

# rdf

## Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



# El fruto de sabal mejora los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción sexual. Resultados de un estudio piloto

Andreas Suter  
Reinhard Saller  
Eugen Riedi  
Michael Heinrich

Edición especial para



FEBRERO 2013





FIGURA 1. Fruto de sabal (*Serenoa repens*). Foto: Steven Foster.

## El fruto de sabal mejora los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción sexual. Resultados de un estudio piloto

Andreas Suter <sup>a, d</sup>

Reinhard Saller <sup>b</sup>

Eugen Riedi <sup>c</sup>

Michael Heinrich <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento médico, A. Vogel Bioforce AG, Roggwil, Suiza

<sup>b</sup> Instituto de Medicina Natural, Zurich University Hospital, Zurich, Suiza

<sup>c</sup> Consulta Urológica, Chur, Suiza

<sup>d</sup> Escuela de Farmacia, University of London, University College London, Londres, Reino Unido

Dirección de contacto:

Andreas Suter  
A. Vogel Bioforce AG  
PO Box: 76  
CH-9325 Roggwil, Suiza  
a.suter@bioforce.ch

### Resumen

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un importante factor de riesgo para la disfunción sexual. Además, el tratamiento estándar, los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos y los inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa, pueden causar a su vez disfunción sexual. Los preparados del fruto de sabal (*Serenoa repens* (W. Bartram) Small) son un tratamiento eficaz y bien tolerado para la HPB leve o moderada y se han utilizado tradicionalmente para tratar disfunciones sexuales. Se ha llevado a cabo un estudio clínico piloto, abierto, multicéntrico para investigar si el preparado de fruto de sabal Prostan® (comercializado en España como Sabalsan®) influye en los síntomas de la HPB y las disfunciones sexuales. Ochenta y dos pacientes participaron en el estudio, de 8 semanas de duración, tomando una cápsula diaria (320 mg) de un extracto lipofílico de fruto de sabal. Al final del tratamiento, la puntuación en la escala internacional de síntomas prostáticos (IPSS) se redujo de 14,4 a 6,9 ( $p < 0,0001$ ); las disfunciones sexuales, medidas con el inventario breve de la función sexual mejoraron de 22,4 a 31,4 ( $p < 0,0001$ ); la puntuación del componente de la vida sexual del cuestionario de calidad de vida para la HPB (Urolife BPH QoL-9 sex), mejoró de 137,3 a 195 ( $p < 0,0001$ ). Las evaluaciones de los investigadores y pacientes confirmaron la eficacia, tolerabilidad y aceptación por los pacientes. Los análisis de correlación confirmaron la vinculación entre la mejoría de los síntomas de la HPB y la reducción de la disfunción sexual. Este es el primer estudio que demuestra una mejoría simultánea en los síntomas de la HPB y las disfunciones sexuales con extracto de fruto de sabal.

### Palabras clave

Hiperplasia prostática benigna, disfunciones sexuales, ensayo clínico, Sabal, *Serenoa repens*, *Sabal serrulata*.

## O fruto de Palmeto melhora os sintomas da hiperplasia benigna da próstata e a disfunção sexual. Resultados de um estudo piloto

### Resumo

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é um importante fator de risco para a disfunção sexual. Além disso, o tratamento usual com bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e inibidores da  $5\alpha$ -reductase podem causar disfunção sexual. Preparações à base de fruto de palmeto (*Serenoa repens* (W. Bartram) Small) são um tratamento eficaz e bem tolerado para a HBP ligeira a moderada e têm sido tradicionalmente usadas para tratar a disfunção sexual. Foi realizado um estudo clínico piloto, multicêntrico, aberto para investigar se o preparado do fruto de palmeto Prostan<sup>®</sup> (comercializado em Espanha como Sabalsan<sup>®</sup>) influencia os sintomas da HBP e a disfunção sexual. 82 doentes participaram no estudo por oito semanas, tomando uma cápsula por dia (320 mg) de extrato lipofílico de fruto de palmeto. Após o tratamento, a pontuação no índice internacional de sintomas prostáticos (IPSS) diminuiu de 14,4 para 6,9 ( $p < 0,0001$ ); a disfunção sexual, medida por um questionário breve da função sexual melhorou de 22,4 para 31,4 ( $p < 0,0001$ ), a pontuação do inquérito relativo ao componente sexual do questionário da qualidade de vida para a HBP (Urolife BPH QV-9), melhorou de 137,3 para 195 ( $p < 0,0001$ ). As avaliações dos investigadores e doentes confirmaram a eficácia, tolerabilidade e aceitação do paciente. As análises de correlação confirmaram a ligação entre a melhoria dos sintomas da HBP e a redução da disfunção sexual. Este é o primeiro estudo a demonstrar uma melhoria simultânea nos sintomas da HBP e na disfunção sexual com um extrato do fruto de palmeto.

### Palavras-chave

Hiperplasia benigna da próstata, disfunção sexual, ensaio clínico, Palmeto, *Serenoa repens*, *Sabal serrulata*.

### Introducción

La próstata es un órgano glandular fibromuscular que se encuentra situado entre la vejiga urinaria y el suelo pélvico y rodea la uretra <sup>(1)</sup>. A partir de los 40 años, puede proliferar dando lugar a un crecimiento, no maligno, que se conoce como hiperplasia prostática benigna (HPB) <sup>(2)</sup> y que conduce a la constricción de la uretra. Ésta da lugar a síntomas del tracto urinario inferior (STUI), como un aumento en la frecuencia urinaria, urgencia miccional, nicturia, vaciamiento incompleto de la vejiga y chorro de orina débil. Estos síntomas se manifiestan en cerca de un tercio de los hombres de 60 años

## Saw palmetto berry improves BPH symptoms and sexual dysfunctions. Results from a pilot trial

### Abstract

The benign prostate hyperplasia (BPH) is a major risk factor for sexual dysfunctions. Additionally, the standard treatments for BPH symptoms, alpha-blockers and  $5\alpha$ -reductase inhibitors, cause sexual dysfunctions themselves. Preparations from saw palmetto (*Serenoa repens* (W. Bartram) Small) fruit have shown efficacy and good tolerability in the treatment for mild or moderate BPH and have traditionally been used to treat sexual dysfunctions. We conducted an open, multicentric, clinical pilot trial to investigate whether Prostan<sup>™</sup> (marketed in Spain as Sabalsan<sup>™</sup>), a preparation of saw palmetto fruit, influenced BPH symptoms and sexual dysfunctions. Eighty two patients participated in a 8-week trial, taking one capsule (320 mg) of the saw palmetto lipophilic extract daily. At the end of the treatment, the International Prostate Symptom Score (IPSS) was reduced from 14.4 to 6.9 ( $p < 0.0001$ ). Sexual dysfunctions measured with the brief Sexual Function Inventory improved from 22.4 to 31.4 ( $p < 0.0001$ ), and the score of the component regarding sexual life of the life quality questionnaire for benign prostatic hyperplasia (Urolife BPH QoL-9 sex) improved from 137.3 to 195 ( $p < 0.0001$ ). Investigators' and patients' assessments confirmed the efficacy, tolerability and acceptance by the patients. Correlation analyses confirmed the relationship between improved BPH symptoms and reduced sexual dysfunctions. This is the first trial with *Sabal serrulata* showing improvement in BPH symptoms and in sexual dysfunction as well.

### Keywords

Benign prostate hyperplasia, sexual dysfunctions, clinical trial, saw palmetto, *Serenoa repens*, *Sabal serrulata*.

y en la mitad de los hombres mayores de 80 <sup>(3)</sup>, aunque la presencia histológica de la HPB se observa en más del 90% de los hombres en este último grupo de edad <sup>(4)</sup>.

Aparte de los síntomas obstructivos e irritativos (TABLA 1), la HPB también influye negativamente en las funciones sexuales <sup>(5)</sup>. Los estudios epidemiológicos muestran que, junto con el proceso de envejecimiento en general, los síntomas urinarios asociados a la HPB son un factor clave en el desarrollo de la disfunción eréctil y los trastornos de la eyaculación <sup>(6, 7)</sup>, representando un factor de riesgo mayor que la diabetes, la hipertensión, las enfermedades car-

diacas, o las hiperlipidemias <sup>(7)</sup>. En general parece existir una asociación clara y clínicamente significativa entre los síntomas urinarios asociados del tracto urinario inferior y varios tipos de disfunciones sexuales en hombres de edad avanzada en todo el mundo. A partir de datos epidemiológicos, Rosen *et al.* <sup>(8)</sup> llegaron a la conclusión de que, en comparación con los pacientes asintomáticos, los pacientes con HPB tenían un riesgo 3,7 veces mayor de desarrollar disfunción eréctil durante los dos años posteriores a la aparición de los síntomas de la HPB. Además, la severidad de los STUI se correlacionó con la aparición más frecuente y más grave de disfunción eréctil y eyaculatoria <sup>(8)</sup>.

Los principales tratamientos médicos para los síntomas de la HPB incluyen bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos como la tamsulosina, doxazosina y alfuzosina <sup>(9)</sup>, que proporcionan un rápido alivio de los STUI <sup>(10)</sup> o los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa como finasterida o dutasterida, que proporcionan un alivio de los síntomas tras 6-9 meses y son más útiles en pacientes con próstatas de gran tamaño <sup>(11)</sup>. Ambas opciones de tratamiento presentan efectos beneficiosos sobre los síntomas de la HPB, sin embargo tienen un impacto negativo significativo en la función sexual. La principal disfunción sexual reportada en la terapia con bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos es la eyaculación retrógrada o anormal, lo que ocurre en el 4-18% de los pacientes tratados con tamsulosina, incrementándose hasta el 30% en

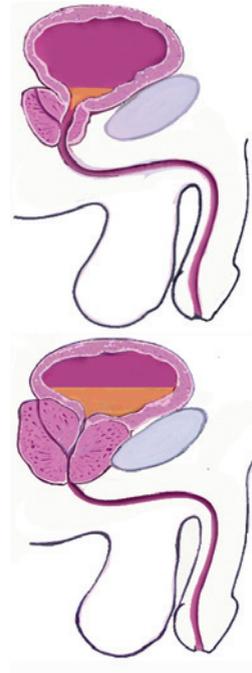


FIGURA 2. Flujo urinario en el aparato genitourinario masculino normal (arriba) y con hiperplasia benigna de próstata (abajo). Imagen original: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:BPH.png>, modificada por: Josep Vanaclocha.

**Obstructivos o de vaciado**

- Vaciado incompleto
- Micción intermitente
- Menor calibre y fuerza del chorro de orina
- Disuria

**Irritativos o de llenado**

- Urgencia miccional
- Polaquiuria
- Nicturia
- Pesadez y dolor suprapúbico

TABLA 1. Síntomas del tracto urinario inferior asociados a la HPB. Las manifestaciones de vaciado se deben a la obstrucción mecánica ejercida sobre el cuello vesical por el agrandamiento de la próstata; las irritativas están relacionadas con la inestabilidad del músculo detrusor y la disfunción vesical.

su uso a largo plazo <sup>(12)</sup>. Los estudios sobre los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa reportan disfunciones sexuales con una frecuencia del 2,1% al 38%, siendo la más importante la disfunción eréctil, seguido de la disminución de la libido y trastornos de la eyaculación <sup>(13)</sup>. Las disfunciones sexuales son las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en caso de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, descritas en proporciones similares para finasterida y dutasterida <sup>(14)</sup>. Los preparados a base de fruto de sabal, *Serenoa repens* (W. Bartram) Small (sinónimo *Sabal serrulata* (Michx.) Schult.f.) (FIGURA 1) han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de los síntomas leves a moderados de la HPB. La planta, originaria de Florida (EUA), fue utilizada por primera vez por los colonos blancos en los Estados Unidos para el tratamiento de los STUI, y curiosamente también como tratamiento para la disfunción eréctil, para mejorar la atrofia testicular y la producción de esperma, así como estimulante sexual <sup>(15)</sup>. Se han realizado más de 30

estudios clínicos controlados para investigar el tratamiento de la HPB con preparados de sabal, que por lo general consisten en un extracto lipofílico de los frutos, en dosis de 320 mg diarios<sup>(16)</sup>. En comparación con el placebo, los estudios demuestran una buena eficacia a largo plazo de estos preparados para tratar los síntomas de la HPB. En general los resultados son similares a los obtenidos con finasterida<sup>(17)</sup> y tamsulosina<sup>(18)</sup>, pero el fruto de sabal tiene un perfil de seguridad mucho mejor que el de estas sustancias, en particular en lo que respecta a las disfunciones sexuales<sup>(19)</sup>. Se han reportado como modos de acción, *in vitro* e *in vivo*, la inhibición de las dos isoformas de la 5 $\alpha$ -reductasa<sup>(20, 21)</sup>, actividades antiinflamatorias<sup>(22, 23)</sup>, así como la inhibición de los receptores autónomos del tracto urinario inferior<sup>(24)</sup>. Sería deseable disponer de un tratamiento que mejore los síntomas de la HPB sin afectar negativamente las funciones sexuales y, si es posible, que incluso tenga un impacto positivo sobre ellas<sup>(25)</sup>. Con este objetivo, se llevó a cabo un estudio clínico piloto para investigar si un extracto estandarizado de fruto de sabal incidía en las disfunciones sexuales en pacientes con HPB leve a moderada.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

El estudio se llevó a cabo entre junio de 2009 y octubre de 2010 en dos consultas urológicas y cuatro de medicina general de Suiza, en pacientes con síntomas al menos moderados de HPB y disfunciones sexuales, tales como disfunción eréctil o falta de deseo sexual. El estudio fue aprobado por los correspondientes comités éticos cantonales y se llevó a cabo de conformidad con las normas de buenas prácticas clínicas y las obligaciones éticas de la Declaración de Helsinki. La autoridad reguladora suiza, Swissmedic, notificó el estudio que está inscrito en el registro internacional de estudios clínicos ClinicalTrials.gov, con número identificador NCT01021267. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la TABLA 2.

A los participantes se les prohibió la toma regular (más de 1 unidad cada 2 semanas) de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) y su ingesta en los 4 días anteriores al inicio del estudio. Si no se habían tomado de manera continua durante 3 meses como tratamiento estable, tampoco fueron permitidos los medicamentos concomitantes siguientes: inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, alfa antagonistas, AINEs (de síntesis o fitoterápicos), paracetamol, y agentes antidepresivos de síntesis.

### Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo masculino entre 18-80 años de edad con una puntuación en la escala IPSS > 7
- Presencia de síntomas de HPB durante al menos dos meses
- Disfunción sexual (disfunción eréctil y/o disminución de la libido) durante al menos dos meses
- Deseo sexual: puntuación < 5 en el inventario breve de la función sexual (bSFI)
- Deseo y posibilidad de actividad sexual (masturbación, pareja sexual), sin trastornos orgánicos que impidan la práctica sexual (impedimento físico o vascular, etc.)
- Disposición a contestar con sinceridad las preguntas sobre sexualidad
- Consentimiento informado por escrito del paciente

### Criterios de exclusión

- Falta de libido debido a una enfermedad psiquiátrica o a un estado de ánimo depresivo
- Falta de libido en los dos últimos meses, según evaluación del investigador
- Pacientes con trastornos vasculares graves (microangiopatía) o diabetes mellitus severa
- Pacientes con hipertensión estable en tratamiento con un medicamento antihipertensivo durante menos de dos meses
- Neuropatías conocidas
- Predisposición poco favorable del paciente
- Participación en algún ensayo clínico en los últimos 2 meses previos al estudio
- Consumo de alcohol o abuso de drogas
- Cirugía programada durante el período de observación

TABLA 2. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio. IPSS: Puntuación en la escala internacional de los síntomas prostáticos. bSFI: inventario breve de la función sexual.

### Medicación ensayada y desarrollo del estudio

Se realizó un estudio clínico abierto con una duración total de nueve semanas por paciente, que consistió en una semana previa (período de rodaje) para observar si los síntomas de la HPB y disfunciones sexuales se mantenían estables y posteriormente un período de tratamiento de 8 semanas. En cada visita se registraron los parámetros de eficacia. El medicamento de prueba consistió en 320 mg/día (una cápsula) de un extracto lipofílico de fruto de sa-

bal, con una relación droga: extracto de 9-12:1, (disolvente: etanol 96% V/V), fabricado por A. Vogel Bioforce AG, Roggwil, Suiza (Prostasan®, lote 025070 NR). El fruto de sabal utilizado procedía de cultivo orgánico certificado propio de A. Vogel Bioforce en Florida, EEUU) y cumplía con las disposiciones de la Farmacopea Europea. Una cápsula de este lote contenía 275 mg de ácidos grasos, que comprenderían 29,5% de ácido láurico, 39,2% de ácido oleico y linoleico, 13,5% de ácido mirístico y 10% de ácido palmítico.

En la segunda visita, cada paciente recibió un frasco con 90 cápsulas y el cumplimiento del protocolo se comprobó contando los comprimidos restantes en la última visita del estudio.

Los cambios en los síntomas de la HPB se evaluaron utilizando el IPSS, las disfunciones sexuales con el bSFI y con el componente sobre la vida sexual del cuestionario de calidad de vida para la HPB (Urolife BPH QoL-9 sex).

El formulario IPSS evalúa los síntomas del tracto urinario bajo. La puntuación se calcula mediante la respuesta del paciente a preguntas referidas a su propia experiencia; cuanto más alta es la puntuación, más severa es la afectación. Como el cálculo se basa en las respuestas del paciente, es un buen método de estimación del efecto de los síntomas urinarios en la calidad de vida de la persona.

El bSFI es un cuestionario en el que el paciente auto-evalúa su sexualidad tanto en la dimensión fisiológica de la excitación y del orgasmo, como la psicológica del deseo y la satisfacción sexual, con dos preguntas sobre el deseo sexual, tres sobre erecciones, dos sobre eyaculación, cuatro sobre la evaluación de problemas y una pregunta sobre la satisfacción general. Cada pregunta se evalúa en una escala de 0 (mayor gravedad del problema) a 4 (ausencia de problema) <sup>(26)</sup>. El Urolife BPH QoL-9 es un cuestionario validado de 9 preguntas, tres de las cuales hacen referencia a la percepción de los pacientes sobre su vida sexual: deseo, erección y satisfacción sexual; cada pregunta se evalúa en una escala visual analógica de 100 mm, que va desde 0 (sin satisfacción) a 100 (máxima satisfacción) <sup>(27)</sup>. Se utilizaron los dos cuestionarios para poder apreciar mejor los cambios en las disfunciones sexuales. Dado que no existía una versión validada en alemán de los cuestionarios, se tradujo por primera vez al alemán por dos traductores independientes. A partir de estas dos versiones traducidas, se hizo una versión compilada en alemán, que luego fue re-traducida al inglés por otros dos traductores, para ser comparada con la versión original. La versión alemana fue

corregida y luego utilizada por un médico de habla alemana en su práctica diaria. Basándose en sus experiencias, se hicieron nuevas correcciones y así se completaron las versiones finales alemanas. Al final del tratamiento, la evaluación global de la eficacia por el paciente y el investigador se realizó en una escala de 4 puntos (muy buena, buena, regular o mala).

Los parámetros de seguridad incluían la aparición de reacciones adversas y la evaluación global de la seguridad por parte de los pacientes y los investigadores, al final del tratamiento, calificándola como muy buena, buena, regular o mala.

Además, se hicieron preguntas acerca de las rutinas diarias de los pacientes. A los pacientes se les preguntó si estarían dispuestos a seguir tomando el medicamento, lo importante que era para ellos utilizar un tratamiento a base de plantas, y si preferían un medicamento fitoterápico en lugar de la medicación de síntesis. A los investigadores se les preguntó si utilizarían de nuevo el medicamento del estudio y si contestaban afirmativamente se les pedía exponer sus razones para ello.

### Análisis estadístico

Como se trataba de un estudio clínico abierto, se utilizó estadística descriptiva utilizando los programas Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EE.UU.) y SAS, versión 9.2 (SAS Institute, Enhanced Logging Facilities, Cary, NC, USA.). Las comparaciones de los cambios dentro del grupo de determinaciones del IPSS, bSFI y Urolife BPH QoL 9 sex entre la visita 1 y la visita 2 y entre la visita 2 y la visita 3 se llevó a cabo utilizando el test Wilcoxon para las diferencias pareadas.

Las correlaciones entre los cambios del IPSS y el bSFI, del IPSS y el Urolife BPH QoL 9 sex y del bSFI Urolife BPH QoL 9 sex, fueron analizadas por el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

## Resultados

### Pacientes

Se reclutaron un total de 82 pacientes, conformando la población por intención de tratar. Trece pacientes tuvieron al menos una desviación importante y fueron excluidos de la población por protocolo, que fue utilizada para el análisis final.

La población por protocolo, o de casos válidos, incluye únicamente a los pacientes que han completado el estudio, de los que se dispone de todos los datos previstos y en

los que no se han observado irregularidades o violaciones del protocolo.

La población por intención de tratar respeta la asignación aleatoria y se atribuyen al tratamiento todos los acontecimientos ocurridos después de la aleatorización, independientemente de cuando hayan ocurrido o de cual haya sido el tratamiento seguido. Proporciona una estimación del efecto de cada uno de los tratamientos más cercana a lo que presumiblemente ocurriría en la práctica clínica, donde también existen errores de diagnóstico o incumplimiento terapéutico. Sin embargo, la población por protocolo se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso. Si con ambos tipos de población se llega a las mismas conclusiones, se puede considerar que los resultados del ensayo son más fiables.<sup>(26)</sup>

Las desviaciones incluyeron un paciente con IPSS < 7 en el momento de la inclusión, uno con el componente sexual del bSFI > 5 en el momento de la inclusión, cuatro pacientes con medicación concomitante no permitida y siete pacientes que no regresaron a la consulta después de la primera visita. Las razones para la interrupción del tratamiento incluyen la muerte de la esposa de uno de los pacientes, dos reacciones adversas (náusea que se evaluó como relacionada con la medicación del estudio y un ataque isquémico transitorio, no relacionado con la medica-

ción) y cuatro casos de pacientes que no se presentaron a las visitas de seguimiento. Los pacientes tenían una media de  $57,3 \pm 11,1$  años de edad (TABLA 3).

Un centro reclutó a la mayoría de los pacientes ( $n = 54$ ), y los otros cinco centros a los 15 pacientes restantes. Las características basales de los pacientes de este centro no difirieron significativamente de las de los otros centros. El cumplimiento del período de tratamiento se valoró como bueno cuando la toma de la medicación fue de un 80-120%; el 78,6% de los pacientes cumplieron con este criterio, sólo el 7,1% de los pacientes tomó menos del 80% de la medicación.

### Eficacia

No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre la población por intención de tratar y la población por protocolo, por lo tanto, se mostrarán los resultados de la población por protocolo. Tampoco hubo cambios estadísticos en los parámetros de eficacia durante el período de tiempo sin tratamiento (entre la primera y segunda visita), pudiéndose observar que los síntomas se mantuvieron estables y no se alteraron en un corto período de tiempo, por lo que se presentarán sólo los resultados de la segunda visita (inicio del tratamiento) y la tercera visita (final de tratamiento).

Número de pacientes	69
Edad (media $\pm$ DS)	$57,3 \pm 11,1$ años
Edad (mediana )	60,0 años
Peso corporal (media $\pm$ DS)	$80,3 \pm 13,0$ kg
Presión arterial sistólica (media $\pm$ DS)	$132,5 \pm 14,8$ mm Hg
Presión arterial diastólica (media $\pm$ DS)	$84,3 \pm 8,3$ mm Hg
Frecuencia cardíaca (media $\pm$ DS)	$71,4 \pm 11,2$ lpm
<b>Distribución por edad (N):</b>	
31-40 años	5 (7,2%)
41-50 años	16 (23,2%)
51-60 años	19 (27,5%)
61-70 años	22 (31,9%)
71-80 años	7 (10,1%)

TABLA 3. Características demográficas básicas de la población por protocolo ( $n = 69$ ). DS: desviación estándar, lpm: latidos por minuto.

**- Escala internacional de los síntomas prostáticos (IPSS)**

La puntuación en la IPSS se redujo en un 51%, pasando de  $14,4 \pm 4,7$  a  $6,9 \pm 5,2$ , después de 8 semanas de tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Una puntuación de los síntomas de HPB de 0 a 7 se define como leve, de 8 a 19, moderada y de 20 a 35 como grave. Al inicio del tratamiento, el 18,8% de los pacientes tenían síntomas graves y 78,3% tenían síntomas moderados, en la visita final, esto cambió a síntomas leves en un 63,8% de los pacientes, 31,9% síntomas moderados y sólo un 4,3% con síntomas severos (FIGURA 3). En cuanto a los elementos individuales que contribuyen a la puntuación, todos mejoraron significativamente en la misma medida. El promedio de puntuación de la nicturia pasó de  $1,7 \pm 1,1$  a  $1,0 \pm 0,8$ , la puntuación de la obstrucción de  $8,1 \pm 3,9$  a  $3,7 \pm 3,7$ , y la puntuación de la sintomatología irritativa de  $6,3 \pm 2,6$  a  $3,2 \pm 2,3$ .

**- Inventario breve de la función sexual (bSFI)**

La puntuación total del bSFI mejoró de  $22,4 \pm 7,2$  a  $31,4 \pm 9,2$  ( $p < 0,0001$ ) (FIGURA 4). Las puntuaciones de los componentes individuales: deseo sexual, función eréctil, función eyaculatoria, evaluación de problemas y la satisfacción sexual, mejoraron de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) (TABLA 4 y FIGURA 6). Las mayores mejorías relativas en las preguntas individuales se observaron en el ámbito de la evaluación de problemas, donde conseguir y mantener una erección mejoró en un 64%, tener problemas con la falta de deseo sexual y eyaculación mejoró cada uno de ellos en un 54%. Sentir deseo sexual en los últimos 30 días mejoró en un 47%, y tener una erección lo suficientemente firme como para tener relaciones sexuales mejoró en un 42%, lo que, en valores absolutos, es un cambio desde "con bastante frecuencia" a "normalmente".

Hubo un efecto dependiente del centro donde se llevo a cabo el reclutamiento, mientras que los valores medios del centro, con la mayoría de los pacientes, mostraron una mejora significativa, los otros 15 pacientes, agrupados y reclutados en los otros centros, mostraron solamente una tendencia ( $p = 0,12$ ). De estos quince pacientes, ocho observaron una mejoría, cuatro no observaron cambios y tres un empeoramiento de su estado, mientras que la gran mayoría de los pacientes del centro mayoritario, experimentaron al menos una cierta mejoría de sus disfunciones sexuales.

**- Componente de la vida sexual del cuestionario de calidad de vida para la HPB (Urolife BPH QoL-9 sex)**

Se produjo una mejoría en la puntuación del componente de la vida sexual del cuestionario Urolife BPH QoL-9 de  $137,3 \pm 47,9$  a  $195,0 \pm 56,3$  ( $p < 0,0001$ ) (FIGURA 5).

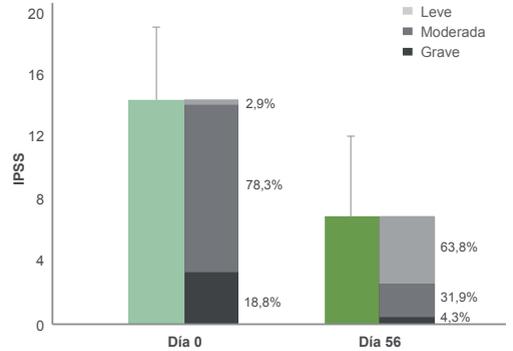


FIGURA 3. Cambio de la puntuación en la escala IPSS y variación de la intensidad de los síntomas entre el inicio y el final del tratamiento (población por protocolo, n = 69,  $p < 0,0001$ ).

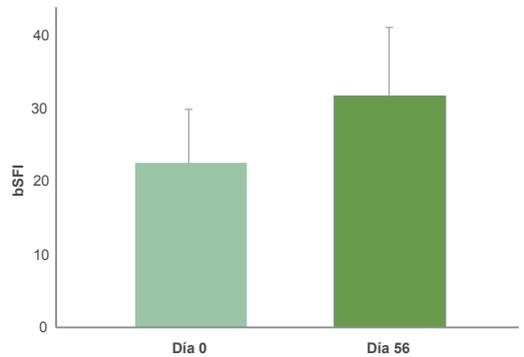


FIGURA 4. Mejora en el inventario bSFI al inicio y al final del tratamiento (población por protocolo, n = 69,  $p < 0,0001$ ).

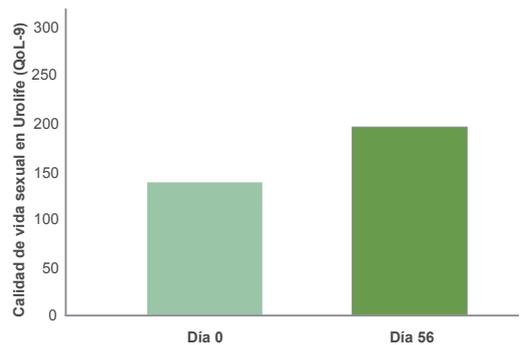


FIGURA 5. Mejora de la percepción del componente de la calidad de vida sexual (Urolife QoL-9) entre el inicio y el final de la terapia (población por protocolo, n = 69,  $p < 0,0001$ ).

Contrariamente al bSFI, las mejoras en la calidad de vida sexual fueron significativas en todos los centros. Los tres componentes individuales de este cuestionario mejoraron también significativamente como se detalla en la TABLA 4.

#### - Evaluaciones realizadas por los investigadores y los pacientes

La mayoría de los pacientes calificaron la eficacia como muy buena (22%) o buena (54%) y sólo el 15% vio un pequeño efecto. Los investigadores evaluaron la eficacia más favorablemente, reportando ser muy buena en un 38% de los casos, buena 44% y sólo el 7% de los pacientes permaneció sin cambios. Cuando se les preguntó cual de los parámetros de la medicación del estudio tuvo el mejor efecto, el 8% de los pacientes indicó la función eréctil, la libido el 26% y el 66% la función eréctil y la libido conjuntamente.

Del total de 82 pacientes, 62 pacientes tomarían las cápsulas de nuevo (faltan los datos de seis pacientes) y, en el 91% de los casos, los investigadores utilizarían la medicación de nuevo. Para el 61% de los pacientes era muy importante que la medicación fuera de origen vegetal y el 97% de ellos, en caso de la misma eficacia y seguridad, preferirían los medicamentos fitoterápicos a los de síntesis. Los investigadores afirmaron que la razón más importante para aplicar esta medicación a base de extracto de fruto de sabal fue la buena seguridad observada en el 95%

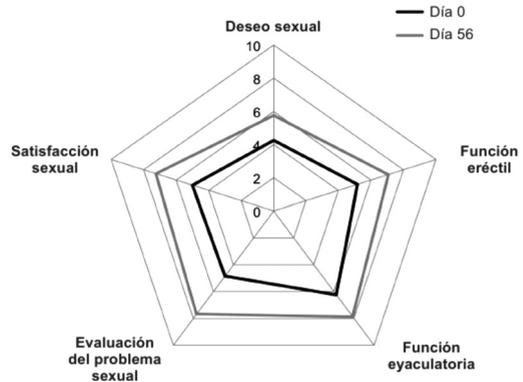


FIGURA 6. Puntuaciones de cada componente del inventario breve de la función sexual (bSFI) al inicio y al final del tratamiento, normalizado a una escala de 0-10 (0 = peor, 10 = mejor) (n = 69).

de los casos, seguida de la eficacia observada en el 93% de los pacientes.

#### - El análisis de correlación

Se realizaron análisis de correlación para evaluar si los cambios en el IPSS, bSFI y el componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9 estaban asociados. Hubo una correlación negativa entre los cambios en el IPSS y el bSFI ( $\rho$  de Pearson = -0,366;  $p = 0,002$ ) y una correlación negativa

Puntuación de cada componente (mínimo-máximo)	Inicio	Final	Valor $p^*$
<b>bSFI</b>			
Deseo sexual (0-8)	3,4 ± 1,1	4,6 ± 1,4	< 0,0001
Función eréctil (0-12)	6,2 ± 3,0	8,5 ± 3,5	< 0,0001
Función eyaculatoria (0-8)	5,0 ± 2,0	6,3 ± 2,4	< 0,0001
Evaluación de problemas sexuales (0-16)	5,8 ± 2,4	9,2 ± 3,0	< 0,0001
Satisfacción sexual (0-4)	2,0 ± 0,8	2,9 ± 0,9	< 0,0001
<b>Urolife BPH QoL-9 sex</b>			
Deseo sexual (0-100)	48,7 ± 20,6	66,1 ± 20,0	< 0,0001
Erecciones (0-100)	45,0 ± 21,0	65,2 ± 24,2	< 0,0001
Satisfacción sexual (0-100)	43,6 ± 19,7	63,7 ± 22,4	< 0,0001

TABLA 4. Puntuaciones al inicio (día 0) y final del tratamiento (día 56) de cada componente del bSFI y del Urolife QoL-9 sex. HPB: Hiperplasia Benigna de Prostata. bSFI: Inventario breve de la función sexual. \* Test de Wilcoxon.

entre los cambios en el IPSS y el componente de la vida sexual del Urolife HPB QoL-9 ( $\rho$  de Pearson = -0,365,  $p = 0,002$ ), lo que indica que una menor incidencia de problemas urinarios se asocia con una mejor evaluación de la función sexual. Además, hubo una alta correlación positiva entre el bSFI y el componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9, lo que pone en evidencia que ambos cuestionarios fueron válidos para la evaluación de las disfunciones sexuales y, por consiguiente evidenciaron los cambios en el mismo grado ( $\rho$  de Pearson = 0,607,  $p < 0,0001$ ).

El análisis de los subgrupos confirmó estos hallazgos, mostrando que los pacientes con mayor afectación en el momento de la inclusión (IPSS = 20-35) mostraron mejorías superiores en los valores bSFI ( $p = 0,029$ ) y en el componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9 ( $p = 0,032$ ) que los pacientes con menor sintomatología (IPSS = 8-19). La comparación de los pacientes más jóvenes (menores de 50 años) con los pacientes de mayor edad (51-80 años) no mostró una diferencia significativa respecto a los cambios del IPSS, bSFI y el componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9, ni tampoco tuvo influencia la administración de medicación concomitante.

### Seguridad

Cinco pacientes reportaron seis reacciones adversas incluyendo náuseas, eructos y regurgitación ácida, todos fueron de naturaleza leve y se consideraron relacionadas con la medicación del estudio y dos casos de un ataque isquémico transitorio en el mismo paciente y un prurito leve, que no fueron relacionados con la medicación del estudio. De un total de 82 pacientes, los datos de seis pacientes estuvieron ausentes en la evaluación de la seguridad, del resto de los pacientes, el 89,5%, calificó la tolerabilidad como muy buena y un 6,6% como buena. Del mismo modo, los investigadores consideraron la tolerabilidad en el 90,8% de los casos como muy buena y el 5,3% como buena.

### Discusión

Este estudio piloto se diseñó para averiguar si un preparado de fruto de sabal tenía efecto sobre los síntomas del tracto urinario inferior y las disfunciones sexuales en pacientes con HPB.

En primer lugar, se evaluó la mejoría de los síntomas urinarios de la HPB mediante el cuestionario IPSS, considerado el instrumento estándar para medir la severidad de los síntomas<sup>(29)</sup>. Se observó una reducción superior al 50%, lo que indica una buena respuesta al tratamiento, con un rango de

eficacia similar al observado en otros estudios con sabal en comparación con placebo. Un análisis de siete estudios clínicos con un extracto lipofílico de sabal describe la observación de un total de 2.555 pacientes con una duración media de tratamiento de 300 días y un valor medio inicial del IPSS de 14,72. Al final del tratamiento, el IPSS se redujo en promedio un 31,2%<sup>(30)</sup>. En otros dos estudios clínicos se utilizó un extracto lipofílico de fruto de sabal (320 mg/diario) y, después de 6 meses, el IPSS se redujo en un 26,3%<sup>(31)</sup> y el 37%<sup>(32)</sup>, con reducciones en el grupo placebo del 13,9% y 13,6% respectivamente.

En segundo lugar en el presente estudio se evaluó si el tratamiento tenía una influencia positiva en las disfunciones sexuales concomitantes. En cuatro estudios clínicos previos sobre el tratamiento de la HPB con preparados de fruto de sabal también se habían evaluado las disfunciones sexuales como parámetro secundario, con resultados mixtos. Sin embargo, en estos ensayos, los pacientes tenían principalmente síntomas de HPB, sin presentar necesariamente disfunciones sexuales asociadas, por lo que se puede considerar que los datos obtenidos en estos ensayos no son suficientes para demostrar de manera concluyente si el sabal tuvo una influencia positiva en las disfunciones sexuales asociadas a la HPB. Willetts *et al.*<sup>(33)</sup>, utilizando el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), observaron una tendencia de mejoría, con un aumento de 51,5 a 55,1 después de 12 semanas de tratamiento con sabal, en comparación con una pequeña disminución de 49,4 a 48,7 con placebo. Sinescu *et al.*<sup>(34)</sup> informaron de una mejoría significativa del IIEF de 44,4 a 50,8 después de 24 meses de tratamiento. En el ensayo realizado por Gerber *et al.*<sup>(31)</sup>, los pacientes rellenaron un cuestionario no específico sobre la función sexual, los resultados no indicaron ningún cambio ni el grupo placebo ni en el grupo tratado con sabal. En un ensayo abierto, Bauer *et al.*<sup>(32)</sup> preguntaron a los pacientes si el tratamiento tuvo una influencia en su actividad sexual, las respuestas indicaron que la mayoría se mantuvo sin cambios, con dos pacientes que informaron de un incremento.

Para determinar si el sabal tenía una influencia positiva en la disfunción sexual, fue importante confirmar que en el momento de la inclusión todos los pacientes tuvieran disfunciones sexuales, lo que se confirmó con los valores iniciales del bSFI y del componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9. O'Leary *et al.*<sup>(35)</sup> habían observado una puntuación media total de 27,7 del bSFI en una población de 1.883 varones mayores de 50 años en Estados Unidos,

mientras que en el presente estudio, el mismo grupo de edad, tuvo un valor inicial menor de 20,1. En otro estudio, los pacientes con edades de  $36,9 \pm 12,0$  años tenían un bSFI total promedio de  $33,5 \pm 2,2$  <sup>(36)</sup> en comparación con el bSFI total inicial de  $26,3 \pm 6,6$  observado en los pacientes del presente estudio con una edad entre 21 y 50 años. En un gran estudio de 2.829 pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (STUI), con una edad media de 65,9 años, se evaluaron las puntuaciones del componente de la vida sexual del Urolife BPH QoL-9 y se observó un valor inicial total de  $8,8 \pm 0,1$  (escala 0-30) <sup>(37)</sup>, mientras que en el presente estudio se partió de una puntuación inicial de  $130,0 \pm 47,0$  (escala de 0 a 300) en el grupo de pacientes de 51 a 80 años.

El presente estudio mostró un efecto significativo del sabal sobre las disfunciones sexuales: el bSFI mejoró en un 40,2% y el componente de la vida sexual del Urolife QoL-9 en un 42,0%. En cuanto a los resultados parciales sobre los parámetros deseo sexual y función eréctil, también se observó mejoría, de un 35,3% y 37% respectivamente en el bSFI y un 35,7% y 44,9% en el componente de la vida sexual del Urolife QoL-9. La principal diferencia entre estas dos escalas es la mayor ponderación del resultado parcial de la evaluación de problemas del bSFI. Se ha demostrado que ambos cuestionarios son igualmente sensibles en la evaluación de las disfunciones sexuales, lo cual ha sido confirmado también por el análisis de correlación. Curiosamente, se observó que era casi imposible para los pacientes completar el cuestionario del bSFI sin la ayuda del médico, mientras que el componente respecto a la vida sexual del Urolife QoL-9 fue muy fácil para los pacientes, que lo pudieron hacer de manera autónoma. En resumen, este estudio ha demostrado por primera vez que un tratamiento con sabal en pacientes con HPB y disfunciones sexuales influye positivamente sobre ambas sintomatologías.

Los resultados de la eficacia de este estudio son de mayor importancia cuando se consideran otras opciones disponibles en el mercado para el tratamiento simultáneo de los STUI y las disfunciones sexuales. En la actualidad se debate si los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos o los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) pueden ser beneficiosos para tratar los síntomas de ambos trastornos. Los modelos experimentales han demostrado que los antagonistas  $\alpha 1$ -adrenérgicos pueden mejorar la disfunción eréctil, influyendo en el equilibrio entre la contracción y relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, la relajación de los cuales conduce a una erección <sup>(38)</sup>. Por otro lado, los

datos experimentales también indican que el óxido nítrico sintasa (NOS) y el óxido nítrico (NO) podrían desempeñar un papel importante en el tejido de la uretra, los cuerpos cavernosos, la próstata, los vasos deferentes y el cuello de la vejiga <sup>(39)</sup>. Concentraciones reducidas de NOS / NO en la próstata y la vejiga aumentan el tono del músculo liso y pueden aumentar la proliferación de las células de la próstata <sup>(40)</sup>, lo que indica que los inhibidores de la PDE-5 que aumentan la concentración de NO, pueden tener efecto positivo sobre los STUI. Estudios clínicos iniciales se han llevado a cabo con bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e inhibidores de las fosfodiesterasa-5 (PDE-5) <sup>(41)</sup>. Los datos clínicos con bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos han demostrado un buen efecto en el tratamiento de los síntomas de la HPB, pero con sólo una pequeña influencia positiva en las disfunciones sexuales. En un estudio clínico en pacientes con síntomas moderados a graves de HPB que tomaron 10 mg/día de alfuzosina durante 6 meses, el IPSS disminuyó de 18,93 a 9,59 puntos, y el Cuestionario de Salud Sexual en el Hombre (MSHQ), en la subescala de la eyaculación, mejoró de 23,09 a 21,54, lo que fue estadísticamente significativo, pero la relevancia clínica sigue siendo dudosa, con una mejoría de aproximadamente sólo el 7%. El número total de los pacientes con disfunción eréctil moderada a severa se redujo de 35% a 22% <sup>(42)</sup>. Estos resultados no fueron confirmados en otro estudio donde los pacientes con síntomas de HPB tomaron 10 mg/día de alfuzosina durante 12 semanas. Los resultados de este estudio demostraron que el IPSS disminuyó significativamente desde 17,92 hasta 12,07, pero la puntuación de la eyaculación del MSHQ empeoró significativamente desde 24,9 hasta 27,14, y la puntuación de la erección y la satisfacción no varió significativamente <sup>(43)</sup>. En un gran ensayo abierto con 839 pacientes que padecían de STUI causados por HPB y que tomaron 10 mg/día de alfuzosina durante 2 años, el IPSS inicial de 15,5 se redujo en 7 puntos, mientras que el valor total inicial del bSFI de 21,5 mejoró sólo ligeramente durante el período de tratamiento, por lo que los autores concluyeron que el tratamiento "al menos no tiene ningún efecto perjudicial sobre las disfunciones sexuales" <sup>(44)</sup>. Otro ensayo clínico abierto con 10 mg/día de alfuzosina mostró, además de una mejoría significativa del IPSS después de 1 año de tratamiento, una mejoría significativa también en la puntuación de las disfunciones sexuales del Cuestionario Danés de la Puntuación de los Síntomas de la Próstata <sup>(45)</sup>, mientras que un estudio comparativo de tamsulosina y solifenacina, solos o en combinación, en pacientes con STUI también mejoró el IPSS, pero no se observaron cam-

bios significativos en el IIEF <sup>(46)</sup>. Las reducciones del IPSS de unos 6 a 7 puntos que se observan en estos estudios con bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos fueron similares a las observadas en ensayos controlados con placebo <sup>(47-48)</sup>, pero no fueron superiores a las mejorías en el IPSS observadas en el estudio objeto de esta publicación, que está en consonancia con los ensayos de Debruyne *et al.* <sup>(18)</sup> y Zlotta *et al.* <sup>(49)</sup>, que mostraron reducciones similares del IPSS después del tratamiento con un preparado de fruto de sabal y con tamsulosina. La principal diferencia entre los resultados del estudio objeto de esta publicación y la de los estudios citados con los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, es que los pacientes tratados con extracto de fruto de sabal pueden experimentar una mejora en sus disfunciones sexuales, mientras que este efecto no se puede esperar con los medicamentos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos.

También sigue siendo dudoso que los inhibidores de la PDE-5 sean un buen tratamiento para los síntomas del tracto urinario inferior y las disfunciones sexuales. Los datos clínicos de los inhibidores de la PDE-5 han mostrado una buena mejoría en la disfunción eréctil, pero un efecto pequeño sobre los síntomas de la HPB. McVary *et al.* <sup>(50)</sup> observaron una mejoría significativa en el IPSS al cabo de 12 semanas de tratamiento con 100 mg de sildenafil, con un cambio del IPSS de -6,3 frente a -1,9 con el placebo, así como una mejoría significativa de la función eréctil del IIEF. A juicio de Roehrborn *et al.* <sup>(51)</sup>, la aplicación de diferentes dosis de tadalafil ha demostrado que una dosis mayor se correlaciona con una mejoría mayor del IPSS de +3,9 con 2,5 mg y +5,2 con 20 mg, y la dosis de 5 mg mostró la mejor relación beneficio/riesgo. Después del período de tratamiento de 12 semanas, se observó también una mejoría en la función eréctil en el IIEF. Vardenafilo (20 mg) tomado dos veces al día durante 8 semanas mejoró el IPSS en 5,9 puntos, en comparación con 3,6 puntos del placebo, se observaron cambios significativos también en la disfunción eréctil del IIEF y en el componente de la vida sexual del Urolife QoL-9, que mejoró en un 62,6% en comparación con un 17,2% del placebo <sup>(52)</sup>. A pesar que el IPSS mejoró en estos ensayos, curiosamente, no se reportaron cambios en la flujometría. En resumen, el presente estudio clínico muestra una mejoría en los STUI mayor que la observada en los estudios con inhibidores de la PDE-5, y con mejores efectos en la disfunción eréctil. Si consideramos el componente sobre la vida sexual del Urolife QoL-9, que evalúa un amplio espectro de disfunciones sexuales, y no solo la



FIGURA 7. Hoja de Sabal. Foto: S. Cañigueral.

disfunción eréctil, los resultados del presente estudio son al menos comparables con las de vardenafilo.

Una solución que ha sido discutida en la literatura para la reducción concomitante de los síntomas de la HPB y la disfunción eréctil es la combinación de un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico y un inhibidor de la PDE-5. Un pequeño estudio investigó la alfuzosina, el sildenafil o la combinación de ambos en los STUI y en la disfunción eréctil. Después de 12 semanas de tratamiento, los valores iniciales del IPSS, que eran entre 16,9 y 17,8, se redujeron significativamente en todos los grupos de tratamiento, con la mayor reducción (24,1%) en el grupo de la combinación. La puntuación de la función eréctil del IIEF fue significativamente mejorada mediante el sildenafil y la combinación sildenafil-alfuzosina, pero no en el grupo al que se le administró solo alfuzosina <sup>(53)</sup>. Otro ensayo de combinación de sildenafil o tamsulosina mostró resultados similares, con una mejoría del IPSS mayor con la combinación (-40,1%), seguida de

tamsulosina (-36,2%) y sildenafilo (-28,2%); el IIEF mejoró significativamente con el sildenafilo y la combinación, pero no con tamsulosina <sup>(54)</sup>. En otro ensayo, se añadieron 100 mg de udenafilo a una terapia estable con bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico en pacientes con HPB y disfunción eréctil durante 8 semanas. El IPSS se redujo en 2,8 puntos, y el IIEF-5 mejoró en más de 5 puntos, lo que indica que una combinación o un complemento en la terapia de udenafilo puede ser beneficiosa. <sup>(55)</sup> Comparando estos datos con los resultados del presente estudio, con una reducción del IPSS del 51% y con una mejoría de las disfunciones sexuales en un 40,1%, medidos con el bSFI, el tratamiento con extracto de fruto de sabal arrojó unos resultados de eficacia similares a la combinación de un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico y un inhibidor de la PDE-5.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son tratamientos costosos, por lo que se hace necesario realizar una evaluación costo-beneficio para una prescripción extensiva de inhibidores de la PDE-5. En los EUA, una sola dosis de 25 mg de sildenafilo cuesta unas ocho veces más que un agente bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico como doxazosina 1 mg <sup>(56)</sup> o 30 veces más que 0,4 mg de tamsulosina en Alemania <sup>(57)</sup>, mientras que el costo de una dosis diaria de Prostan® está en el rango inferior de un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico. Esta diferencia de precios, junto con su eficacia sólo moderada, hacen dudar si los inhibidores de la PDE-5 deben ser utilizados como tratamiento estándar para los síntomas de la HPB.

Al examinar la seguridad y la tolerabilidad, los datos del presente estudio están en concordancia con resultados anteriores, e indican que el extracto de fruto de sabal fue muy bien tolerado, en contraste con los tratamientos estándar para los STUI. Un problema importante para los pacientes que tomaban un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico y/o un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa es la ocurrencia de reacciones adversas en la esfera sexual, que son la causa por la cual muchos hombres interrumpen el tratamiento <sup>(58)</sup>. Los datos de los estudios muestran que del 2 al 16% de todos los pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa experimentan disfunción eréctil, disminución de la libido y disminución del volumen de la eyaculación (el doble de la frecuencia observada con placebo), mientras que los bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, en particular la tamsulosina, se han relacionado con trastornos de la eyaculación en alrededor del 10% de los pacientes <sup>(59)</sup>.

En la práctica diaria, la tasa de incidencia puede ser incluso mayor que en los estudios clínicos. En un amplio

estudio epidemiológico llevado a cabo con urólogos y médicos de medicina interna en Estados Unidos, se estima que 18-27% de los pacientes que toman un medicamento bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico sufren de trastornos de la eyaculación y el 16-22% de los hombres que toman un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa sufren de disfunción eréctil <sup>(60)</sup>. Sin embargo, en la última guía de la Asociación Americana de Urología para el tratamiento de los síntomas de HPB, también se aboga por utilizar una combinación de bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa <sup>(61)</sup>, un protocolo diseñado para lograr una mejor eficacia, pero sin examinar a fondo los efectos secundarios adicionales de estos dos medicamentos como se muestra en ensayos de la combinación <sup>(39)</sup>.

El presente ensayo tiene algunas limitaciones, ya que fue diseñado como un estudio piloto no controlado para dilucidar si se observaba algún efecto en un tratamiento a base de fruto de sabal. En consecuencia, el tamaño del efecto placebo sólo puede ser estimativo. Por otra parte, hubo un fuerte efecto "centro dependiente", ya que un centro reclutó sustancialmente más pacientes que los otros. El análisis de los subgrupos no revela diferencias significativas en las características de los pacientes entre los centros, sin embargo, estos análisis estaban limitados por el escaso número de pacientes en los otros cinco centros en su conjunto. Para confirmar los hallazgos del presente estudio, el siguiente paso sería hacer un estudio clínico controlado con placebo y con una distribución más equilibrada de los pacientes en los diversos centros.

## Conclusiones

Este es el primer estudio diseñado para demostrar que el tratamiento con extracto de fruto de sabal no sólo tiene una buena eficacia en la reducción de los síntomas de la HPB, sino también un efecto concomitante en las disfunciones sexuales. El tratamiento con extracto de fruto de sabal fue tan eficaz en la reducción de los síntomas de la HPB como un bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico o un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, pero, a diferencia de estos, el fruto de sabal se asoció con una mejoría de las disfunciones sexuales evaluadas mediante el bSFI y el componente de la vida sexual del Urolife QoL-9. En comparación con los inhibidores de la fosfodiesterasa, el tratamiento con fruto de sabal no tuvo la misma eficacia en la mejoría de la disfunción eréctil, pero fue igualmente eficaz en el tratamiento de las disfunciones sexuales en general, con una mayor reducción del IPSS. El coste diario del tratamiento

con el extracto de fruto de sabal es mucho menor que el de otros medicamentos, por ejemplo en Suiza, el costo sería de 0,75 francos suizos para el medicamento a base de fruto de sabal en comparación con 22,30 francos suizos para 100 mg de sildenafilo <sup>(62)</sup>.

En el presente estudio se observa la misma eficacia que con la utilización combinada de bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos e inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, pero el tratamiento con fruto de sabal presenta una tolerabilidad mucho mejor. Basándose en estos prometedores resultados, que se reflejan también en la buena aceptación de los pacientes y los investigadores, consideramos el extracto de fruto de sabal como el tratamiento de primera línea para pacientes con síntomas de HPB leve y moderada, ya que también puede mejorar las disfunciones sexuales concomitantes, teniendo una muy buena tolerabilidad y rentabilidad.

### Nota editorial

Este artículo es una traducción adaptada del artículo: Suter A, Saller R, Riedi E, Heinrich M. Improving BPH symptoms and sexual dysfunctions with a saw palmetto preparation? Results from a pilot trial. *Phytother Res* 2012, cuya versión corregida se ha publicado online el 26/9/2012 en Wiley Online Library, DOI: 10.1002/ptr.4696, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.4696/full>.

### Agradecimientos

Nos gustaría dar las gracias a los siguientes investigadores por su participación en este estudio: Daniel Borer (Moerigen), Eva Ditrych (Berna), Simón Feldhaus (Brunnen), Manfred Hoesle (Zurich), y Trinkler Félix (Zollikon).

### Conflicto de intereses

El estudio fue financiado por A. Vogel Bioforce AG, donde A. Suter trabaja en el departamento investigación médica.

### Referencias bibliográficas

1. Dixon JS GJ. Macro-anatomy of the prostate. En: Kirby RS MJ, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P (ed.) *Textbook of benign prostatic hyperplasia*. Oxon: Taylor & Francis: 2-10; 2005.
2. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; Suppl 2: 33-50.
3. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12 (Suppl 5): S122-128.
4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132 (3): 474-479.

5. Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Guide to drug therapy for lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic obstruction: implications for sexual dysfunction. *Drugs* 2008; 68 (2): 209-229.
6. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reifenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical „Aging Male“ symptoms? Results of the „Cologne Male Survey“. *Eur Urol* 2003; 44 (5): 588-594.
7. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44 (6): 637-649.
8. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005; 47 (6): 824-837.
9. Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: A systematic review. *Eur Urol* 2006; 50 (4): 675-683.
10. Kaplan SA. AUA Guidelines and their impact on the management of BPH: An update. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl 9): S46-52.
11. Dull P, Reagan RW Jr, Bahnsen RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2002; 66 (1): 77-84.
12. Carbone DJ Jr, Hodges S. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: sexual dysfunction and impact on quality of life. *Int J Impot Res* 2003; 15 (4): 299-306.
13. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med* 2008; 5 (12): 2917-2924.
14. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29 (1): 17-25.
15. Bennett BC HJ. Uses of saw palmetto (*Serenoa repens*, *Arecaaceae*) in Florida. *Economic Botany* 1998; 52: 381-393.
16. Ulbricht C, Basch E, Bent S, Boon H, Corrado M, Foppa I. Evidence-based systematic review of saw palmetto by the Natural Standard Research Collaboration. *J Soc Integr Oncol* 2006; 4 (4): 170-186.
17. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29 (4): 231-240; discussion 241-232.
18. Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMA study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45 (6): 773-779; discussion 779-780.
19. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* CD001423; 2002.

20. Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. Serenoa repens (Permixon) inhibits the 5 $\alpha$ -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer* 2005; 114 (2): 190-194.
21. Abe M, Ito Y, Oyunzul L, Oki-Fujino T, Yamada S. Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity of free Fatty acids contained in saw palmetto extract. *Biol Pharm Bull* 2009; 32 (4): 646-650.
22. Breu W, Hagenlocher M, Redl K, Tittel G, Stadler F, Wagner H. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (4): 547-551.
23. Iglesias-Gato D, Carsten T, Vesterlund M, Poussette A, Schoop R, Norstedt G. Androgen-independent Effects of Serenoa repens Extract (Prostasan) on Prostatic Epithelial Cell Proliferation and Inflammation. *Phytother Res* 2011; 26 (2); 259-264. DOI: 10.1002/ptr.3537.
24. Suzuki M, Oki T, Sugiyama T, Umegaki K, Uchida S, Yamada S. Muscarinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology* 2007; 69 (6): 1216-1220.
25. Skolarus TA, Wei JT. Measurement of benign prostatic hyperplasia treatment effects on male sexual function. *Int J Impot Res* 2009; 21 (5): 267-274.
26. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995; 46 (5): 697-706.
27. Lukacs B, Grange JC, Comet D. One-year follow-up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms treated with alfuzosin in general practice according to IPSS and a health-related quality-of-life questionnaire. BPM Group in General Practice. *Urology* 2000; 55 (4): 540-546.
28. Sádaba B, Fernández V, Honorato J. Metodología y tipos de ensayos clínicos con medicamentos. En: Zubiri F, Honorato J. *Curso de Farmacología clínica aplicada. El Médico Formación Acreditada online*; 2011. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema19-20-21/ec2.htm>.
29. Simpson RJ. Benign prostatic hyperplasia. *Br J Gen Pract* 1997; 47 (417): 235-240.
30. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93 (6): 751-756.
31. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001; 58 (6): 960-964; discussion 964-965.
32. Bauer HW, Casarosa C, Cosci M, Fratta M, Blessmann G. Saw palmetto fruit extract for treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschr Med* 1999; 141 (25): 62.
33. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2003; 92 (3): 267-270.
34. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I, et al. Long-term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2011; 86 (3): 284-289.
35. O'Leary MP, Rhodes T, Girman CJ, Jacobson DJ, Roberts RO, Lieber MM, et al. Distribution of the Brief Male Sexual Inventory in community men. *Int J Impot Res* 2003; 15 (3): 185-191.
36. Collins S, Upshaw J, Rutchik S, Ohannessian C, Ortenberg J, Albertsen P. Effects of circumcision on male sexual function: debunking a myth? *J Urol* 2002; 167 (5): 2111-2112.
37. Lukacs B, Comet D, Grange JC, Thibault P. Construction and validation of a short-form benign prostatic hypertrophy health-related quality-of-life questionnaire. BPH Group in General Practice. *Br J Urol* 1997; 80 (5): 722-730.
38. Hellstrom WJ, Kendirci M. Type 5 phosphodiesterase inhibitors: curing erectile dysfunction. *Eur Urol* 2006; 49 (6): 942-945.
39. Ehren I, Adolphsson J, Wiklund NP. Nitric oxide synthase activity in the human urogenital tract. *Urol Res* 1994; 22 (5): 287-290.
40. Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (9): 1005-1013.
41. Kaminetsky J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (12): 2497-2506.
42. Leungwattanakij S, Watanachote D, Noppakulsatit P, Petchpai-buol T, Choeypunt N, Tongbai T, et al. Sexuality and management of benign prostatic hyperplasia with alfuzosin: SAMBA Thailand. *J Sex Med* 2010; 7 (9): 3115-3126.
43. Kim MK, Cheon J, Lee KS, Chung MK, Lee JY, Lee SW, et al. An open, non-comparative, multicentre study on the impact of alfuzosin on sexual function using the Male Sexual Health Questionnaire in patients with benign prostate hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (3): 345-350.
44. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, et al. Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real-life' practice. *BJU Int* 2006; 97 (3): 513-519.
45. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95 (4): 603-608.
46. Seo DH, Kam SC, Hyun JS. Impact of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia treatment with tamsulosin and solifenacin combination therapy on erectile function. *Korean J Urol* 2011; 52 (1): 49-54.
47. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in

patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000; 37 (3): 306-313.

48. Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 95 (7): 1006-1012.

49. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol* 2005; 48 (2): 269-276.

50. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Jr., Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177 (3): 1071-1077.

51. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180 (4): 1228-1234.

52. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53 (6): 1236-1244.

53. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of Alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51 (6): 1717-1723.

54. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol* 2010; 28 (1): 17-22.

55. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res* 21 (2): 122-128.

56. Stafford RS, Radley DC. The potential of pill splitting to achieve cost savings. *Am J Manag Care* 2002; 8 (8): 706-712.

57. Schneider D, Richling F. Checkliste Arzneimittel. Georg Thieme Verlag: Stuttgart; 2008.

58. Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Rev Urol* 2004; 6 (3): 121-127.

59. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60 (4): 809-825.

60. Seftel A, Rosen R, Kuritzky L. Physician perceptions of sexual dysfunction related to benign prostatic hyperplasia (BPH) symptoms and sexual side effects related to BPH medications. *Int J Impot Res* 2007; 19 (4): 386-392.

61. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185 (5): 1793-1803.

62. Stebler T. Viagra (Sildenafil). <http://www.engelapo.ch/medis/viagra.htm>; 2009. Accessed at 12 November 2011.



©CITA Publicaciones y Documentación, S.L.  
Na Jordana, 11  
46240 Carlet (Valencia) · España  
Tel.: 96 299 32 39  
cita@fitoterapia.net  
www.fitoterapia.net



# ¿Necesidad de orinar con frecuencia?



## Una respuesta natural: Sabal serrulata

A partir de los 40 años, la pregunta que se hacen los hombres es ¿siento necesidad de orinar con frecuencia? La naturaleza siempre tiene una respuesta, también para la necesidad frecuente de orinar y cuando hay problemas de micción.

Sabalsan® A.Vogel a base de extracto de frutos de sabal de cultivo biológico certificado.