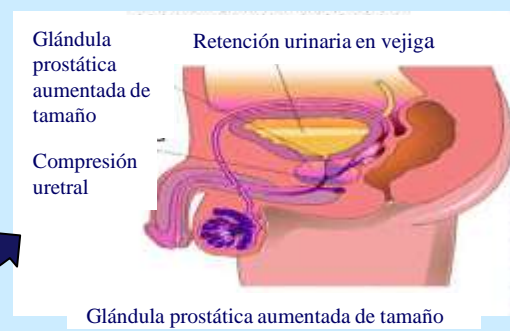
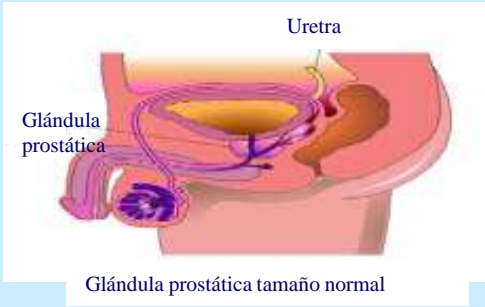


***PALMEX: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA EL MANEJO
DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO BAJO URINARIO
EN HOMBRES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA***

***Dr. Julio César Fernández Travieso
Investigador Titular
Jefe Unidad de Ensayos Clínicos
Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)***



***Hiperplasia Prostática Benigna (HPB):
Crecimiento incontrolado de la próstata
debido a cambios asociados al
envejecimiento***

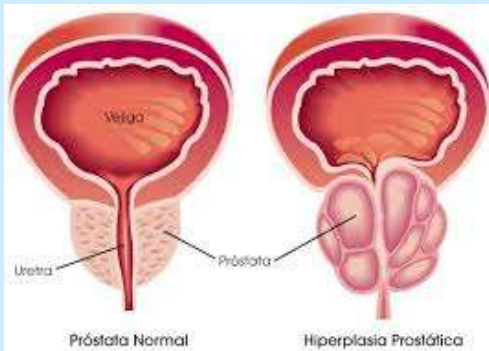


- ↓ ***Volumen y presión de la micción***
- ↑ ***Latencia y frecuencia de la micción***
- Irritación o incontinencia vesical***
- Retención urinaria***
- Urgencia***



***Síntomas del tracto bajo urinario
(STBU)***

***Se presenta a menudo en los hombres mayores de 50 años.
Después de los 60 años, más de la mitad de los hombres
tienen HPB y a los 80 años, alrededor de 8 de cada 10
hombres presentan este trastorno.***



PALMEX: ESTUDIOS EXPERIMENTALES PRE-CLÍNICOS

ESTUDIOS FARMACOLÓGICOS

Efectos sobre la hiperplasia prostática

- *Previene el desarrollo de la hiperplasia prostática inducida por testosterona.*
- *Inhibe "in vitro" la 5 α -reductasa prostática.*
- *Antagoniza "in vitro" e "in vivo" la respuesta mediada por los adrenoreceptores α_1 .*

Efectos anti-inflamatorios

- *Inhibe el edema inducido por granuloma de algodón en roedores.*
- *Inhibe actividad de las enzimas 5-lipooxigenasa (LOX) y ciclooxigenasa (COX).*

Efectos antioxidantes

- *Inhibe la peroxidación lipídica inducida "in vitro" e "in vivo" en diferentes tejidos, incluido el tejido prostático.*

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

- *Los estudios de toxicología experimental (toxicología general por dosis únicas y repetidas a corto y largo plazo, estudios de genotoxicidad, toxicología de la fertilidad y la reproducción, potencial cancerígeno) no han encontrado toxicidad asociada al tratamiento.*

PALMEX: ESTUDIOS CLÍNICOS

ENSAYO CLÍNICO – DOSIS MÁXIMA TOLERADA

(Dosis únicas y repetidas (320-960 mg/día) administradas a voluntarios sanos durante 21 días resultaron bien toleradas, sin afectar los indicadores de seguridad y sin producir los eventos adversos esperados para los antagonistas de los receptores α_1 adrenérgicos o los inhibidores de la 5 α -reductasa, lo cual sustenta un amplio margen de seguridad.

➤ *López E, et al. Rev CENIC Cien Biol 2008, 39(1):33-43*

ENSAYOS CLÍNICOS – EFECTOS ANTIOXIDANTES

(Dos estudios en hombres saludables y uno en pacientes con HPB)

Efectos antioxidantes (reducción significativa de los niveles de MDA, hidroperóxidos totales, grupos sulfidrilos e incremento de la capacidad antioxidante total del plasma y de la actividad de la enzima catalasa), resultando seguro y bien tolerado.

➤ *López E, et al. Asian J Andrology 2009; 11:385-392.*

➤ *Rodríguez I, et al. Lat Am J Pharm 2010; 29(7):1185-1192.*

➤ *Guzmán R, et al. IOSR Journal of Pharmacy 2013; 3 (7): 1-8.*

ESTUDIOS CLÍNICOS COMPARATIVOS DE LOS EFECTOS DEL PALMEX Y EL SAW PALMETTO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Duración de los estudios y # pacientes: 4 meses (61 pacientes) y 6 meses (100 pacientes)

Hombres ≥ 50 años con puntaje IPSS ≥ 7 y < 19 , tras su consentimiento firmado



C-1 Reclutamiento (Se indican complementarios y US transrectal)

Criterio de Inclusión: Agrandamiento prostático confirmado por tacto rectal

C-2 Inclusión: Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y no presentaban criterios de exclusión

*Palmex
(320 mg/d)*



*Aleatorización 1/1, por bloques,
doble ciegas, comparativo*



*Saw palmetto
(320 mg/d)*

Consultas de Seguimiento: IPSS, examen físico, adhesión al tratamiento, control de EA

Consulta Final: IPSS, ultrasonografía transrectal examen físico, adhesión al tratamiento, control de eventos adversos, complementarios, evaluación subjetiva de mejoría

Variable Primaria: Reducción significativa del puntaje IPSS

Variable Colateral: Evaluación subjetiva de mejoría

Variables Secundarias: \downarrow Tamaño de la próstata, volumen residual

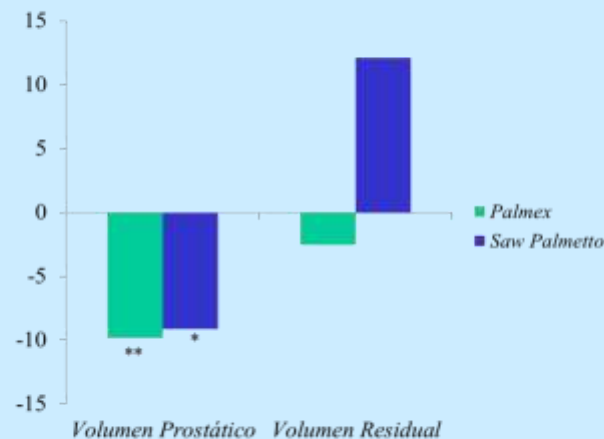
Análisis de la seguridad y la tolerabilidad

EFECTOS DEL PALMEX Y EL SAW PALMETTO EN PACIENTES CON HPB (ESTUDIO DE 4 MESES)

Características Basales

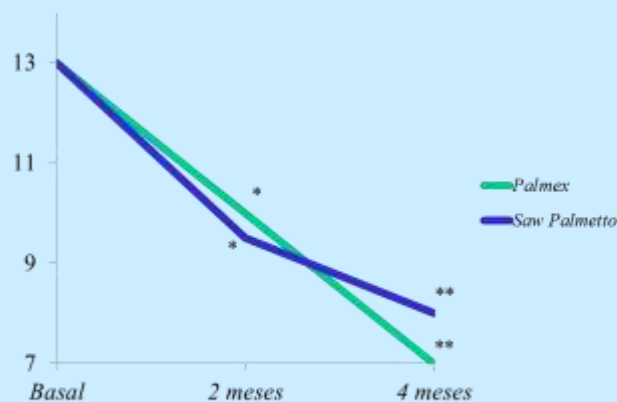
	Palmex (n = 31)		Saw Palmetto (n=30)	
Edad (años)	65 ± 6		63 ± 8	
Índice masa corporal (kg/m ²)	25.5 ± 3.8		25.2 ± 2.6	
Historia personal	n	%	n	%
Hipertensión arterial	16	51.6	15	50.0
Hábito de fumar	8	25.8	5	16.7
Dislipidemia	13	41.9	12	40.0
Diabetes mellitus	5	16.1	3	10.0
Historia familiar				
Cáncer de próstata	6	19.3	6	20.0
Medicaciones concomitantes (MC)				
Pacientes que consumieron MC	20	64.5	22	73.3
Diuréticos	9	29.0	6	20.0
IECA	4	12.9	8	26.7
β-bloqueadores	4	12.9	6	20.0
Antagonistas del calcio	5	16.1	3	10.0
Antiplaquetarios	4	12.9	3	10.0
Hipolipemiantes	3	9.7	3	10.0
Vasodilatadores	2	6.5	3	10.0
Antidiabéticos	1	3.2	3	10.0

Efectos sobre las variables secundarias



*p < 0.001, **p < 0.0001, Test de Wilcoxon para muestras pareadas

Efectos sobre el IPSS



*p < 0.05, **p < 0.0001, Test de Wilcoxon para muestras pareadas
Las comparaciones entre grupos fueron no significativas (Test de ANOVA)

Experiencias adversas ocurridas durante el estudio

EA	Palmex (n = 31)		Saw Palmetto (n = 30)	
	n	%	n	%
Ictus hemorrágico	0	0.0	1	3.3
Flatulencia	0	0.0	1	3.3
Prurito	0	0.0	1	3.3
Bronconeumonía	1	3.2	0	0.0
Total de EA	1	3.2	3	10.0
Total de pacientes con EA	1	3.2	2	6.7

No afectación de

Indicadores físicos

Indicadores sanguíneos

Tratamientos seguros y bien tolerados

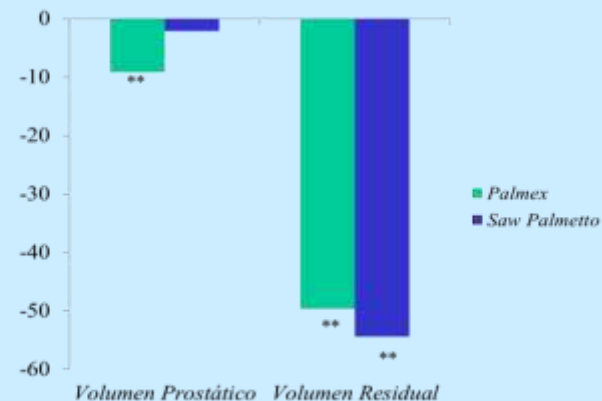
EA sin diferencias entre grupos

EFFECTOS DEL PALMEX Y EL SAW PALMETTO EN PACIENTES CON HPB (ESTUDIO DE 6 MESES)

Características Basales

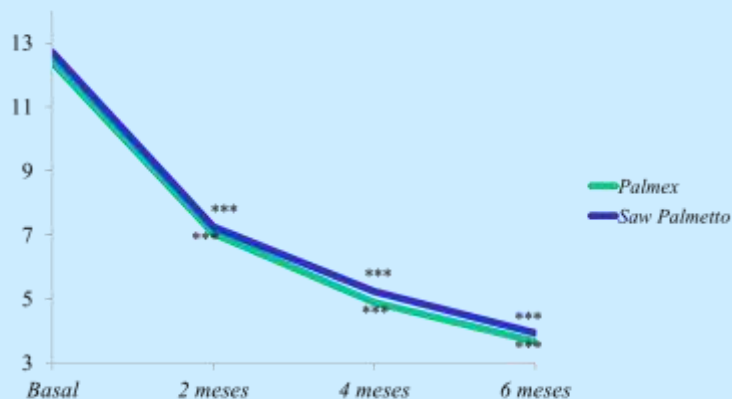
	Palmex (n = 50)		Saw Palmetto (n=50)	
Edad (años)	67 ± 7		67 ± 9	
Índice masa corporal (kg/m ²)	25.6 ± 3.5		26.2 ± 4.5	
Historia personal	n	%	n	%
Hipertensión arterial	30	60.0	27	54.0
Sobrepeso (kg/m ² ≥ 25, < 30)	27	54.0	28	56.0
Enfermedad coronaria	7	14.0	9	18.0
Hábito de fumar	9	18.0	6	12.0
Diabetes mellitus	8	16.0	6	12.0
Dislipidemia	5	10.0	5	10.0
Obesidad (kg/m ² ≥ 30)	5	10.0	5	10.0
Historia familiar				
Cáncer de próstata	5	10.0	7	14.0
Pacientes que consumieron MC	n	%	n	%
Diuréticos	16	32.0	18	36.0
IECA	19	38.0	15	30.0
Antiplaquetarios	9	18.0	8	16.0
Antidiabéticos	8	16.0	8	16.0
Antagonistas del calcio	7	14.0	5	10.0
β-bloqueadores	4	8.0	6	12.0

Efectos sobre las variables secundarias



**p < 0.001 T-test para muestras pareadas
Las comparaciones entre grupos fueron no significativas (Test de ANOVA)

Efectos sobre el IPSS



***p < 0.00001, T-test para muestras pareadas
Las comparaciones entre grupos fueron no significativas (Test de ANOVA)

Experiencias adversas ocurridas durante el estudio

	Palmex (n = 50)		Saw Palmetto (n = 50)	
EA	n	%	n	%
Dermatitis	0	0.0	1	2.0
Total de EA	0	0.0	1	2.0
Total de pacientes con EA	0	0.0	1	2.0

No afectación de

Indicadores físicos

Indicadores sanguíneos

Tratamientos seguros y bien tolerados

EA sin diferencias entre grupos

ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL PALMEX Y LA TERAZOSINA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Duración del estudio y total de pacientes incluidos: 6 meses (100 pacientes)

Hombres ≥ 50 años con puntaje IPSS ≥ 7 y < 19 , tras su consentimiento firmado



C-1 Reclutamiento (Se indican complementarios y US transrectal)

Criterio de Inclusión: Agrandamiento prostático confirmado por tacto rectal

C-2 Inclusión: Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y no presentaban criterios de exclusión

*Palmex
(320 mg/d)*



*Aleatorización 1/1, por bloques,
simple ciegas, comparativo*



*Terazosina
(5 mg/d)*

Consultas de Seguimiento: IPSS, examen físico, adhesión al tratamiento, control de EA

Consulta Final: IPSS, ultrasonografía transrectal examen físico, adhesión al tratamiento, control de eventos adversos, complementarios, evaluación subjetiva de mejoría

Variable Primaria: Reducción significativa del puntaje IPSS

Variable Colateral: Evaluación subjetiva de mejoría

Variables Secundarias: \downarrow Tamaño de la próstata, volumen residual

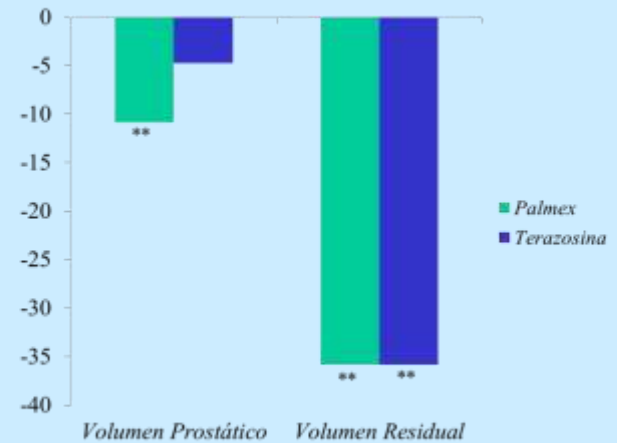
Análisis de la seguridad y la tolerabilidad

EFECTOS DEL PALMEX Y LA TERAZOSINA EN PACIENTES CON HPB (ESTUDIO DE 6 MESES)

Características Basales

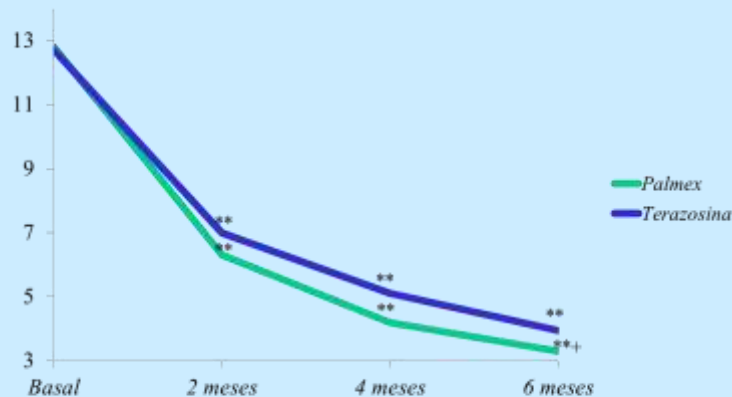
	Palmex (n = 50)		Terazosina (n=50)	
Edad (años)	66 ± 8		66 ± 8	
Índice masa corporal (kg/m ²)	26.7 ± 4.0		26.6 ± 3.7	
Historia personal	n	%	n	%
Hipertensión arterial	27	54.0	28	56.0
Sobrepeso (kg/m ² ≥ 25, < 30)	23	46.0	23	46.0
Obesidad (kg/m ² ≥ 30)	10	20.0	11	22.0
Hábito de fumar	6	12.0	8	16.0
Diabetes mellitus	5	10.0	6	12.0
Enfermedad coronaria	6	12.0	4	8.0
Dislipidemia	1	2.0	1	2.0
Historia familiar				
Cáncer de próstata	9	18.0	6	12.0
Pacientes que consumieron MC	n	%	n	%
IECA	16	32.0	18	36.0
Diuréticos	11	22.0	12	24.0
Antiplaquetarios	7	14.0	6	12.0
Antagonistas del calcio	6	12.0	5	10.0
Antidiabéticos	5	10.0	5	10.0
β-bloqueadores	8	16.0	2	4.0

Efectos sobre las variables secundarias



**p < 0.001 Comparación con el nivel basal (t-student para muestras pareadas)
Las comparaciones entre grupos fueron no significativas (t-student para muestras independientes)

Efectos sobre el IPSS



**p < 0.001 Comparación en el nivel basal (t-student para muestras pareadas)
+p < 0.05 Comparación entre grupos (t-student para muestras independientes)

Experiencias adversas reportadas durante el estudio

EA	Palmex (n = 50)		Terazosina (n = 50)	
	n	%	n	%
Hipotensión postural	0	0.0	7**	14.0
Taquicardia	0	0.0	1	2.0
Palpitaciones	0	0.0	1	2.0
Visión borrosa	0	0.0	2	4.0
Sudoración	0	0.0	1	2.0
Resequedad boca	0	0.0	1	2.0
Fatiga	0	0.0	1	2.0
Sepsis urinaria	1	2.0	0	0.0
Total de EA	1	2.0	14***	2.0
Total de pacientes con EA	1	2.0	7**	2.0

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 Comparación entre grupos (χ² test)

No afectación de

Indicadores físicos

Indicadores sanguíneos

Tratamientos seguros, aunque mejor tolerabilidad para el Palmex respecto a la Terazosina

EFFECTOS DEL PALMEX EN PACIENTES CON HPB (ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE 12 MESES)

Características Basales

Palmex (n = 100)		
Edad (años)	68 ± 9	
IPSS	13.9 ± 3.4	
Historia personal	n	%
Hipertensión arterial	65	65.0
Hábito de fumar	40	40.0
Dislipidemia	21	21.0
Diabetes mellitus	14	14.0
Enfermedad coronaria	13	13.0
Enfermedad cerebrovascular	2	2.0
Historia familiar		
Cáncer de próstata	13	13.0
Pacientes que consumieron MC	n	%
IECA	40	40.0
Diuréticos	19	19.0
Antiplaquetarios	16	16.0
Hipolipemiantes	15	15.0
Antidiabéticos	10	10.0
Antagonistas del calcio	8	8.0
Vasodilatadores	8	8.0

Experiencias adversas reportadas durante el estudio

Palmex (n = 100)		
EA	n	%
Flatulencia	1	1.0
Eructos	1	1.0
Total de EA	2	2.0
Total de pacientes con EA	2	2.0

Efectos sobre el IPSS

Tratamiento	Inicial	12 meses	% cambio
Palmex	13.9 ± 3.4	4.5 ± 2.4***	- 67.6

***p < 0.0001, T-test para muestras pareadas

Evaluación subjetiva de eficacia y tolerabilidad

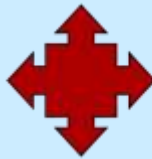
	Eficacia		Tolerabilidad	
	n	%	n	%
Muy buena	79	79.0	98	98.0
Buena	15	15.0	2	2.0
Regular	6	6.0	0	0.0
Mala	0	0.0	0	0.0

n número de pacientes

No afectación de

Indicadores físicos

Indicadores sanguíneos



Tratamiento seguro y bien tolerado a largo plazo

➤ Fernández J, et al. International Journal of Phytotherapy 2019, 9(3):1-7.

CONCLUSIONES PARCIALES

- *El Palmex ha mostrado una eficacia comparable con el Saw Palmetto, administrados a similar dosis (320 mg/d) y tiempo de tratamiento (4 y 6 meses), así como con la Terazosina (5 mg/d) durante 6 meses, en reducir los síntomas del tracto bajo urinario (STBU) evaluados mediante la reducción del puntaje IPSS, además de producir una reducción significativa del volumen prostático y del volumen residual post-micción.*
- *El Palmex ha resultado seguro y bien tolerado en estos estudios, similar al Saw palmetto y con una mejor tolerabilidad cuando se comparó con la Terazosina.*
- *El estudio de seguimiento (12 meses) confirmó la excelente tolerabilidad y eficacia del Palmex a largo plazo en la práctica clínica.*
- *Estos resultados confirman la eficacia del Palmex en el manejo de los STBU asociados a la HPB, así como su excelente seguridad y tolerabilidad.*
- *Futuros estudios comparativos y a largo plazo deben corroborar y confirmar la persistencia de la eficacia y la seguridad del Palmex en el tratamiento de la entidad HPB/STBU.*

PROPUESTA DE PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

*ESTUDIO COMPARATIVO A MEDIANO PLAZO
DE LOS EFECTOS DEL PALMEX, EL SAW PALMETTO,
EL FINASTERIDE Y EL TAMSULOSIN
EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA
(Código D004-08)*

*ESTUDIO CLÍNICO FASE III, MULTICÉNTRICO
SITIOS CLÍNICOS :
HOSPITAL "SALVADOR ALLENDE "
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO-QUIRÚRGICAS (CIMEQ)*

ESTUDIO COMPARATIVO A MEDIANO PLAZO DE LOS EFECTOS DEL PALMEX, EL SAW PALMETTO, EL FINASTERIDE Y EL TAMSULOSIN EN PACIENTES CON HPB

Hombres ≥ 40 años con STBU leves o moderados (IPSS ≥ 1 y < 19), tras su consentimiento firmado

Criterio de Inclusión:
Agrandamiento prostático confirmado por tacto rectal

C-1 Reclutamiento
(Se indica Flujometría, US transrectal y Exámenes de Laboratorio)

C-2 Inclusión
Se incluirán 200 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión

Criterios de Exclusión:
Cáncer de próstata, cirugía urológica previa (prostática, vesical o uretral), retención urinaria, valores de PSA > 4 ng/dL, insuficiencia cardíaca, hepática o renal, presión arterial $> 180/110$ mmHg, otras neoplasias diagnosticadas, alcoholismo, problemas psiquiátricos, tratamiento con antagonistas ADR- α_1 , inhibidores 5 α -reductasa, andrógenos, antiandrógenos, colinérgicos, esteroides y/o tratamientos fitoterapéuticos en los 6 meses previos

Palmex
(320 mg/d)

Saw palmetto
(320 mg/d)

Aleatorización 1/1, por bloques, simple ciegas, comparativo

Finasteride
(5 mg/d)

Tamsulosin
(0.4 mg/d)

C-3 y C-4 (Consultas de Seguimiento cada 2 meses)
Encuesta IPSS, Examen físico, Adhesión al tratamiento, Reporte de eventos adversos

C-5 Final (6 meses): Flujometría, Ultrasonografía transrectal, Encuesta IPSS, Examen físico, Adhesión al tratamiento, Reporte de eventos adversos, Laboratorio, Evaluación subjetiva de mejoría

Variable Primaria de Eficacia:
Reducción del flujo máximo urinario

Variables Secundarias:
Reducción significativa del puntaje IPSS
 \downarrow Tamaño de la próstata, volumen residual

Variable Colateral:
Evaluación subjetiva de alivio de los síntomas

Análisis de la seguridad y la tolerabilidad

Manejo de Datos y Análisis Estadístico (CENCEC)
t-student para muestras pareadas y para muestras independientes (Comparación vs nivel basal y comparación entre grupos)
 χ^2 test (Comparación de variables categóricas)