/10. eng.

26. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (10):CD006015. Epub 2010/10/12. eng.

ANEXOS

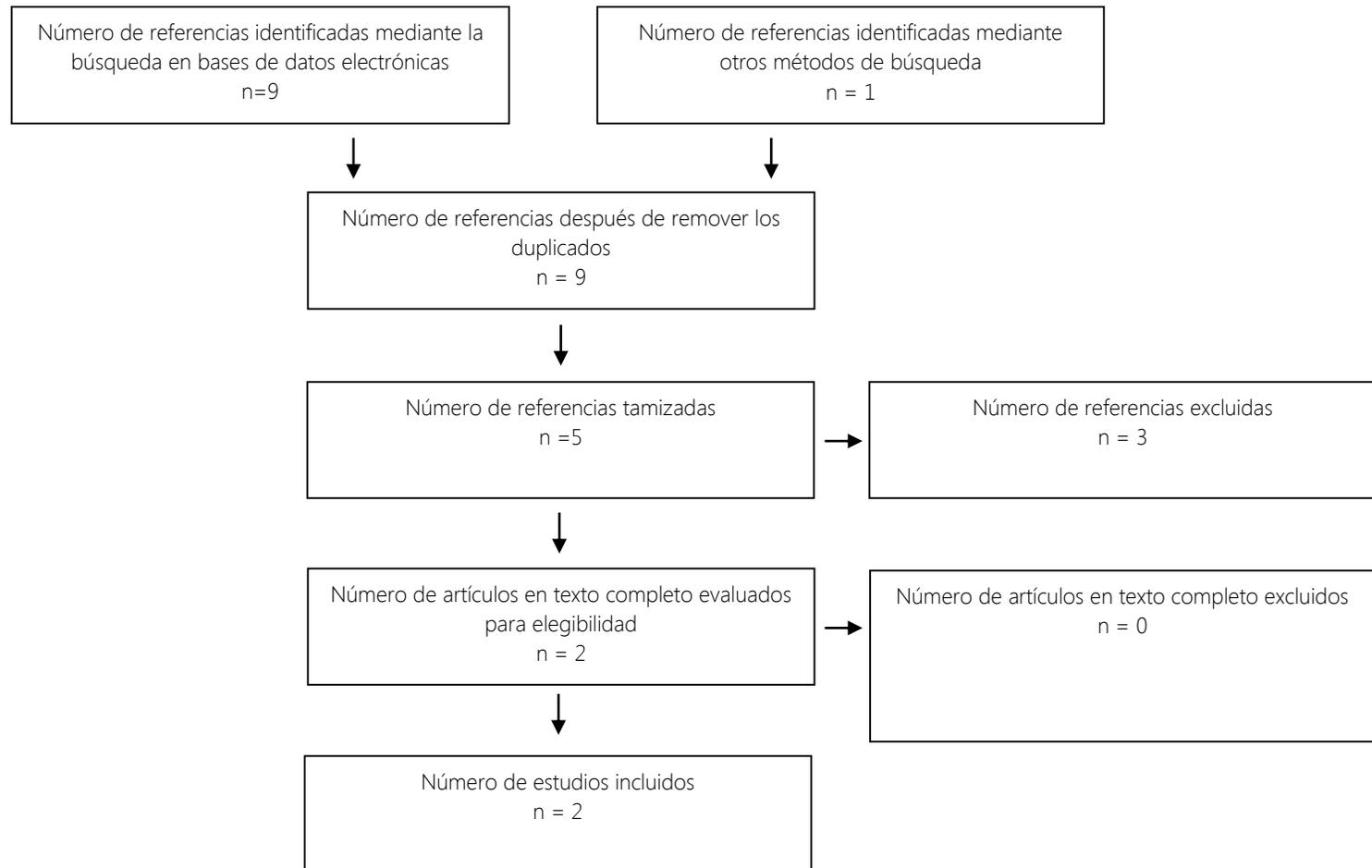
ANEXO 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

| Reporte de búsqueda electrónica 1 | |
|-------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 01/11/2013 |
| Fecha de actualización(auto alerta) | 16/11/2013 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2007-2013 |
| Restricciones de lenguaje | Español - Inglés |
| Otros límites | Systematic reviews |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. bph 364 2. benign prostatic yperplasia.mp. 771 3. lower urinary tract symptoms 1730 4. finasteride 127 5. 5-alpha reductase nhibitor\$.mp. 223 6. terazosin 25 7. terazosin bph 12 8. finasteride bph 20 9. Alfuzosin 26 10. Doxazosin 36 11. Tamsulosin 11 12. #7 AND #8 AND #2 AND #9 AND #10 AND #11 AND("2007/01/01"[PDat] "2013/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] (4) |
| # de referencias identificadas | 4 |
| # de referencias sin duplicados | 4 |

| Reporte de búsqueda electrónica 2 | |
|--------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | EMBASE |
| Plataforma | EMBASE.com |
| Fecha de búsqueda | 03/10/2013 |
| Fecha de actualización (auto alerta) | 21/10/2013 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2007-2013 |
| Restricciones de lenguaje | sin restricciones |
| Otros límites | Cochrane Review, Metanálisis, Sistemático Review |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 'BPH'/exp (359) 2. 'Benign Prostatic Hyperplasia'/exp (654) 3. 'lower urinary tract symptoms'/exp (1780) 4. 'finasteride'/exp (76) 5. 'terazosin'/exp (53) 6. 'tamsulosin'/exp (41) 7. 'Alfuzosin'/exp (26) 8. 'Doxazosin'/exp (31) 9. #2 AND #4 or #5 (14) 10. #2 AND #4 AND #5 (10) 11. #8 AND #7 AND #6 AND #5 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2007-2014]/py AND [embase]/lim (3) |
| # de referencias identificadas | 3 |
| # de referencias sin duplicados | 3 |

| Reporte de búsqueda electrónica 3 | |
|-----------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | The Cochrane Library |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 03/10/2013 |
| Fecha de actualización | 21/10/2013 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2007-2013 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Cochrane reviews |
| Estrategia de búsqueda | <ol style="list-style-type: none"> 1. finasteride:ti,ab,kw (9) 2. terazosin:ti,ab,kw (4) 3. tamsulosin:ti,ab,kw (14) 4. alfuzosin:ti,ab,kw (26) 5. doxazosin:ti,ab,kw (3) 6. benign prostatic hyperplasia:ti,ab,kw (12) 7. BPH:ti,ab,kw (10) 8. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND 2007 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only) (Word variations have been searched) (2) |
| # de referencias identificadas | 2 |
| # de referencias sin duplicados | 2 |

ANEXO 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



ANEXO 3. Listado de estudios incluidos.

Wilt T, Howe RW, Rutks I, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851. English.

Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3. English.

ANEXO 4. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

| Criterio | Tacklind 2012 | Wilt 2008 |
|---|---------------|-----------|
| 1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión. | SI | SI |
| 2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. | SI | SI |
| 3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. | SI | SI |
| 4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. | NO | NO |
| 5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos. | SI | SI |
| 6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. | SI | SI |
| 7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. | SI | SI |
| 8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. | SI | SI |

| Criterio | Tacklind 2012 | Wilt 2008 |
|---|----------------|----------------|
| 9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). | SI | SI |
| 10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). | NO | NO |
| 11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. | NO | SI |
| Calidad global | 8/11 (ALTA) | 9/11 (ALTA) |

Calidad baja: < 4

Calidad Moderada: 5-7

Calidad Alta: 8 -11

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ANEXO 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

| | Tacklind 2012 | Wilt T. 2008 |
|---|--|---|
| Tipo de revisión | | |
| Población | Pacientes con diagnóstico de HPB | Hombres con HPB sintomaticos |
| Comparaciones (intervención vs. comparador) | finasterida/terazosina | Finasterida/placebo, terazosina |
| Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos | Desenlace primario: clasificación de síntomas urinarios con escalas validadas Desenlaces secundarios: progresión de HPB, tamaño de la próstata, nicturia, volumen residual, Eventos adversos | Desenlace primario: clasificación de síntomas urinarios con escalas validadas Desenlaces secundarios: progresión de HPB, pico de flujo urinario, tamaño de próstata, nicturia, volumen residual, Eventos adversos |
| Diseño y número de estudios incluidos | 23 Ensayos clínicos aleatorizados de 6 o más meses de duración | 17 Ensayos clínicos aleatorizados |
| Bases de datos consultadas | MEDLINE LILACS | MEDLINE, CENTRAL |
| Fuentes de literatura gris | Se realizó búsqueda manual en revistas por pares | Se revisó el grupo de registro especializado de enfermedades malignas urológicas y prostáticas |
| Fecha de búsqueda | 2010 | 2001 |
| Rango de fecha de búsqueda | MEDLINE 1950 A MARZO DE 2010 | MEDLINE 1996 hasta 2001 |
| Restricciones de lenguaje | NINGUNO | NINGUNO |
| Otros límites empleados | hombres con HPB sintomáticos, comparación de Finasterida con placebo y fármacos en uso | hombres con HPB sintomáticos, comparación de Finasterida con placebo y fármacos en uso |
| Subgrupos | tamaño de próstata, PSA, severidd de sintomatología urinaria. | NA |
| Fuente de financiación | NA | NA |
| Conclusiones | La evidencia disponible sugiere que la terazosina mejora los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con HPB. La eficacia es superior al placebo o finasterida, similar a otros alfa-bloqueantes. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros alfabloqueantes y asociados con un aumento de entre dos a cuatro veces en la interrupción del tratamiento. | La evidencia disponible sugiere que la terazosina mejora los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con HPB. La eficacia es superior al placebo o Finasterida y es similar a otros alfa-bloqueantes. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros alfabloqueadores y asociados con un aumento de entre dos a cuatro veces en la interrupción del tratamiento. |

ANEXO 6. Registros sanitarios de INVIMA

| EXPEDIENTE | Principio Activo | Nombre Comercial | Registro Sanitario | Titular del Registro |
|------------|------------------|---|------------------------|--------------------------------|
| 19942490 | FINASTERIDE | APEPLUS® | INVIMA 2004M-0003511 | LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S |
| 19940534 | FINASTERIDE | APEPLUS® 1 MG | INVIMA 2004M-0003995 | LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S |
| 19993864 | FINASTERIDA | CAOSOL® FINASTERIDA 5 MG | INVIMA 2008M-0008472 | LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. |
| 42695 | FINASTERIDA | FINASPROS® 5 MG | INVIMA 2013M-013550-R2 | MERCK SHARP & DOHME CORP. |
| 19981163 | FINASTERIDA | FINASTERIDA 1 MG TABLETAS | INVIMA 2008M-0007836 | AMERICAN GENERICS S.A.S. |
| 19974819 | FINASTERIDE USP | FINASTERIDE 1MG TABLETAS | INVIMA 2007M-0007561 | TECNOQUIMICAS S.A. |
| 19970940 | FINASTERIDE | FINASTERIDE 5 MG TABLETAS | INVIMA 2007M-0006877 | TECNOQUIMICAS S.A. |
| 20017068 | FINASTERIDE | FINTEC® (FINASTERIDA TABLETAS USP 5.0 MG) | INVIMA 2010M-0011381 | APOLO FARMA LTDA |
| 19940480 | FINASTERIDE USP | FOLISTER | INVIMA 2004M-0003214 | PROCAPS S.A |
| 19956451 | FINASTERIDE | HERBALMED | INVIMA 2006M-0005744 | PROCAPS S.A |