



Tractament de la hipertròfia prostàtica

I també:
Grepafloxacina i
levofloxacina

La hipertròfia benigna de pròstata (HBP) es manifesta amb diversos símptomes urinaris. Els símptomes **obstructius** són disúria, goteig en acabar la micció, disminució del raig d'orina, sensació de buidament incomplet i retenció. Els **irritatius** són pol·laciúria, nictúria i urgència. En un número anterior s'hi tractaven les alteracions de la funció urinària, tant per causa de la pròstata com d'origen no prostàtic, i el seu tractament (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 9, 7-10, 1995). Dades recents suggereixen que el tractament farmacològic no només pot millorar els símptomes i el flux urinari, sinó que també pot prevenir les complicacions a llarg termini.

L'objectiu del tractament és pal·liar els símptomes, millorar el flux urinari i la qualitat de vida dels pacients, i prevenir les complicacions com la retenció aguda d'orina i la necessitat de cirurgia. Atès que no sempre té un curs progressiu i que la incidència de complicacions és baixa, en cas que el pacient presenti símptomes lleugers i ben tolerats, es pot adoptar una conducta expectant. Els pacients amb símptomes intensos o complicacions derivades de l'obstrucció, com retenció d'orina o infeccions recurrents, neces-

siten tractament quirúrgic. La resecció de la pròstata és la intervenció d'elecció, però es pot associar a complicacions com impotència i incontinència. Els pacients amb símptomes moderats però mal tolerats poden millorar amb el tractament farmacològic.

Tractament farmacològic

Els **bloquejadors adrenèrgics α_1** , com la **prazosina**, redueixen el to simpàtic de la musculatura del coll vesical i de la pròstata i milloren els símptomes i el flux urinari. Això no obstant, no redueixen la mida de la pròstata ni modifiquen l'evolució natural, i no s'ha demostrat que disminueixin el nombre d'intervencions quirúrgiques. En un assaig clínic en pacients amb símptomes moderats, independentment de la mida de la pròstata, la **terazosina** va millorar més els símptomes i el flux urinari que la finasterida, i la seva combinació amb finasterida no va ser millor que la terazosina sola (*N Engl J Med*, 335, 533-539, 1996). Es considera que els diferents bloquejadors adrenèrgics α_1 tenen una eficàcia similar, bé que es diferencien en la semivida d'eliminació i en conseqüència en la durada dels seus

efectes. La **doxazosina** i la **terazosina** tenen una semivida més prolongada i es prenen una vegada al dia. Els efectes cardiovasculars dels bloquejadors adrenèrgics α_1 , sobretot hipotensió ortostàtica a l'inici, poden obligar a abandonar el tractament en un 5% dels casos. Per tal de minimitzar-ne els efectes, es recomana començar amb dosis baixes i ajustar-les després. L'**alfuzosina** i la **tamsulosina** inhibeixen el receptor α_{1A} i semblen ser més selectives sobre el teixit prostàtic, però calen estudis a llarg termini per determinar si aquesta selectivitat es tradueix en menys efectes sistèmics que els altres bloquejadors adrenèrgics α_1 (*Drugs*, 57, 9-17, 1999).

La **finasterida**, un **inhibidor de la 5 α -reductasa**, redueix el volum de la pròstata perquè impedeix la formació de dihidrotestosterona i disminueix l'activitat androgènica. La seva eficàcia és proporcional al grau d'hipertrofia. En els pacients que presenten una hiperplàsia evolucionada, pot arribar a reduir el volum de la glàndula en un 20-25% després de sis mesos de tractament, i hi produeix una millora modesta dels símptomes (*N Engl J Med*, 327, 1185-1191, 1992; *Drug Safety*, 18, 161-170, 1998; *Urology*, 48, 398-405, 1996). A llarg termini disminueix el risc de complicacions (*Urology*, 49, 839-845, 1997). Els episodis de retenció aguda d'orina i les necessitats de cirurgia es redueixen en un 55% en 4 anys (*N Engl J Med*, 338, 557-563, 1998).

La finasterida pot produir alteracions sexuals, com impotència, trastorns de l'ejaculació i disminució de la libido, les quals són freqüents (5-10%) i d'aparició precoç. Atès que pot modificar les xifres d'antigen prostàtic específic, abans de començar el tractament amb finasterida cal descartar un càncer de pròstata. S'ha suggerit que

és teratogènica en animals, i per això es recomana que les dones en edat fèrtil no la prenguin ni manipulin.

Alguns estudis, de durada mitjana de 9 setmanes, suggereixen que la **Serenoa repens** produeix una millora dels símptomes i del flux urinari similar a l'obtinguda amb finasterida, i amb menys efectes adversos (*JAMA*, 280, 1604-1609, 1998). Seria convenient disposar de més estudis a fi de determinar la seva eficàcia a llarg termini i la capacitat per prevenir les complicacions. En conjunt, hi ha pocs assaigs clínics de durada suficient que comparin directament aquests tres grups de fàrmacs, i això impedeix fer recomanacions molt precises sobre l'estratègia de tractament.

Conclusió

Els símptomes de la hipertrofia benigna de pròstata són la conseqüència d'un procés normal de l'envelliment. No necessiten tractament mentre són lleus, i cal descartar una etiologia neoplàstica. En els pacients amb símptomes intensos o que pateixen complicacions està indicat el tractament quirúrgic. Els pacients amb símptomes moderats i mal tolerats poden millorar amb tractament farmacològic. Els bloquejadors adrenèrgics α_1 serien els fàrmacs d'elecció per a molts pacients, perquè milloren els símptomes i el flux urinari independentment de la mida de la pròstata. En els pacients amb engrandiment de la pròstata, es pot provar la *Serenoa repens* i, si la resposta és insuficient, la finasterida. En qualsevol cas, cal que el pacient estigui informat sobre els beneficis i riscos de les opcions terapèutiques i que participi en la selecció del tractament.

Estudi econòmic del tractament de la hiperplàsia de pròstata

fàrmac	dosi diària (mg)	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament
finasterida	5	183	5.490
alfuzosina	5-10	131	3.930
prazosina	4	29	870
terazosina	5	137	4.110
doxazosina	4	116	3.480
tamsulosina	0,4	180	5.400
serenoa repens	320	111	3.345

Grepafloracina i levofloracina

Recentment s'han comercialitzat tres noves fluoroquinolones: grepafloracina, levofloracina i trovafloracina. La trovafloracina es va retirar a causa del risc d'hepatotoxicitat greu. La seva promoció es basa en dos aspectes diferencials en comparació de ciprofloracina i ofloracina: l'espectre antibacterià és més ampli i poden ser administrades en una dosi única diària. Tot seguit es revisen l'eficàcia i la seguretat d'aquestes noves quinolones, per tal de definir el seu lloc en terapèutica.

Activitat antibacteriana i característiques farmacològiques

Les fluoroquinolones, com la ciprofloracina, són actives *in vitro* sobre els bacteris gramnegatius, però són menys actives sobre els grampositius i molt poc sobre els anaerobis. L'activitat antibacteriana de les noves quinolones sobre els bacteris gramnegatius és similar a la de la ciprofloracina. Són més actives sobre els bacteris grampositius com el pneumococ (també els productors de penicil·linasa) i altres patògens respiratoris com *Chlamydia*, *Legionella* i *Mycoplasma*. Els bacteris resistents a una fluoroquinolona sovint presenten resistència encreuada a les altres (*Ann Pharmacother*, 33, 48-60, 1999; *Drug Ther Bull*, 37, 6-8, 1999).

Les dues s'absorbeixen bé per via oral i s'administren en una dosi única diària. La levofloracina es pot administrar també per via parenteral. A la taula 1 se'n resumeixen les principals característiques farmacocinètiques. En cas de nefropatia cal ajustar la dosi de levofloracina i en els pacients hepatòpates es recomana reduir la de grepafloracina.

Eficàcia

En les indicacions autoritzades per a aquestes noves quinolones, els assaigs clínics compara-

tius han mostrat una eficàcia similar a les alternatives de referència. Les dues estan aprovades per al tractament de la pneumònia comunitària i les exacerbacions bacterianes agudes de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). A més, la levofloracina també està indicada per al tractament de la sinusitis aguda i infeccions cutànies i de teixits tous, i la grepafloracina en algunes infeccions genitals (gonocòccia no complicada i uretritis i cervicitis per *Chlamydia trachomatis*).

En la **pneumònia adquirida a la comunitat**, la levofloracina ha mostrat una eficàcia similar a la ceftriaxona i la cefuroxima axetil, i la grepafloracina similar a l'amoxicil·lina (*Drug Ther Bull*, 37, 6-8, 1999). En les **exacerbacions bacterianes agudes de la MPOC** la levofloracina s'ha comparat amb cefaclor i cefuroxima axetil, i la grepafloracina amb amoxicil·lina i ciprofloracina, amb taxes de resposta similars.

En les **infeccions cutànies** la levofloracina ha mostrat taxes de curació similars a la ciprofloracina (*Int J Clin Pract*, 52, 69-74, 1998). En les **infeccions urinàries** la levofloracina és comparable a la ciprofloracina.

En el tractament de la **gonocòccia no complicada**, la grepafloracina ha mostrat una eficàcia similar a la cefixima (*Drug Ther Bull*, 37, 6-8, 1999). En la cervicitis per *C. trachomatis* la grepafloracina s'ha mostrat similar a la doxiciclina.

Efectes indesitjats i precaucions

El perfil d'efectes indesitjats és el de les fluoroquinolones. Poden produir cefalea, nàusees, vòmits, diarrea, vertigen, fotosensibilitat, estimulació del SNC, artropatia, tendinitis i augment de les transaminases. Els efectes adversos més freqüents de la grepafloracina i la levofloracina són els gastrointestinals.

Taula 1. Característiques farmacocinètiques de grepafloracina i levofloracina.

	dosi diària	t _{1/2} (h)	eliminació
grepafloracina	600 mg	12-15	90% metabolització hepàtica
levofloracina	500 mg	6-8	renal (15% metabolització hepàtica)

La grepafloxacina pot allargar l'interval QT i està contraindicada en pacients amb antecedents d'allargament del QT, hipopotassèmia, insuficiència cardíaca i arítmies, i cal evitar-ne l'ús concomitant amb altres fàrmacs que allarguen el QT. En principi les fluoroquinolones estan contraindicades en pacients epilèptics, i tampoc no se'n recomana l'ús en pacients amb antecedents d'epilèpsia o els tractats amb fàrmacs que poden induir convulsions, com anti-psi-còtics i antidepressius, en dones gestants i en nens.

L'ús concomitant d'antiàcids, sucralfat i preparats amb ferro pot reduir l'absorció gastrointestinal de les dues, i totes poden augmentar les concentracions plasmàtiques de teofil·lina.

Conclusió

Tot i que aquestes noves quinolones tenen una activitat antibacteriana més àmplia i una semivida més llarga que permet una administració al dia, no s'ha demostrat que presentin avantatges sobre els fàrmacs de primera elecció, més barats, recomanats en les indicacions avaluades. Tant els bacteris grampositius com gramnegatius mostren resistències encruades entre aquestes noves quinolones i les més antigues. A fi de minimitzar el risc d'aparició de resistències, cal restringir-ne l'ús i reservar-les per a indicacions molt específiques. L'ús de les noves quinolones en atenció primària s'ha de reservar només com a segona o tercera alternativa, quan els antibiòtics d'elecció estan contraindicats.

Data de redacció d'aquest butlletí: **abril de 1999**

En el proper número: **Tractament de la rinitis al·lèrgica Orlistat.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. Subdirector Eugeni Sedano i Monasterio. Coordinadora Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. Cap de redacció Joan-Ramon Laporte i Roselló. Redactora Montserrat Bosch i Ferrer.

Comité científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.
