

# Estudio Fase I de la tolerabilidad del D-004, un extracto lipídico del fruto de la palma real (320 a 960 mg/d) en voluntarios sanos

**Ernesto López, José Illnait,\* Yoandri Ramírez, Ivonne Hollands, Sarahí Mendoza,\* Lilia Fernández,\* Rosa Mas,\* Mainel Gómez,\*\* Rafael Gámez,\* Dalmer Ruiz\*\* y Julio Fernández.\***

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Calle 216 esquina a 13, Reparto Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, \*Centro de Productos Naturales y \*\*Dirección de Informática, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 26 de febrero de 2007. Aceptado: 22 de junio de 2007.

Palabras clave: hiperplasia prostática benigna, D-004, 5  $\alpha$ -reductasa prostática, receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos.  
Key words: benign prostate hyperplasia, D-004, prostate 5  $\alpha$ -reductase,  $\alpha_1$ -adrenoceptors.

**RESUMEN.** La hiperplasia prostática benigna (HPB), muy frecuente en hombres de  $\geq 50$  años, es el alargamiento benigno de la próstata que desencadena síntomas del tracto bajo urinario. El D-004, extracto lipídico del fruto de la palma real (*Roystonea regia*), ha mostrado inhibir la 5  $\alpha$ -reductasa prostática, prevenir la hiperplasia prostática inducida con testosterona en roedores y bloquear las respuestas mediadas por los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. El D-004, sin embargo, no muestra toxicidad asociada, por lo que presenta un perfil promisorio para el manejo de la HPB. El presente estudio Fase I, aleatorizado, a doble ciegas y controlado con placebo investigó la tolerabilidad de dosis únicas y repetidas de D-004, administrado por vía oral (320 a 960 mg/d) y la reversibilidad de sus posibles efectos. El estudio comprendió dos etapas. La I investigó los efectos de dosis únicas orales (320 a 960 mg) y su reversibilidad, evaluada a través de 14 d, y la II, que investigó los efectos de dosis repetidas (320 a 960 mg/d) durante 21 d, con controles intermedios cada siete días, seguidos de un período de suspensión de tratamiento (lavado) de 14 d. Cuarenta hombres sanos, elegibles según criterios de selección, se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos: un placebo, tres tratados con D-004 (320, 640 y 960 mg). Las características basales de todos los grupos fueron similares. Durante el estudio no hubo bajas y el tratamiento no produjo, en ninguna etapa, cambios diferentes a los del grupo placebo, incluida su actividad sexual. Además, todas las variables estuvieron dentro de rangos normales. Las experiencias adversas (EA) referidas, todas gastrointestinales, fueron leves. En conclusión, el D-004, como dosis únicas (320 a 960 mg) o repetidas por 21 d, fue bien tolerado por los sujetos del estudio, sin producir EA características de esta clase terapéutica, como hipotensión postural o cambios en las concentraciones séricas de antígeno prostático, testosterona o estradiol.

**ABSTRACT.** Benign prostate hyperplasia (BPH), very frequent in men  $\geq 50$  years, is a non malignant prostate enlargement that leads to experience lower urinary tract symptoms. D-004, a lipid extract of the royal palm (*Roystonea regia*) fruits, has shown to inhibit prostate 5  $\alpha$ -reductase, to prevent prostate hyperplasia induced with testosterone in rodents, and to antagonize  $\alpha_1$ -adrenoreceptors-mediated responses. D-004, however, does not exhibit treatment-related toxicity, and therefore, it shows a promising profile to manage BPH. This randomized, double-blind, placebo-controlled Phase I study researched the tolerability to single and repeated oral doses of D-004 (320-960 mg/d), and the reversibility of the possible effects. The study included two steps. Step I researched the effects of single dosing (320-960 mg) assessed throughout a further period of 14 d, and step II assessed the effects of doses (320-960 mg/d) repeated for 21 d, with interim controls every 7 d, followed by a period of treatment withdrawal (washout) of other 14 d. Forty eligible healthy males were randomized to four groups. one placebo, three treated with D-004 (320, 640 and 960 mg). Baseline characteristics were similar among the groups. No patient withdrew from the trial. In both steps, the treatment did not produce significant differences or trend versus placebo, including on their sexual activity. Also, individual values were within normal ranges. The adverse experiences (AE) occurred, all gastrointestinal, were mild. Concluding, D-004 as single (320-960 mg) or repeated doses for 21 d was well tolerated by study subjects, without producing AE characteristic of this therapeutic class, like postural hypotension or changes on serum prostate antigen, testosterone or estradiol levels.

## INTRODUCCION

La hiperplasia prostática benigna (HPB) consiste en un agrandamiento benigno de los elementos glandulares y estromales de la próstata, que conducen a una compresión de la uretra y en consecuencia, producen síntomas del tracto urinario bajo (STUB), como retención urinaria, disminución del volumen de orina y de la presión de la micción, latencia aumentada para orinar, nicturia, irritación o incontinencia vesical y complicaciones como hematuria, e infecciones a repetición, que

varían en intensidad y dependen del grado de obstrucción que exista. La HPB es muy frecuente en hombres mayores de 50 años, cuya frecuencia aumenta con la edad, de modo que  $\geq 50\%$  de los hombres con más de 60 años padece de HPB.<sup>1-5</sup>

El principal criterio diagnóstico de la HPB es sintomático, a través de diferentes escalas, de las cuales la más utilizada es la *Escala Internacional de Síntomas de la Próstata* (IPSS) (*International Prostate Symptom Score*) que clasifica la HPB en leve, moderada o severa<sup>2,5</sup>

según una escala de 0 a 35, en que a mayor valor, mayor grado de complicación.

La etiología de la HPB es multifactorial y no del todo conocida, e involucra dos componentes: uno estático, asociado al crecimiento de la glándula y otro dinámico, más relacionado con los síntomas. El componente estático se relaciona con los cambios hormonales que ocurren en el hombre que envejece, ya que la conversión prostática de testosterona (T) en su metabolito más activo, la dihidrotestosterona (DHT), catalizada por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa prostática, aumenta durante el envejecimiento, en la próstata se acumula DHT que interactúa con los receptores androgénicos, estimula la síntesis de proteínas y la proliferación celular y provoca el crecimiento del tejido.<sup>6,7</sup> Por otra parte, el componente dinámico involucra el aumento del tono de la musculatura lisa de la próstata, la vejiga y la uretra por la estimulación de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, lo que desencadena y exacerba los STUB.<sup>8</sup>

Los síntomas de la HPB pueden mejorar o empeorar a intervalos, incluso desaparecer por períodos. El objetivo del tratamiento de la HPB consiste en reducir o aliviar los STUB, para prevenir complicaciones, e incluye desde el seguimiento médico de casos sin síntomas o con síntomas leves, sin tratamiento (vigilancia en espera) hasta la intervención quirúrgica, si bien el más utilizado es el tratamiento farmacológico.<sup>2,3-5</sup> La vigilancia en espera es adecuada en pacientes con bajos puntajes de STUB (0 a 7), con HPB leve o moderada, pero deben realizarse chequeos periódicos para prevenir complicaciones. La cirugía se recomienda en pacientes que no responden a la terapia, o con síntomas de retención urinaria refractarios o infecciones recurrentes. Los pacientes con HPB severa o refractaria al tratamiento farmacológico sin elevado riesgo de intervención quirúrgica son buenos candidatos para la cirugía.<sup>2,3-5</sup>

De acuerdo con su etiología, los medicamentos más utilizados para tratar la HPB son los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa prostática, los antagonistas de los  $\alpha_1$ -adrenoreceptores y la terapia combinada con ambos.<sup>1,3-5,9-11</sup> Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como el finasteride y el dutasteride son drogas de primera línea en el tratamiento farmacológico de la enfermedad. Tras 6 meses a 1 año de terapia, estos agentes suelen reducir el agrandamiento de la próstata y las complicaciones de la HPB, en especial, en casos con próstatas grandes, pero sus efectos sobre los STBU son limitados. Entre las experiencias o eventos adversos (EA) asociados a su uso se encuentran disminución de la libido, impotencia y trastornos de la eyaculación.<sup>9,10</sup>

Por su parte, los antagonistas de los  $\alpha_1$ -adrenoreceptores producen rápido alivio de los síntomas, pero tienen menor impacto sobre el alargamiento de la próstata. Estos agentes desencadenan diversos EA, dentro de los que sobresale la hipotensión ortostática.<sup>3,5,11</sup>

Existen varias alternativas fitoterapéuticas para tratar la HPB,<sup>12,13</sup> dentro de las cuales los extractos lipídicos del fruto de saw palmetto (*S. repens*), palma de la familia Arecaceae, consistentes en mezclas de ácidos grasos y en menor proporción, de ésteres, esteroides y alcoholes alifáticos de alto peso molecular, son los más utilizados.<sup>14-16</sup> El mecanismo de acción de estos extractos es múltiple, ya que inhiben la hiperplasia prostática (HP) inducida con T en roedores,<sup>17</sup> mostrándose que inhiben la 5 $\alpha$ -reductasa, tanto la isoenzima 1 como la 2, sin interferir en las concentraciones del antígeno prostático (PSA), por lo que no enmascaran artificial-

mente la detección de cáncer de próstata,<sup>18-21</sup> si bien, algunos estudios han encontrado efectos negativos.<sup>22</sup> Sin embargo, sus efectos sobre la unión de la DHT a los receptores androgénicos prostáticos son contradictorios, habiéndose reportado que no la afectan o la aumentan.<sup>23,24</sup> Por otra parte, estos extractos producen efectos espasmolíticos<sup>25</sup> y bloquean los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos *in vitro* e *in vivo*.<sup>26,27</sup>

Los estudios clínicos de saw palmetto han mostrado efectos predominantemente positivos.<sup>28-38</sup> Así, estudios controlados con placebo han mostrado que *S. repens* (320 mg/d) durante 1 a 3 meses disminuyó la frecuencia de micciones nocturnas y diurnas, aumentó la velocidad máxima de flujo urinario y mejoró la disuria, volumen residual post-micción y síntomas, respecto al placebo. La comparación de *S. repens* (320 mg/d) y finasteride (5 mg/d), administrados durante 6 meses, mostró que ambos tratamientos mejoraban los síntomas evaluados según IPSS, aumentaron la velocidad de flujo urinario y redujeron el volumen prostático. Mientras la mejoría de síntomas y el porcentaje de casos con aumentos > 30 % de la velocidad máxima de flujo urinario fue similar en ambos grupos, los efectos del finasteride sobre este y el volumen prostático fueron más favorables que los de saw palmetto, y otros estudios mostraron que su eficacia era comparable a la de los antagonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos.<sup>28-38</sup> Sin embargo, en los últimos años dos estudios controlados con placebo han reportado efectos negativos.<sup>39,40</sup> La variabilidad en la calidad de los extractos presentes en diferentes territorios podría ser la causa de estos resultados discrepantes.

Los estudios clínicos muestran una frecuencia de EA entre un 2 y un 4 %, dentro de los que sobresalen los síntomas gastrointestinales (GI) (náuseas y dolor abdominal). *S. repens* produce una menor frecuencia de impotencia, reducción de la libido, disuria y síntomas GI que el finasteride, pero mayor de hipotensión postural, dolor de cabeza y de espalda.<sup>28-38</sup>

El D-004 es un extracto lipídico del fruto de la palma real de Cuba (*Roystonea regia*) (Arecaceae), constituido por una mezcla de ácidos grasos, principalmente oleico, palmítico, láurico, linoleico y mirístico, seguido por menores concentraciones de palmítoleico, caprílico, cáprico y esteárico, que ha mostrado capacidad de prevención de la HP inducida *in vivo* con T, no con DHT, en roedores.<sup>41-44</sup> El D-004 inhibe la 5 $\alpha$ -reductasa prostática *in vitro*<sup>45</sup> sin afectar el enlace de la DHT en próstata de ratas.<sup>46</sup> El D004 también antagoniza las respuestas a los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, con efectos marcados y modestos sobre las mediadas por los receptores urogenitales y cardiovasculares, respectivamente,<sup>47,48</sup> lo que indica que el riesgo potencial de producir hipotensión ortostática es bajo. Además, el D-004 ha mostrado efecto anti-inflamatorio en el granuloma por algodón e inhibición de la actividad de la lipoxigenasa en tejido prostático.<sup>49</sup>

El D-004 no ha mostrado evidencias de toxicidad en los estudios realizados que incluyen estudios de toxicidad aguda,<sup>50</sup> subcrónica<sup>51</sup> y crónica, en los cuales dosis de hasta 2 000 y 1 000 mg/kg, respectivamente, no han producido efectos tóxicos observables. Los estudios de su potencial mutagénico no mostraron evidencias de genotoxicidad asociada a él.<sup>52,53</sup>

De acuerdo con los antecedentes, este estudio tuvo como objetivo investigar la tolerabilidad de dosis orales (hasta 960 mg) únicas y repetidas del D-004, administradas hasta 21 d y la reversibilidad de los posibles efectos que aparecieran, en hombres sanos.

## SUJETOS Y METODOS

### Diseño del estudio

Este ensayo se realizó en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas y su protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de dicho centro y por el Centro Estatal de Control de los Medicamentos (CECMED) de la República de Cuba. La conducción del estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de las declaraciones de Helsinki en sus sucesivas versiones y las regulaciones cubanas de Buenas Prácticas Clínicas. Todos los sujetos otorgaron su consentimiento escrito tras informarles acerca de los objetivos y características de la investigación (Consulta No. 1). La información específica se correspondió con la aprobada por el CECMED.

Este estudio Fase I fue aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo e incluyó dos etapas, una (I) que investigó los efectos de dosis únicas (hasta 960 mg), con un período ulterior de seguimiento de 14 d tras la administración y otra (II) que investigó los efectos de dosis hasta 960 mg/d administradas por 21 d, con un período ulterior de 14 d de suspensión del tratamiento (lavado). La inclusión de un grupo control (placebo) en ambas etapas permitió realizar una evaluación objetiva de la tolerabilidad sin estar influida por el hecho de conocer los sujetos que se trataba de la primera evaluación del producto en humanos.

### Población de estudio

La muestra reclutada quedó constituida por voluntarios sanos, hombres, entre 20 y 55 años, con un puntaje IPSS  $\leq 5$ , que no padecían de ninguna enfermedad crónica y con valores de PSA  $< 4$ .

Del estudio se excluyeron sujetos con enfermedades activas hepáticas o renales, neoplasias diagnosticadas, hipertensión arterial, diabetes y con glucosa en ayunas  $> 7$  mmol/L; colesterol total (CT)  $> 5,2$  mmol/L y triglicéridos (TG)  $> 2,3$  mmol/L. Además, se excluyeron sujetos con antecedentes de hospitalizaciones por eventos severos u operaciones mayores y con historia clínica habitual de alergia a medicamentos.

Se consideraron como criterios de baja, la ausencia de deseos de continuar participando en el estudio por cualquier razón o EA que lo requiriese (clínicas o respaldadas por análisis complementarios); violaciones mayores del protocolo, tales como falta de adhesión a la ingestión del tratamiento  $> 5$  d durante el estudio (Etapa II) o consumo de medicaciones con efecto reconocido sobre la HPB o ambos.

### Tratamientos

Los tratamientos se aplicaron a través de la administración de cápsulas opacas tamaño 0, de D-004 (320 mg), o placebo (aceite de girasol), idénticas en apariencia. En la etapa I, los tratamientos codificados entregados en la Consulta 2 fueron consumidos en presencia de los investigadores, según la cantidad de cápsulas que les correspondía, entre 8:00 y 9:00 a.m.

En la Consulta 6, se entregaron los tratamientos de la Etapa II. En los días laborables, las cápsulas se ingerían una vez al día (8:00 a 9:00 a.m.) frente a algún investigador del estudio y en los fines de semana, de modo independiente para garantizar la mejor adhesión al tratamiento.

Los sujetos se distribuyeron, a doble ciegas, en cuatro grupos: un grupo placebo (ingería 1, 2 ó 3 cápsulas de placebo, según la aleatorización interna del grupo) y tres tratados que ingirieron 1, 2 ó 3 cápsulas de D-004 320 mg (320, 640 y 960 mg). La aleatorización se realizó

en bloque, según tabla de números aleatorios generada por un vector, en relación 1/3. Los tratamientos se entregaron a los sujetos progresivamente según su orden de inclusión. En la Etapa I, la administración fue única y en la Etapa II, durante 21 d.

Teniendo en cuenta que la composición del D-004 presenta analogías con la de saw palmetto y que en estudios experimentales ha sido moderadamente más efectivo y potente que él y que la dosis del segundo para tratar la HPB es de 320 mg/d (una toma diaria, o dos dosis de 160 mg/d), se seleccionó esta dosis como la inferior para investigar la tolerabilidad del D-004 y se adicionaron dos dosis más, que fueran el doble y el triple (640 y 960 mg/d, respectivamente).

El ensayo fue controlado con placebo para minimizar el sesgo proveniente de factores sistemáticos que pudieran influir en las variables del estudio y evaluar si los efectos observados eran atribuibles al tratamiento. Se utilizó el diseño a doble ciegas para hacer mínima la influencia que sobre la declaración de EA subjetivos pudiera implicar ser sujetos del primer estudio de un nuevo medicamento en desarrollo. Además, en el grupo placebo se realizó una aleatorización interna para recibir 1, 2 ó 3 cápsulas de placebo con el fin de equilibrar las condiciones con los grupos tratados y controlar los sesgos derivados de ello.

En la Etapa I, los sujetos ingirieron las cápsulas frente a algún investigador y lo mismo ocurrió en los días laborales en la Etapa II, mientras que los posibles fallos en los fines de semana, se controlaron mediante interrogatorio a los sujetos y conteo de medicación remanente.

Durante el estudio, no se permitió consumir medicamentos con acción reconocida sobre la HPB tales como esteroides, suplementos hormonales o ambos.

### Evaluación de la tolerabilidad

Este análisis incluyó variables primarias, secundarias y colaterales.

**Variables primarias.** Teniendo en cuenta que de acuerdo con su modo de acción, los dos blancos probables del riesgo potencial del tratamiento serían los cambios en la presión arterial y en especial, la aparición de hipotensión ortostática acompañado o no de cambios en las concentraciones plasmáticas de hormonas gonadales, en especial, las concentraciones de T, así como EA subjetivas relacionadas con el deseo y la ejecución sexual. Estos aspectos constituyeron variables primarias para la evaluación primaria de la tolerabilidad del D-004 en humanos.

Toda diferencia significativa de los indicadores que se relacionan a continuación con relación al placebo, se consideró indicador potencial de EA: cambios en la presión arterial (sistólica y diastólica) medida con los pacientes acostados, sentados y de pie, concentraciones plasmáticas de T y estradiol y EA observadas, con énfasis en los relativos a la esfera sexual, para lo cual se añadió en la etapa II, un cuestionario sobre cambios en el deseo y la ejecución sexual, los que fueron evaluados según tres alternativas: 0 (no cambios), - 1 (disminución) y + 1 (aumento). Se analizaron los puntajes promedio y las frecuencias de casos que reportaron disminución.

**Variables secundarias de respuesta.** En este caso, se consideraron cambios significativos de indicadores físicos (peso corporal y pulso), hematológicos (hemoglobina, hematocrito, conteo de leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas), y de bioquímica sanguínea: (alanino amino transferasa (ALAT), aspartato amino transferasa (ASAT) y perfil lipídico).

**VARIABLES COLATERALES DE RESPUESTA.** En este caso, se incluyeron los valores de PSA.

**Indicadores del examen físico**

El peso corporal se determinó a cada sujeto descalzo en balanza portátil; la presión arterial con esfigmomanómetro, en posición sentada, acostada y de pie, así como el pulso por conteo de las pulsaciones por método de rutina.

**Indicadores de laboratorio**

Para los análisis de laboratorio se obtuvieron 10 mL de sangre venosa obtenidas tras ayuno de 12 h .

Las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de T y estradiol se realizaron en el autoanalizador Hitachi 912, con juegos de reactivos (Roche, Suiza). La determinación del PSA se realizó por el método ELISA (UMELISA PSA), en lector de fluorescencia SUMA.

Las concentraciones séricas de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), ASAT, ALAT, glucosa y creatinina se determinaron por métodos enzimáticos, en un autoanalizador Hitachi 912 utilizando juegos de reactivos (Roche, Suiza). Las concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), se calcularon mediante la ecuación de Friedewald.<sup>54</sup> Los indicadores hematológicos se determinaron en el equipo Complejo Hematológico del laboratorio. Durante todo el ensayo se realizaron controles de calidad externos. Los coeficientes de variación de las determinaciones se mantuvieron dentro de los límites establecidos.

**Experiencias o eventos adversos**

Como EA se definió cualquier experiencia no deseable que ocurriese a un sujeto durante su participación en el ensayo, se considerara o no relacionada con la medicación bajo estudio.

Las manifestaciones clínicas de EA se valoraron por los médicos y se anotaron en la planilla de recolección de datos, clasificando su intensidad en *leve*: la que no requiriese antídoto o tratamiento, ni suspensión del tratamiento investigado; *moderada*: la que requiriese suspensión del tratamiento investigado por decisión del médico o también, tratamiento; *severa* la que diera lugar a la hospitalización o también, muerte del paciente. Estas últimas serían las denominadas *fatales*.

Los médicos registraron la información correspondiente a las EA en las planillas de recolección de datos y además, describieron el momento de su aparición, la intensidad y la conducta a seguir para cada paciente. Se prestó especial atención a los EA relacionados con la actividad sexual (*disminución de la libido, impotencia, trastornos de la eyaculación, cambios de voz*), con el sistema cardiovascular (*hipo-*

*tensión ortostática*). La relación EA/tratamiento se evaluó con el algoritmo de Naranjo para EA atribuibles a medicamentos.<sup>55</sup>

**Métodos estadísticos y tamaño de la muestra**

Por tratarse de un estudio Fase I, que perseguía investigar la tolerabilidad del D-004 a dosis únicas y repetidas administradas a corto plazo (21 d), el número de pacientes a incluir se determinó por muestra opinática, incluyendo la *n* usual para este estudios de evaluación temprana de la seguridad-tolerabilidad en pocos sujetos. En ambas etapas cada grupo debía incluir 10 sujetos, requiriendo un mínimo de 40 sujetos. Previendo una tasa de abandono del 10 % debían reclutarse 44 casos, si bien se reclutaron 50.

Los datos se analizaron según el método de *intención de tratar*. Para cada indicador el nivel basal fue el valor obtenido antes de iniciar cada tratamiento: los valores de la consulta 2 en la etapa 1 y los de la consulta 6 en la etapa II. Las diferencias entre e intragrupos de las variables continuas se compararon mediante las pruebas de la U de Mann Whitney de Wilcoxon para muestras pareadas, con corrección de Bonferroni,<sup>56</sup> respectivamente. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la probabilidad exacta de Fisher. Las pruebas utilizadas fueron de dos colas. *A priori* se estableció  $\alpha = 0,05$  para la significación estadística. Los datos se analizaron con el paquete de programas Statistics, para Windows, en el Centro de Productos Naturales.

**RESULTADOS**

**Características basales y homogeneidad de los grupos**

En la consulta 1 se reclutaron 50 sujetos, de los cuales 40 se incluyeron en la fase de tratamiento. Las causas de no inclusión fueron puntaje IPSS > 5 (2), hipercolesterolemia (3), HTA (1), asma (3) y transaminasas elevadas (1). Los grupos fueron homogéneos, con características estadísticamente similares y de acuerdo con los criterios de selección (Tabla 1).

Durante el estudio no hubo bajas, de modo tal que el 100 % de los casos incluidos en él culminó ambas etapas.

**ETAPA 1. Dosis únicas**

Todos los sujetos incluidos cumplieron la adhesión al tratamiento en esta etapa, sin desviaciones.

**Efectos sobre indicadores físicos**

No se encontraron diferencias significativas, ni tendencias con las dosis, entre los grupos tratados y el placebo. Los valores individuales de los indicadores del examen físico fueron normales (Tabla 2). En particular, los valores de presión en las posiciones estudiadas (acostado, sentado y de pie) fueron similares a los del

**Tabla 1.** Características basales de la población de estudio.

Características	Grupos de estudio				
	Placebo (n = 10)	320 (n = 10)	640 (n = 10)	960 (n = 10)	
Edad (años) (X ± DE)	39,3 ± 12,3	36,7 ± 5,3	38,3 ± 13,1	39,7 ± 11,7	ns
Índice kg/m <sup>2</sup> (X ± DE)	25,7 ± 3,7	23,3 ± 2,4	24,3 ± 3,6	24,6 ± 2,9	ns
IPSS	1,50 ± 1,43	1,00 ± 0,94	1,20 ± 1,62	1,10 ± 1,52	ns
Tabaquismo	3/10	2/10	4/10	5/10	ns

IPSS Internacional Prostate Symptom store. X media. DE desviación estándar. ns no significativo.

placebo. No se muestran los valores en posición sentada en aras de simplificar la tabla y por no haberse obtenido diferencias significativas. Ello indica que el tratamiento no indujo hipotensión ortostática en los sujetos de estudio.

### Efectos sobre indicadores de laboratorio

Las concentraciones de hormonas y de los indicadores de bioquímica sanguínea, así como los valores del PSA fueron similares en los grupos tratados y el placebo en condiciones basales y a las 24 h de administrado (Tabla 3). A los 14 d, tampoco se detectaron diferencias entre los grupos (datos no mostrados en aras de simplificar). Los datos individuales estuvieron dentro de rangos normales.

Los indicadores hematológicos no mostraron diferencias post-tratamiento entre tratados y placebo y los valores individuales estaban en rangos normales (Tabla 4). Las concentraciones basales de hemoglobina, hematocrito y plaquetas en el grupo de 320 mg, sin embargo, fueron diferentes a los del placebo, consecuencia de una aleatorización no óptima respecto a estos indicadores.

En esta etapa, tres sujetos (un placebo, uno de 640 mg, uno de 960 mg) reportaron mareos, leves según su intensidad. Por ser el primer estudio de los efectos del D-004, todas las EA se consideraron, como mínimo, posiblemente atribuibles al D-004, si bien, según el algoritmo, ninguna resultó probable o definitivamente relacionada.

## ETAPA II. Dosis repetidas

### Adhesión al tratamiento

El método utilizado permitió garantizar que en los días laborables la adhesión al tratamiento fuera del 100 %, ya que siempre fue presenciada por  $\geq 1$  investigador. En los fines de semana, la adhesión confirmada por conteo de tabletas remanentes e interrogatorio permitió concluir que en 37/40 casos (92,5 %) la adhesión fue  $\geq 90$  %.

### Efectos sobre indicadores físicos

Las comparaciones no mostraron diferencias significativas ni sugirieron tendencias de cambio, y los valores individuales correspondieron a rangos normales (Tabla 5). Por tanto, el D-004 (320 a 960 mg/d) administrado durante 21 d no afectó los indicadores investigados. La ausencia de significación de los valores de presión en las tres posiciones, así como los valores individuales obtenidos, refuerzan que el tratamiento, en este caso, tras dosis repetidas, no muestra evidencias de hipotensión ortostática en los sujetos.

### Efectos sobre indicadores de laboratorio

Las comparaciones con respecto al placebo o a los valores iniciales no mostraron diferencias significativas en relación con las concentraciones de hormonas y los valores de PSA, por lo que el tratamiento no afectó estas variables.

**Tabla 2.** Efectos de dosis únicas de D-004 sobre indicadores físicos de seguridad.

Posición	D-004	Basal	8 h	24 h	48 h	72 h	14 d (Lavado)
Peso (kg)	Placebo	74,6 ± 14,2		74,6 ± 14,2	74,7 ± 14,2	74,7 ± 14,2	74,6 ± 14,3
	320 mg	68,7 ± 11,0		68,8 ± 11,0	68,8 ± 10,9	68,7 ± 10,9	68,8 ± 11,0
	640 mg	73,0 ± 11,2		73,0 ± 11,2	73,0 ± 11,2	73,0 ± 11,2	73,0 ± 11,2
	960 mg	75,7 ± 13,3		75,6 ± 13,2	75,6 ± 13,3	75,7 ± 13,2	75,5 ± 13,3
Pulso (lat./min)	Placebo	80,6 ± 9,2	74,0 ± 5,8	76,0 ± 6,5	72,4 ± 8,3	74,0 ± 8,7	71,6 ± 9,5
	320 mg	74,8 ± 8,1	73,0 ± 9,1	72,8 ± 9,6	72,4 ± 9,5	74,4 ± 7,1	74,8 ± 7,8
	640 mg	81,4 ± 9,1	78,6 ± 6,0	78,0 ± 9,3	75,2 ± 10,5	77,2 ± 10,5	73,8 ± 6,7
	960 mg	72,6 ± 10,3	72,6 ± 8,7	69,4 ± 8,4	70,0 ± 9,5	67,2 ± 8,8	69,0 ± 9,9
Presión arterial sistólica (mmHg)							
Acostado	Placebo	122,0 ± 11,3	124,0 ± 8,4	116,0 ± 7,0	121 ± 5,7	120,0 ± 0,0	118,0 ± 4,2
	320 mg	118,5 ± 12,5	117,0 ± 9,5	117,0 ± 9,5	118,0 ± 7,9	115,0 ± 7,5	117,0 ± 11,6
	640 mg	123,0 ± 4,8	122,0 ± 6,3	116,0 ± 8,4	117,0 ± 6,7	118,0 ± 6,3	119,0 ± 5,7
	960 mg	121,5 ± 7,5	126,0 ± 7,0	117,0 ± 6,7	121,0 ± 5,7	119,0 ± 5,7	118,0 ± 6,3
De pie	Placebo	127,0 ± 9,5	126,5 ± 5,8	124,0 ± 5,2	123,0 ± 9,5	120,0 ± 8,2	123,0 ± 6,7
	320 mg	124,0 ± 8,4	121,0 ± 8,8	124,0 ± 8,4	119,5 ± 11,2	119,0 ± 8,8	124,0 ± 10,7
	640 mg	128,5 ± 10,0	126,5 ± 6,7	123,0 ± 6,7	124,0 ± 7,0	121,0 ± 7,4	122,5 ± 8,6
	960 mg	124,8 ± 5,1	127,0 ± 8,2	126,0 ± 5,2	124,0 ± 7,0	125,0 ± 7,1	123,0 ± 4,8
Presión arterial diastólica (mmHg)							
Acostado	Placebo	76,0 ± 7,0	75,0 ± 7,1	74,0 ± 7,0	76,0 ± 5,2	76,0 ± 5,2	77,0 ± 4,8
	320 mg	71,5 ± 8,5	72,5 ± 7,9	75,0 ± 7,1	73,0 ± 8,2	70,0 ± 8,2	72,0 ± 9,2
	640 mg	71,0 ± 8,8	76,0 ± 8,4	75,0 ± 8,5	73,0 ± 10,6	73,0 ± 9,5	76,0 ± 8,4
	960 mg	71,5 ± 10,6	78,5 ± 7,5	76,0 ± 8,4	77,5 ± 9,8	79,0 ± 5,7	79,0 ± 5,7
De pie	Placebo	89,0 ± 9,9	94,0 ± 5,2	89,0 ± 7,4	91,0 ± 7,4	88,5 ± 6,7	88,0 ± 6,3
	320 mg	88,0 ± 8,9	88,5 ± 9,4	87,0 ± 6,7	83,0 ± 11,6	83,0 ± 6,7	87,0 ± 6,7
	640 mg	83,0 ± 11,6	92,5 ± 7,2	89,0 ± 5,7	87,0 ± 6,7	89,0 ± 5,7	86,0 ± 8,4
	960 mg	92,0 ± 6,3	94,0 ± 8,4	92,0 ± 6,3	91,0 ± 8,8	93,5 ± 5,8	89,0 ± 3,2

Los resultados se expresan como  $X \pm DE$ . X media. DE desviación estándar.

**Tabla 3.** Efectos de dosis únicas de D-004 sobre hormonas e indicadores de bioquímica sanguínea.

Grupos	Basal	24 h
Antígeno prostático (PSA) (ng/mL)		
Placebo	1,22 ± 0,45	1,15 ± 0,61
D-004 (320 mg)	1,19 ± 0,57	1,20 ± 0,51
D-004 (640 mg)	1,37 ± 0,93	1,42 ± 0,68
D-004 (960 mg)	1,34 ± 0,98	1,04 ± 0,56
Testosterona (nmol/L)		
Placebo	5,65 ± 1,76	5,38 ± 1,63
D-004 (320 mg)	6,78 ± 2,17	6,19 ± 2,06
D-004 (640 mg)	6,11 ± 2,09	6,04 ± 1,96
D-004 (960 mg)	6,76 ± 1,79	7,09 ± 1,98
Estradiol (pg/mL)		
Placebo	32,70 ± 7,24	31,99 ± 5,95
D-004 (320 mg)	33,9 ± 7,59	33,73 ± 6,84
D-004 (640 mg)	33,40 ± 8,85	33,35 ± 8,85
D-004 (960 mg)	33,58 ± 5,81	33,39 ± 6,36
Colesterol total (mmol/L)		
Placebo	4,15 ± 0,80	4,45 ± 0,73
D-004 (320 mg)	3,80 ± 0,67	3,92 ± 0,83
D-004 (640 mg)	4,02 ± 0,79	4,06 ± 0,77
D-004 (960 mg)	4,25 ± 0,79	4,29 ± 0,67
LDL-C (mmol/L)		
Placebo	2,48 ± 0,67	2,74 ± 0,62
D-004 (320 mg)	2,25 ± 0,68	2,33 ± 0,78
D-004 (640 mg)	2,42 ± 0,69	2,55 ± 0,74
D-004 (960 mg)	2,55 ± 0,57	2,67 ± 0,53
HDL-C (mmol/L)		
PLACEBO	1,17 ± 0,30	1,08 ± 0,28
D-004 (320 MG)	1,16 ± 0,25	1,03 ± 0,18
D-004 (640 MG)	1,18 ± 0,23	0,97 ± 0,15
D-004 (960 MG)	1,24 ± 0,28	1,06 ± 0,24
Triglicéridos (mmol/L)		
Placebo	1,33 ± 0,74	1,71 ± 0,90
D-004 (320 mg)	1,05 ± 0,42	1,51 ± 0,74
D-004 (640 mg)	1,16 ± 0,69	1,43 ± 0,55
D-004 (960 mg)	1,25 ± 0,55	1,51 ± 0,76
AST (U/L)		
Placebo	25,30 ± 8,64	29,10 ± 7,25
D-004 (320 mg)	22,70 ± 10,13	28,00 ± 11,22
D-004 (640 mg)	26,10 ± 3,11	29,40 ± 8,73
D-004 (960 mg)	28,70 ± 10,46	31,30 ± 9,03
ALT (U/L)		
Placebo	21,00 ± 11,42	21,50 ± 12,54
D-004 (320 mg)	20,10 ± 10,07	23,10 ± 13,06
D-004 (640 mg)	25,20 ± 12,14	23,90 ± 12,31
D-004 (960 mg)	23,50 ± 10,70	26,60 ± 11,82
Glucosa (mmol/L)		
Placebo	4,17 ± 0,44	3,62 ± 0,36
D-004 (320 mg)	4,54 ± 0,77	3,91 ± 0,71
D-004 (640 mg)	4,34 ± 0,44	3,77 ± 0,51
D-004 (960 mg)	4,44 ± 0,53	3,83 ± 0,57
Creatinina (μmol/L)		
Placebo	86,30 ± 6,60	97,30 ± 10,30
D-004 (320 mg)	90,10 ± 13,41	95,70 ± 15,31
D-004 (640 mg)	96,44 ± 15,87	98,00 ± 15,38
D-004 (960 mg)	92,50 ± 12,03	104,60 ± 14,88

Los resultados se expresan como X ± DE. X media. DE desviación estándar.

**Tabla 4.** Efectos de dosis únicas de D-004 sobre las variables hematológicas.

Grupos	Basal	24 h
Hemoglobina (g/dL)		
Placebo	13,57 ± 0,97	13,58 ± 0,84
D-004 (320 mg)	14,89 ± 0,93 <sup>+</sup>	14,16 ± 0,94
D-004 (640 mg)	14,35 ± 1,39	14,20 ± 0,87
D-004 (960 mg)	13,84 ± 1,07	13,70 ± 0,94
Hematocrito (%)		
Placebo	41,05 ± 2,44	41,39 ± 1,86
D-004 (320 mg)	44,29 ± 1,26 <sup>++</sup>	42,44 ± 2,65
D-004 (640 mg)	43,68 ± 3,23	42,48 ± 2,17
D-004 (960 mg)	43,04 ± 2,81	41,40 ± 3,04
Leucocitos (células · 10 <sup>3</sup> /μL)		
Placebo	6,49 ± 1,92	6,14 ± 1,13
D-004 (320 mg)	5,57 ± 0,90	6,11 ± 1,08
D-004 (640 mg)	6,41 ± 1,53	5,71 ± 1,02
D-004 (960 mg)	5,23 ± 1,52	5,94 ± 1,60
Glóbulos rojos (células · 10 <sup>3</sup> /μL)		
Placebo	4,69 ± 0,77	4,56 ± 0,30
D-004 (320 mg)	4,78 ± 0,27	4,66 ± 0,36
D-004 (640 mg)	4,85 ± 0,46	4,69 ± 0,39
D-004 (960 mg)	4,64 ± 0,29	4,50 ± 0,35
Plaquetas (células · 10 <sup>3</sup> /μL)		
Placebo	212,60 ± 31,33	209,30 ± 32,30
D-004 (320 mg)	167,11 ± 36,44 <sup>+</sup>	184,10 ± 40,62
D-004 (640 mg)	195,50 ± 38,89	208,20 ± 45,29
D-004 (960 mg)	213,5 ± 44,20	194,70 ± 45,94

Los resultados se expresan como X ± DE. X media. DE desviación estándar. <sup>+</sup> p < 0,05, <sup>++</sup> p < 0,01. Comparación *versus* placebo. Prueba de la U de Mann Whitney.

Los valores de las variables hematológicas se mantuvieron dentro de los rangos normales de cada indicador. Existieron diferencias basales en las concentraciones de las plaquetas en los grupos de 320 y 640 mg/d con respecto al placebo, no así en las correspondientes al post-tratamiento (Tabla 7).

### Análisis de EA

En esta etapa, 10 sujetos tratados y ningún placebo refirieron EA, todas síntomas GI. Así, dos sujetos tratados con 320 mg refirieron eructos, dos tratados con 640 mg refirieron eructos y mal sabor en la boca, respectivamente, mientras seis sujetos tratados con 960 mg refirieron eructos (3), mal sabor en la boca (1), constipación (1), dispepsia (1) y polifagia (1) todas clasificadas como leves y probablemente relacionadas con el tratamiento.

De acuerdo con el especial interés de constatar los posibles efectos del tratamiento sobre la actividad sexual, se indagó en cada sujeto si se había notado algún cambio en este sentido, sin que se reportara la ocurrencia de cambio alguno. No se apreciaron diferencias entre los sujetos tratados y el grupo placebo que revelaran efectos deletéreos del tratamiento sobre esta variable (Tabla 8).

### DISCUSION

El presente estudio fase I demostró que el D-004 administrado en dosis únicas o repetidas (320 a 960 mg/d) a

**Tabla 5.** Efectos de dosis repetidas de D-004 sobre los indicadores físicos de seguridad.

	Grupos	Valores basales	7 d	14 d	21 d	14 d (lavado)
Peso	Placebo	74,6 ± 14,3	74,6 ± 14,2	74,7 ± 14,3	74,5 ± 14,1	74,6 ± 14,2
	D-004 (320 mg)	68,8 ± 11,0	68,8 ± 11,0	68,8 ± 10,9	68,7 ± 11,0	68,6 ± 10,1
	D-004 (640 mg)	73,0 ± 11,2	73,0 ± 11,3	73,0 ± 11,3	73,0 ± 11,2	73,0 ± 11,2
	D-004 (960 mg)	75,5 ± 13,3	75,6 ± 13,2	75,6 ± 13,3	75,3 ± 13,0	75,4 ± 13,1
Frecuencia	Placebo	71,6 ± 9,5	74,8 ± 9,6	79,2 ± 11,1	75,4 ± 9,5	72,8 ± 7,0
	D-004 (320 mg)	74,8 ± 7,8	75,4 ± 7,3	70,8 ± 9,1	72,8 ± 5,9	73,2 ± 8,2
	D-004 (640 mg)	73,8 ± 6,7	74,8 ± 10,5	74,4 ± 11,5	77,0 ± 9,3	74,8 ± 9,4
	D-004 (960 mg)	69,0 ± 9,9	69,0 ± 6,6	72,2 ± 10,2	72,6 ± 11,1	76,0 ± 9,0
Presión arterial sistólica (mmHg)						
Acostado	Placebo	118,0 ± 4,2	114,0 ± 10,7	117,5 ± 6,3	118,0 ± 7,9	116,0 ± 7,0
	D-004 (320 mg)	117,0 ± 11,6	114,5 ± 10,7	116,0 ± 8,4	120,0 ± 6,7	115,0 ± 7,1
	D-004 (640 mg)	119,0 ± 5,7	118,0 ± 9,2	117,5 ± 8,6	123,0 ± 4,8	118,0 ± 9,2
	D-004 (960 mg)	118,0 ± 6,3	118,0 ± 6,3	116,0 ± 5,2	122,0 ± 4,2	123,0 ± 6,7
De pie	Placebo	123,0 ± 6,7	121,0 ± 11,0	122,5 ± 11,8	122,0 ± 7,9	122,0 ± 7,9
	D-004 (320 mg)	124,0 ± 10,7	124,0 ± 10,7	125,0 ± 11,8	121,0 ± 7,4	117,0 ± 8,2
	D-004 (640 mg)	122,5 ± 8,6	124,0 ± 7,0	118,0 ± 10,3	125,0 ± 5,3	122,0 ± 12,3
	D-004 (960 mg)	123,0 ± 4,8	126,0 ± 8,4	123,0 ± 6,7	126,0 ± 5,2	127,0 ± 6,7
Presión arterial diastólica (mmHg)						
Acostado	Placebo	77,0 ± 4,8	71,0 ± 9,9	76,0 ± 5,2	76,0 ± 5,2	75,0 ± 7,1
	D-004 (320 mg)	72,0 ± 9,2	70,0 ± 12,5	70,0 ± 6,7	75,0 ± 8,5	72,0 ± 6,3
	D-004 (640 mg)	76,0 ± 8,4	74,0 ± 8,4	72,0 ± 14,0	74,0 ± 7,0	74,0 ± 8,4
	D-004 (960 mg)	79,0 ± 5,7	77,0 ± 4,8	74,5 ± 9,6	78,0 ± 6,3	74,0 ± 5,2
De pie	Placebo	88,0 ± 6,3	86,0 ± 5,2	88,0 ± 6,3	86,0 ± 7,0	85,0 ± 8,5
	D-004 (320 mg)	87,0 ± 6,7	87,0 ± 6,7	85,0 ± 7,1	86,0 ± 5,2	83,0 ± 6,7
	D-004 (640 mg)	86,0 ± 8,4	84,0 ± 7,0	84,0 ± 10,7	87,5 ± 7,9	86,0 ± 7,0
	D-004 (960 mg)	89,0 ± 3,2	89,0 ± 7,4	88,0 ± 6,3	87,0 ± 4,8	85,0 ± 7,1

Los resultados se expresan como  $X \pm DE$ . X media. DE desviación estándar. Todas las comparaciones fueron no significativas.

hombres sanos resulta bien tolerado, no produce afectación de los indicadores de seguridad analizados, ni evidencias de EA comunes a los medicamentos utilizados para tratar la HPB.

La población de estudio fue homogénea como lo demuestra la similitud de sus características basales demográficas y de las principales variables de respuesta y representativa de hombres adultos sanos. No hubo ningún sujeto mal de salud incluido.

El tratamiento con dosis únicas y repetidas de D-004 no produjo modificaciones de los indicadores físicos y en especial, de la presión arterial. Por tanto, no se obtuvieron evidencias de que a estas dosis y esquemas el D-004 produzca hipotensión ortostática, uno de los posibles EA esperados, en hombres adultos sanos. De igual modo, en ambas etapas el tratamiento no afectó los valores de PSA ni las concentraciones de T y estradiol, lo que indica que desde este punto de vista, tampoco provoca EA relacionadas y que en este caso, se encontraban dentro de las posibles a tener lugar.

Por su diseño, el estudio no descarta que el tratamiento por períodos mayores pueda afectar los valores del PSA, las concentraciones de T y estradiol e inducir hipotensión postural o ambos, lo que requiere realizar ensayos de mayor duración, preferiblemente en hombres con HPB. No obstante, el hecho de que el

D-004 bloquee marcadamente *in vivo* los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos urogenitales,<sup>48</sup> pero modestamente los cardiovasculares,<sup>47</sup> hace prever que el riesgo de provocar hipotensión ortostática sea muy bajo.

El resto de las variables de laboratorio (bioquímicas y hematológicas) no mostró cambios relacionados con la terapia, más que algunas significaciones puntuales debido a una aleatorización no óptima del indicador en cuestión.

La ingestión de dosis únicas mostró una tolerabilidad excelente, solo tres sujetos (un placebo, uno tratado con 640 mg y otro con 960 mg) refirieron mareos leves. Sin embargo, en la etapa de dosis repetidas solo los sujetos tratados manifestaron EA, todas síntomas GI y aunque todas fueron leves, la mayoría estuvo relacionada con mala palatabilidad-malestar estomacal. El haber seleccionado como forma terminada una cápsula dura de contenido aceitoso y no una cápsula blanda, impidió un enmascaramiento adecuado del sabor del contenido, que dio lugar a los EA descritos, que aunque leves, pero que indican que la forma a utilizar en estudios próximos debe ser modificada, ya que esta puede propiciar una aceptación inadecuada del tratamiento. No obstante ello, y dado que eran leves y los sujetos del estudio estaban muy motivados, ninguno causó baja.

Finalmente, el tratamiento con D-004, en las dosis y esquemas indicados no produjo cambios en la esfera

**Tabla 6.** Efectos de dosis repetidas de D-004 sobre hormonas e indicadores de bioquímica sanguínea.

Grupos	Basal	21 d	14 d (lavado)
Antígeno prostático (PSA) (ng/mL)			
Placebo	0,92 ± 0,49	0,96 ± 0,55	0,59 ± 0,36
D-004 (320 mg)	0,97 ± 0,26	0,57 ± 0,13	0,60 ± 0,38
D-004 (640 mg)	0,88 ± 0,53	0,92 ± 0,63	0,74 ± 0,48
D-004 (960 mg)	0,92 ± 0,39	0,77 ± 0,40	0,71 ± 0,35
Testosterona (nmol/L)			
Placebo	5,86 ± 1,91	5,96 ± 2,44	6,07 ± 2,32
D-004 (320 mg)	6,58 ± 2,08	6,64 ± 2,25	6,86 ± 1,70
D-004 (640 mg)	6,53 ± 1,90	6,36 ± 1,72	6,28 ± 1,63
D-004 (960 mg)	6,79 ± 1,67	7,13 ± 2,00	6,96 ± 2,30
Estradiol (pg/mL)			
Placebo	33,81 ± 7,50	35,43 ± 7,55	39,83 ± 7,36
D-004 (320 mg)	37,38 ± 8,78	38,41 ± 8,34	43,64 ± 8,48
D-004 (640 mg)	35,98 ± 5,56	37,31 ± 7,38	41,65 ± 8,57
D-004 (960 mg)	34,09 ± 6,40	36,91 ± 10,01	40,13 ± 7,02
Colesterol total (mmol/L)			
Placebo	4,46 ± 0,53	4,47 ± 0,69	4,53 ± 0,78
D-004 (320 mg)	4,31 ± 0,75	3,81 ± 0,79	4,12 ± 0,63
D-004 (640 mg)	4,36 ± 0,70	4,10 ± 0,83	4,28 ± 0,79
D-004 (960 mg)	4,50 ± 0,60	4,27 ± 0,70	4,54 ± 0,73
LDL-C (mmol/L)			
Placebo	2,84 ± 0,44	2,82 ± 0,60	2,63 ± 0,49
D-004 (320 mg)	2,63 ± 0,74	2,30 ± 0,75	2,59 ± 0,62
D-004 (640 mg)	2,79 ± 0,63	2,52 ± 0,71	2,71 ± 0,73
D-004 (960 mg)	3,03 ± 0,43	2,67 ± 0,57	2,82 ± 0,77
HDL-C (mmol/L)			
Placebo	1,10 ± 0,19	1,07 ± 0,26	1,18 ± 0,32
D-004 (320 mg)	1,11 ± 0,23	1,02 ± 0,18	1,09 ± 0,23
D-004 (640 mg)	1,07 ± 0,16	1,05 ± 0,21	1,05 ± 0,20
D-004 (960 mg)	1,10 ± 0,24	1,14 ± 0,24	1,21 ± 0,23
Triglicéridos (mmol/L)			
Placebo	1,38 ± 0,69	1,56 ± 1,06	1,93 ± 1,31
D-004 (320 mg)	1,54 ± 0,77	1,31 ± 0,43	1,19 ± 0,40
D-004 (640 mg)	1,35 ± 0,57	1,45 ± 0,68	1,42 ± 0,74
D-004 (960 mg)	1,02 ± 0,47	1,27 ± 0,73	1,40 ± 0,70
AST (U/L)			
Placebo	26,60 ± 11,91	26,20 ± 3,88	25,20 ± 5,12
D-004 (320 mg)	27,80 ± 9,51	23,50 ± 4,65	28,70 ± 5,12
D-004 (640 mg)	28,40 ± 14,60	31,00 ± 8,74	28,70 ± 10,80
D-004 (960 mg)	22,20 ± 15,08	26,90 ± 4,20	29,80 ± 7,44
ALT (U/L)			
Placebo	22,20 ± 8,92	23,40 ± 11,42	21,00 ± 9,17
D-004 (320 mg)	18,30 ± 8,65	18,70 ± 8,17	26,70 ± 9,96
D-004 (640 mg)	25,80 ± 11,39	28,70 ± 20,25	33,30 ± 15,85
D-004 (960 mg)	26,60 ± 9,17	21,90 ± 8,75	23,00 ± 10,37
Glucosa (mmol/L)			
Placebo	3,63 ± 0,50	4,35 ± 0,38	3,93 ± 0,76
D-004 (320 mg)	4,27 ± 0,76	4,45 ± 0,71	4,16 ± 0,53
D-004 (640 mg)	3,85 ± 0,95	4,51 ± 0,54	3,66 ± 0,68
D-004 (960 mg)	4,27 ± 0,52 <sup>+</sup>	4,43 ± 0,42	3,65 ± 0,75
Creatinina (μmol/L)			
Placebo	99,80 ± 18,05	88,70 ± 7,83	86,70 ± 15,88
D-004 (320 mg)	95,60 ± 22,79	87,70 ± 10,88	85,30 ± 12,25
D-004 (640 mg)	94,30 ± 20,63	93,20 ± 14,79	89,00 ± 16,04
D-004 (960 mg)	105,30 ± 19,41	94,80 ± 12,96	93,60 ± 9,94

Los resultados se expresan como X ± DE. X media. DE desviación estándar. <sup>+</sup> p < 0,01. Comparación *versus* placebo. Prueba de la U de Mann Whitney.

**Tabla 7.** Efectos de dosis repetidas de D-004 sobre las variables hematológicas.

Grupos	Valores basales	21 d	14 d (lavado)
Hemoglobina (g/dL)			
Placebo	13,69 ± 0,56	13,59 ± 0,72	13,99 ± 0,81
D-004 (320 mg)	14,27 ± 1,03	14,08 ± 0,83	14,61 ± 0,54
D-004 (640 mg)	14,01 ± 1,11	13,85 ± 1,06	14,50 ± 1,53
D-004 (960 mg)	13,48 ± 1,02	13,35 ± 1,35	14,04 ± 1,17
Hematocrito (%)			
Placebo	42,47 ± 1,82	41,57 ± 2,20	42,19 ± 2,62
D-004 (320 mg)	43,37 ± 2,93	42,55 ± 2,25	43,74 ± 1,80
D-004 (640 mg)	42,61 ± 3,05	42,12 ± 2,81	43,38 ± 3,54
D-004 (960 mg)	41,99 ± 2,69	41,35 ± 3,43	43,22 ± 2,86
Conteo de leucocitos (células · 10 <sup>3</sup> /μL)			
Placebo	5,86 ± 1,16	5,98 ± 1,52	6,33 ± 1,46
D-004 (320 mg)	5,81 ± 1,19	5,81 ± 0,91	5,12 ± 1,19
D-004 (640 mg)	5,98 ± 0,90	6,10 ± 0,80	5,98 ± 1,17
D-004 (960 mg)	5,50 ± 1,09	5,54 ± 1,14	5,84 ± 1,71
Conteo de glóbulos rojos (células · 10 <sup>6</sup> /μL)			
Placebo	4,55 ± 0,39	4,58 ± 0,39	4,59 ± 0,38
D-004 (320 mg)	4,71 ± 0,42	4,63 ± 0,37	4,62 ± 0,51
D-004 (640 mg)	4,77 ± 0,42	4,70 ± 0,40	4,78 ± 0,89
D-004 (960 mg)	4,56 ± 0,38	4,51 ± 0,41	4,64 ± 0,43
Conteo de plaquetas (células · 10 <sup>3</sup> /μL)			
Placebo	225,10 ± 37,05	216,10 ± 32,93	209,10 ± 37,55
D-004 (320 mg)	176,60 ± 31,73 <sup>+</sup>	181,80 ± 34,33	181,00 ± 36,69
D-004 (640 mg)	194,8 ± 33,09 <sup>+</sup>	202,60 ± 61,85	191,20 ± 41,10
D-004 (960 mg)	223,20 ± 40,56	206,50 ± 25,73	204,80 ± 32,01

Los resultados se expresan como X ± DE. X media. DE desviación estándar. <sup>+</sup> p < 0,05. Comparación *versus* placebo. Prueba de la U de Mann Whitney.

**Tabla 8.** Efectos de dosis repetidas del D-004 sobre la actividad sexual.

Grupos	Puntaje (X ± DE)	n (%) que post tratamiento refieren		
		Igual	Mejóro	Empeoró
Placebo	0,05 ± 0,16	9/10	1/10	0/10
D-004 (320 mg)	0,03 ± 0,08	9/10	1/10	0/10
D-004 (640 mg)	0,00 ± 0,12	8/10	1/10	1/10
D-004 (960 mg)	0,00 ± 0,00	10/10	0/10	0/10

Todas las comparaciones fueron no significativas.

sexual diferentes al placebo, lo que indica que no afectó esta variable. Sin embargo, estudios de mayor duración deben seguir con detalle este aspecto, ya que es una de las esferas en que se manifiestan los EA de esta clase terapéutica.<sup>1, 3-5,9-11</sup>

En ningún caso se detectaron diferencias clínicamente relevantes después del tratamiento con respecto a los valores iniciales.

## CONCLUSIONES

El D-004 a dosis únicas (320 a 960 mg) o repetidas por 21 d, fue bien tolerado por los sujetos del estudio, sin provocar EA características de esta clase terapéutica, como hipotensión postural o cambios en las concentraciones séricas del antígeno prostático, la testosterona

o el estradiol. Estudios de mayor duración podrían confirmar los resultados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clifford G.M. and Farmer R.D. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. **Eur. Urol.**, **38**, 2-19, 2000.
2. Simpson R.J. and Benign prostatic hyperplasia. An overview of epidemiology and treatment. **Primary Care in the New NHS**, 184-186, 2001.
3. Barry M.J. and Roehrborn C.G. Benign prostatic hyperplasia. **B.M.J.**, **323**, 1042-1046, 2001.
4. Thorpe A. and Neal D. Benign prostatic hyperplasia. **Lancet**, **19**, 1359-1367, 2003.
5. Bhargava S., Canda A.E. and Chapple C.R. A rational approach to benign prostatic hyperplasia evaluation: recent advances. **Curr. Opin. Urol.**, **14**, 1-6, 2004.

6. Bartsch G., Rittmaster R.S. and Klocker H. Dihydrotestosterone and the role of 5 alpha-reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia. **Urologe**, **A 41**, 412-424, 2002.
7. Carson C. and Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. **Urology**, **61** (Suppl. 1), 2-7, 2003.
8. Michel M.C., Taguchi K., Schafers R.S., *et al.*  $\alpha_1$ -Adrenoreceptors subtypes in the human cardiovascular and urogenital systems. **Adv. Pharmacol.**, **42**, 394-398, 1998.
9. Sandhu J.S. and Te A.E. The role of 5 alpha-reductase inhibition as monotherapy in view of the MTOPS data. **Curr. Urol. Rep.**, **5**, 274-279, 2004.
10. Lam J.S., Romas N.A. and Lowe F.C. Long term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. 10 year follow up. **Urology**, **61**, 354-357, 2003
11. Olke M., Hofner K., Berges R.R. and Jonas U. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia syndrome with alpha 1-receptors blockers. Basic principles and clinical results. **Urologe A**, **41**, 425-441, 2002.
12. Lowe F.C., Dreikorn K., Borkowski A., *et al.* Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. **Prostate**, **37**, 187-193, 1998.
13. Djavan B., Fong Y. K., Chaudry A., *et al.* Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. **World J. Urol.**, **23**, 253-256, 2005.
14. Plosker G.L. and Brodgen R.N. Serenoa repens (Permixon): A review of its pharmacological and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. **Drugs & Aging**, **9**, 379-395, 1996.
15. Bombardelli E., Morazzoni P. and Small J.K. Serenoa repens (Bartram). **Fitoterapia**, **68**, 99-113, 1997.
16. Gordon A.E. and Shaughnessy A.F. Saw palmetto for prostate disorders. **Am. Fam. Physician.**, **67**, 1281-1283, 2003.
17. Paubert-Braquet M., Richardson F.O., *et al.* Effect of Serenoa repens extract (Permixon) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. **Pharmacol. Res.**, **34**, 171-179, 1996.
18. Weisser H., Tunn S., Behnke B. And Krieg M. Effects of the Sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5-alpha reductase activity in human prostatic hyperplasia. **Prostate**, **28**, 300-306, 1996.
19. Bayne C.W., Donnelly F., Ross M. and Habib F.K. Serenoa repens (Permixon) a 5-alpha-reductase types I and II inhibitor: new evidence in a co-culture model of BPH. **Prostate**, **40**, 232-241, 1999.
20. Raynaud J.P., Cousse H. and Martin P.M. Inhibition of type 1 and 2 5 alpha reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. **J. Steroid. Biochem.**, **82**, 233-239, 2002.
21. Habib F. K., Ross M., Ho C. K., *et al.* Serenoa repens (Permixon) inhibits the 5 alpha-reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. **Int. J. Cancer**, **20**, 114, 190-194, 2005.
22. Rhodes C.W., Priomka R.L. and Berman C., *et al.* Comparison of finasteride (PROSCAR), a 5 alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts *in vitro* and *in vivo* 5 alpha reductase inhibition. **Prostate**, **20**, 43-51, 1993.
23. Carilla E., Briley M., Fauran F. *et al.* Binding of Permixon (R), a new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in rat prostate. **J. Steroid. Biochem.**, **20**, 521-523, 1984.
24. El-Sheikh M.M., Dakkak M.R. and Saddique A, The effect of Permixon on androgen receptors. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **6**, 397-399, 1988.
25. Gutierrez M., Garcia de Boto M.J., Cantabrana B. and Hidalgo A. Mechanisms involved in the spasmolytic effect of extracts from Sabal serrulata fruit on smooth muscle. **Gen. Pharmacol.**, **27**, 171-176, 1996.
26. Goepel M., Hecker U. Krege S. *et al.* Saw palmetto potently and non-competitively inhibits human alpha 1 adrenoreceptors *in vitro*. **Prostate**, **38**, 208-215, 1999.
27. Goepel M., Dihn L., Mitchell A., *et al.* Do saw palmetto extracts block human  $\alpha_1$ -adrenoreceptors subtypes *in vivo*? **Prostate**, **46**, 226-232, 2001.
28. Wilt T., Ishani A. and Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. **Cochrane Database Syst. Rev.**, **3**, CD001523-CD001423, 2002.
29. Boyle P, Robertson C., Lowe F. and Roehrborn C. Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Urology**, **55**, 533-539, 2000.
30. Boyle P, Robertson C., Lowe F. and Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, **173**, 516-520, 2005.
31. Grasso M., Montesano A., Buonaguidi A. *et al.* Comparative effects of alfuzosin *versus* Serenoa repens in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. **Arch. Esp. Urol.**, **48**, 97-103, 1995.
32. Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G. *et al.* Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. **Prostate**, **29**, 231-240, 1996
33. Marks E. Effects of Saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. **J. Urol.**, **163**, 1451-1456, 2000.
34. Debruyne F, Koch G. and Boyle P, *et al.* Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. **Eur. Urol.** **4**, 497-506, 2002.
35. Aliev Iu. G., Vinarov A.Z., Lokshin K.L. and Spivak L.G. Five-years experience in treating with prostatic hyperplasia patients with permixon (Serenoa repens Pierre Fabre Medicament). **Urologia**, **1**, 23-25, 2002.
36. Gordon A.E. and Shaughnessy A.F. Saw palmetto for prostate disorders. **Am. Fam. Physician.**, **67**, 1281-1283, 2003.
37. Pytel Y. A., Lopatkin N.A., Gorilovskii L.M., *et al.* The results of long-term permixon treatment in patients with symptoms of lower urinary tracts dysfunction due to benign prostatic hyperplasia. **Urologia**, **2**, 3-7, 2004.
38. Hutchison A., Farmer R., Verhamme K., *et al.* The Efficacy of Drugs for the Treatment of LUTS/BPH, A Study in 6 European Countries. **Eur. Urol.**, **27**, 2006 [Epub ahead of print].
39. Willetts K.E., Clements M.S., Champion S., *et al.* Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. **B.J.U. Int.**, **92**, 267-270, 2003.
40. Bent S., Kane C., Shinohara K., *et al.* Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia **New Engl. J. Med.**, **354**, 557-566, 2006.
41. Arruzazabala M.L., Carbajal D., Más R. *et al.* Preventive effects of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm (*Rostoynea regia*) fruits, on prostate hyperplasia induced with testosterone on intact and castrated rodents. **Drugs Exptl. Clin. Res.**, **XXX**, 227-234, 2004.
42. Carbajal D., Arruzazabala M.L., Más R. *et al.* Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on inhibiting prostate hyperplasia induced with testosterone and dihydrotestosterone in rats. **Curr. Ther. Res. Clin. & Exptl.**, **65**, 505-514, 2004.
43. Noa M. Arruzazabala M.L., Carbajal, D., *et al.* Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on histological changes of prostate hyperplasia induced with testosterone in rats. **Int. J. Tiss. React.**, **XXVII**, **198**, 203-212, 2005,
44. Carbajal D., Molina V., Más R., Arruzazabala M.L. Therapeutic effect of D-004, a lipid extract from *Roystonea Regia* fruits, on prostate hyperplasia induced in rats. **Drugs Exptl. Clin. Rest.**, **XXXI**, 193-198, 2005.
45. Pérez Y., Menéndez R., Más R. and González R. *In vitro* effect of D-004, a lipid extract from the Cuban Royal palm (*Roystonea regia*) fruits, on the activity of prostate steroid 5-alpha reductase **Curr. Ther. Res. Clin. & Exptl.**, 2006 (En prensa).
46. Pérez Y., Menéndez R., Más R. y González R.M. Efecto *in vitro* del D-004, extracto lipídico de los frutos de la palma real, sobre receptores androgénicos de tejido prostático. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **38**, 2007.
47. Arruzazabala M.L., Más R., Carbajal D. and Molina V. Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on *in vitro* and *in vivo* effects mediated by  $\alpha$ -adrenoreceptors in rat **Drugs R. & D.**, **6**, 281-28, 2005.
48. Arruzazabala M.L., Más R., Molina V., *et al.* Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats. **Drugs R. & D.**, **7**, 233-241, 2006.

49. Menéndez R., Carbajal D., Más R., *et al.* Efecto del D-004, extracto lipídico de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) sobre el granuloma inducido por algodón en ratas y sobre la lipoxigenasa presente en leucocitos polimorfonucleares. **Acta Farm Bonaerense**, 2006 (En prensa).
50. Gutiérrez A., Gámez R. y Pardo B. Toxicología aguda del D-004. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **38**, 2007.
51. Gámez R., Más R., Noa M. *et al.* Oral acute and subchronic toxicity of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in rats. **Drugs under Exp. Clin. Res.**, **31**, 101-108, 2005.
52. Gutiérrez A., Marrero G., Gámez R., *et al.* Evaluación del D-004 en el Ensayo de Ames por incorporación directa a placa. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, No. especial (CD ROM), **37**, 2005.
53. Gámez R., Fernández I., Gutiérrez A. y García H., Evaluación Genotóxica *in vivo* del D-004 en el ensayo de micronúcleos en médula ósea en Ratones. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, No. especial (CD ROM), **37**, 2005.
54. Friedewald W.T, Levy I.R., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, **18**, 499-50, 1972.
55. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **30**, 239-245, 1981.
56. O'Brien P.C. and Shampo M.C. Statistical considerations for performing multiple tests in a single experiment 5. Comparing two therapies with respect to several endpoints. **Mayo Clin. Proc.**, **63**, 1140-1143, 1986.



## CONVOCATORIA ÚNICA

### DIPLOMADO

La Calidad  
de los Laboratorios  
Analíticos



La Universidad de la Habana se complace en invitarle a participar en el Diplomado "La Calidad de los Laboratorios Analíticos". Este centro de altos estudios tiene una gran tradición en la enseñanza de postgrado. Su claustro, integrado por una elevada proporción de doctores en ciencias, organiza actividades docentes para la formación de profesionales con todas las modalidades de la educación universitaria de postgrado: adiestramientos, diplomados, maestrías y doctorados. Estos esfuerzos están dirigidos en gran medida al postgrado internacional con la participación de alumnos de Iberoamérica y otras latitudes.

El programa del Diplomado se fundamenta en la concertación de tres campos del conocimiento en el plano teórico-práctico: la teoría de la calidad de los laboratorios, los métodos quimiométricos (entre los que se destacan los estadísticos) y la Computación como herramienta.

Abarca 200 horas y consta de cinco cursos de postgrado y el desarrollo de un trabajo final, el cual estará dirigido a la solución de problemas prácticos usuales sobre calidad de los laboratorios de análisis químico.

- Curso de Postgrado "Quimiometría para la Calidad" (30 h).
- Curso de Postgrado "La Calidad de los Laboratorios Analíticos" (45 h).
- Curso de Postgrado "Muestreo y Calidad" (20 h).
- Curso de Postgrado "Computación para la Calidad" (30 h).
- Curso de Postgrado "Acreditación de los Laboratorios Analíticos" (20 h).
- Desarrollo del Trabajo Final y Evaluación (55 h).

Se incluyen horarios de consultas individuales con los profesores y de labores independientes en el laboratorio de Computación.

Versiones completas o abreviadas de esos cursos se han impartido en México, Uruguay, Argentina, Panamá, Perú, Guatemala y Cuba. Dos de ellos forman parte de programas de maestría y doctorado de la Universidad de la Habana.

#### Profesores

Dr. Manuel Alvarez Prieto (Coordinador del Diplomado) [malvarez@imre.oc.uh.cu](mailto:malvarez@imre.oc.uh.cu)

Dra. Nancy Martínez Alfonso [nancy@rect.uh.cu](mailto:nancy@rect.uh.cu)

M.Sc. Juan Jiménez Chacón [jjimenez@imre.oc.uh.cu](mailto:jjimenez@imre.oc.uh.cu)

#### Aseguramiento

Sra. Mariela Hurtado Camero [mhc@imre.oc.uh.cu](mailto:mhc@imre.oc.uh.cu)

#### Organización

Universidad de la Habana, Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Laboratorio de Investigaciones y Servicios de Análisis Químico.

Calzada de Zapata entre Calles G y Mazón, El Vedado, Ciudad de La Habana, Código Postal 10400, Cuba.

Teléfonos: (537) 870 7666 y 870 5707. Fax: (537) 879 4651.