

ARTÍCULOS ORIGINALES

Adherencia al tratamiento de pacientes diagnosticados con HPB y manejados con alfabloqueadores*

Jaime Díaz B. (q.e.p.d.)*
 José Miguel Silva H. **
 Alejandro Jaramillo N.***

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los síntomas urinarios bajos secundarios a la hiperplasia prostática benigna (HPB) cambió de manera importante desde la aparición de los alfabloqueadores.

La HPB constituye un problema mayor de salud en los hombres y afecta especialmente a los individuos mayores de 50 años(2). Previo a 1980, la prostatectomía era la única intervención ampliamente aceptada para HPB(1).

La cirugía continúa siendo el tratamiento más frecuente de los síntomas obstructivos del tracto urinario de salida. El procedimiento quirúrgico de resección transuretral de próstata (RTUP), es mucho más común que la prostatectomía abierta. La RTUP es efectiva para reducir los síntomas excepto en aquellos en los que eran inicialmente leves(3) (4).

El entusiasmo por la terapia medicamentosa ha sido soporado en parte por las limitaciones de la prostatectomía, que incluye morbilidad del procedimiento quirúrgico, fallas para conseguir un resultado exitoso, y la necesidad de reintervención en un porcentaje de pacientes. Aunque la terapia medicamentosa no alcanza los mismos niveles de eficacia que la prostatectomía y su uso se limita a los casos moderados o leves, su atractivo es que los resultados clínicos se obtienen con menores, menos serios y reversibles efectos secundarios[1].

La razón por la que se utilizan los bloqueadores de los receptores alfa se basa en la hipótesis de que la fisiopatología

de la HPB es en parte causada por obstrucción del vaciamiento vesical, mediada por adrenorreceptores alfa 1 localizados en el músculo liso prostático (Caine, 1986). Seguidamente, varios investigadores demostraron que la tensión del músculo liso prostático es mediada por los alfa 1 adrenorreceptores[1].

La fenoxibenzamina, un alfabloqueador no selectivo, demostró ser altamente eficaz en el tratamiento de la HPB.

El Dr. Marco Caine y cols. en 1978 en un estudio doble ciego controlado, sobre el contenido de receptores adrenérgicos y noradrenérgicos en el estroma prostático, cápsula y cuello vesical sugirió la utilización de los alfabloqueadores en el tratamiento de la HPB. Utilizando fenoxibenzamina, un alfabloqueador no selectivo, encontró evidencia clínica significativa de mejoría en las tasas de flujo pico y flujo promedio. Además se reportó una disminución importante de la frecuencia miccional diurna y nocturna. El residuo posmiccional no mostró variación. Caine y cols. midieron las presiones uretrales y confirmaron la disminución

* Tomado de "Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia". ISIS medical Media. 1996. pg. 75, Edited by: Kirby R.S.

** Profesor asociado (q.e.p.d.).

*** Profesor asistente.

***Residente IV Urología. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.

en la presión de cierre en la uretra prostática. Se concluyó que había buena evidencia acerca de la eficacia del tratamiento. Su limitación fue la alta incidencia y severidad de los efectos clínicos adversos[5].

Los bloqueadores de receptores alfaadrenérgicos se pueden clasificar de acuerdo a la selectividad y la vida media de eliminación sérica. Se describen dos tipos de adrenorreceptores: alfa 1 y alfa 2. El adrenorreceptor alfa 1 tiene 3 subtipos, el alfa 1^a, predominante en el estroma de la próstata humana[8].

La tamsulosina es un bloqueador alfa 1 selectivo con potente efecto sobre la HPB. Un metanálisis de los estudios europeos controlados con placebo, muestra que 25 pacientes (7% de 381) en el grupo de tamsulosina y 15 pacientes (8% de 193) en el grupo placebo interrumpieron los estudios. 17 pacientes (4.5%) tratados con tamsulosina y 7 pacientes (3.6%) tratados con placebo abandonaron el tratamiento por causa de los efectos adversos.

Los eventos adversos más comunes, fueron eyaculación anormal (4.5%), mareos, (3.4%) e infección (3.1%) en el grupo de la tamsulosina y mareos (3.1%) y síndrome gripal (2.6%) en el grupo placebo[6].

La alfuzosina es un medicamento alfabloqueador que permite una dosis diaria terapéutica.

Los estudios con alfuzosina muestran las siguientes cifras de abandono del tratamiento únicamente por efectos adversos: 5.6% (8 de 143 pts.) en el grupo de alfuzosina y 4% (6 de 150 pts.) en el grupo placebo.

El lo que respecta a la terazosina, la incidencia de efectos colaterales puede aumentar con el incremento de la dosis. Sin embargo, las dosis orales hasta de 20 mg día son usadas con seguridad en el tratamiento de la hipertensión. Para el tratamiento de la HPB usualmente se recomienda una gama de dosis de 5 a 10 mg[7].

Los retiros debido a eventos adversos ocurrieron en el 9.0% de los pacientes con terazosina y el 7.2% en los pacientes con placebo. [10].

Otro estudio realizado en Holanda y publicado en 2002, en donde se comparan estos 3 medicamentos en una población de 316 pacientes con STUS, reportó una tasa de suspensión del tratamiento del 64% a los 3 años y 79% a los 5 años y de reinicio del tratamiento de 38% a los 3 años y de 54% a los 5 años.

La tasa de suspensión del tratamiento se comportó así: Terazosin (49%) Alfuzosin (37%) Tamsulosin (27%). La cau-

sa de estos abandonos fue por mejoría de la sintomatología y/o decisión de realizarse un procedimiento quirúrgico[11].

Según las guías de práctica clínica de la Sociedad Colombiana de Urología, sobre hiperplasia prostática benigna (agosto de 2001), “el bloqueo alfa 1 adrenérgico es efectivo y seguro para el manejo de los síntomas de HPB y puede considerarse como una alternativa terapéutica. No existe evidencia de la disminución del tamaño prostático con esta terapia. La mejoría de los síntomas ha sido bien documentada y su eficacia se mantiene en estudios que cuentan a la fecha con cuatro años de seguimiento”[12].

Tanto las guías de hiperplasia prostática benigna de la American Urological Association como de la European Urological Association, comparando diferentes medicamentos alfabloqueadores, recomiendan el tratamiento médico con alfabloqueadores en la dosis recomendadas en los estudios, como una alternativa de tratamiento para la HPB(13, 14). La EUA (European Urological Association) recomienda suspender el tratamiento si el paciente no presenta mejoría de los síntomas luego 4-6 semanas de utilización[14].

La terapia medicamentosa es actualmente considerada el tratamiento alternativo de elección para aquéllos con contraindicaciones absolutas para cirugía. Ya que la gran mayoría de hombres que se realizan resección transuretral de próstata no presentan contraindicaciones absolutas para la intervención, y prefieren opciones no quirúrgicas, el número de prostatectomías realizadas en todo el mundo ha disminuido. Un estudio del U.S. Medicare Database reveló que el número absoluto de prostatectomías en Estados Unidos, bajó de 250,000 en 1987 a 116,000 en 1996 y a 88,000 en el año 2000[1].

Según la bibliografía, las causas del abandono del tratamiento han sido netamente médicas y no se han tenido en cuenta otros factores tales como los económicos.

En Colombia, los medicamentos alfabloqueadores no están incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS), motivo por el cual el paciente debe pagar su tratamiento. Esto es un problema importante en cuanto a que representa un gasto para el paciente (superior a los \$50.000 mensuales) y hace fácil pensar que cuando el paciente no tiene los recursos necesarios pues simplemente suspende el tratamiento.

Nosotros planteamos la hipótesis que la causa más frecuente de abandono del tratamiento médico con alfabloqueadores en pacientes con HPB en Colombia es el factor económico.

En este estudio se pretende evaluar la adherencia al tratamiento de los pacientes diagnosticados con HPB que son manejados con alfabloqueadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohortes, analítico, observacional, prospectivo en donde se crearon dos grupos: el grupo de estudio, constituido por pacientes de la consulta externa del Hospital Universitario San Ignacio, en quienes entre el urólogo tratante y el paciente hayan optado por el tratamiento con alfabloqueadores para mejorar la sintomatología obstructiva del tracto urinario de salida, secundaria a HPB.

El grupo control, integrado por pacientes con igual patología y el mismo tipo de medicamentos. La diferencia entre los grupos estuvo en que los pacientes del grupo de estudio tienen que comprar la medicación mientras que a los del grupo control les es suministrada institucionalmente. Los pacientes fueron seguidos mensualmente mediante llamada telefónica, durante un año.

RESULTADOS

Desde abril de 2003, hasta abril de 2005, se incluyeron un total de 79 pacientes, los cuales fueron captados en el servicio de consulta externa del Hospital San Ignacio y del Hospital Central de la Policía, en la ciudad de Bogotá.

Luego de haber excluido del estudio a los pacientes que no presentaron datos de ubicación tanto en el grupo de estudio como en el de control, quedaron en el grupo de estudio 43 pacientes.

De estos 43 pacientes, 17 sí se toman o tomaron el medicamento. El resto, es decir los 26 restantes suspendieron el tratamiento. Las razones para haberlo suspendido:

1. Medicamento costoso: 16 pacientes.
2. Efectos secundarios: 1 paciente.
3. Orden médica: 1 paciente.
4. No sintió mejoría: 2 pacientes.
5. Cambio en la conducta: 6 pacientes. Estos pacientes fueron todos operados.

Del grupo control quedaron 25 pacientes. De éstos, sí se toman el medicamento 15 pacientes. Suspendieron el medicamento 10 pacientes. Las razones por las cuales suspendieron el medicamento fueron:

1. Efectos secundarios: dos pacientes.
2. Orden médica: tres pacientes.
3. No disponibilidad del medicamento: cuatro pacientes.
4. Cambio en la conducta: un paciente.

El 61.5% de los pacientes del grupo de estudio que suspendió el tratamiento lo hizo por factores económicos. El 3.8% lo suspendió por presentar un episodio de lipotimia. Otro tanto por orden médica. El 7.7% lo suspendió por no referir mejoría. El 23% suspendió el medicamento por cambio en la conducta (fueron operados).

En el grupo control, de los 10 pacientes que suspendieron el medicamento, el 20% los hicieron por efectos secundarios; el 30% por orden médica. El 40% por no disponibilidad del medicamento. Un solo paciente fue operado.

El tiempo promedio de la toma del medicamento en los pacientes que suspendieron el tratamiento en el grupo de estudio por todas las razones fue de 3.65 meses (con un rango entre 1 y 11 meses). En el grupo control el tiempo promedio fue de 4.1 meses, con un rango entre 1 y 11 meses.

El tiempo promedio que tomaron el tratamiento los pacientes que lo suspendieron por haber sido operados en el grupo de control fue de 4.22 meses, con un rango entre 1 y 11 meses.

En el grupo control, un solo paciente suspendió el tratamiento por haber sido operado luego de 11 meses.

CONCLUSIONES

El costo de los medicamentos alfabloqueadores utilizados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna hace que los pacientes lo suspendan, convirtiéndose en la causa más frecuente de abandono, inclusive por encima de los efectos secundario y de la orden médica. En nuestro estudio, casi el 62% de los pacientes, lo suspendieron por factores económicos.

Es importante analizar que si no se tiene en cuenta el factor económico como causa de abandono de la terapia médica, las razones por las que lo abandonaron en los dos grupos son prácticamente las mismas y en los mismos porcentajes, siendo los eventos secundarios, en este caso el principal factor. Esto va en relación con lo descrito anteriormente en este artículo.

Mientras exista para el paciente la alternativa del tratamiento médico sin tener que pagar por ello, la tendencia será a seguirlo tomando hasta que haya alguna razón para cambiar la conducta. Esto se puede concluir de los resultados arrojados en el grupo control, en donde el único paciente que suspendió el tratamiento por cambio en la conducta, lo hizo luego de 11 meses.

Por otro lado, si analizamos globalmente el grupo de pacientes que suspendió el medicamento en el grupo de estu-

dio, casi el 30% de los pacientes fue operado antes de un año de iniciado el tratamiento.

Este hallazgo nos debe llevar a la idea de si, con base en el alcance socioeconómico del paciente, se debe analizar detenidamente la conducta propuesta con el fin de proponer un tratamiento diferente al medicamentoso, es decir el quirúrgico, con el fin de ahorrarle al paciente tiempo y dinero. Sabemos que el tratamiento mádico es de primera elección en países desarrollados, según lo confirma las diferentes guías comentadas anteriormente, pero dadas las condiciones de nuestro sistema de salud, la alternativa quirúrgica debe ser una opción a la mano del paciente y el urólogo.

Otro punto importante en las conclusiones es que la HPB es una enfermedad cada día más relevante en nuestro medio, con tasas que superan el 51% en hombres mayores de 60 años. Según nuestra pirámide poblacional, cada vez hay más adultos mayores. Por tal motivo, los medicamentos alfabloqueadores cada vez se prescriban más, ya que, como hemos visto, son una alternativa de tratamiento de primera línea. Esta es una razón importante para que las EPS incluyan esta clase de medicamentos en el listado POS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Campbell's Urology*. Octava edición, t. 2, mayo de 2002, págs. 1297-1298.
2. Barry M.J., Beckley S., Bole P., et al. "Importance of understanding the epidemiology and natural history of BPH". In: Cockett A.T.K., Aso Y., Chatelain C., et al., eds. *The international consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. S.C.I. Proceeding of the Conference, Paris, June 26, 27, 1991: 13-21.
3. Doll H.A., Black N.A., Mc Pherson K., Flood A.B., Williams G.B., Smith J.C. Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy. *J Urol*. 1992; 147: 1566-1573.
4. Fowler F.J. Patient report of symptoms and quality of life following prostate surgery. *Eur. Urology*. 1991; 20 (suppl. 2): 44-49.
5. Caine M., Perlberg S., Meretyc S. A placebo controlled double blind study of the effect of Phenoxibenzamine in Benign Prostatic Obstruction. *Br. J Urol*, 1978; 50: 551-554.
6. Abrams P., Chapple C.R., Wyndaele J.J., Nordling. Tamsulosin, the first prostate selective alpha 1a, adrenoceptor antagonist: a meta analysis of two randomized, placebo controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur. Urol.*, 1996; (29): 155-167.
7. Fabricius P.G., Maurath C., *Dunzendorfer efficacy of once a day terazosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized, double blinded placebo controlled clinical trial. The prostate supplement*. 1990; (3): 85-93.
8. Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Campbell's Urology*. Octava edición, t. 2, mayo de 2002, pág. 1349.
9. *Información científica: Clorhidrato de Terazosin en el tratamiento de la hiperplasia benigna de la próstata (HPB)*. Preparado por: Abbott Laboratories International, Comunicaciones Médicas. Departamento Médico Internacional.
10. Sperzel, W.D., Glassman H.N., Jordan D.C., Luther R.R., Overall safety of Terazosin as an hypertensive agent. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 5B): 77-81.
11. De la Rosette J., Kortmann B., Rossi C., Sonke G., Floratos D., Kiemeneij L. Long term risk of Re-Treatment of patients using Alfa blockers for Lower Urinary Tract Symptoms. *The Journal of Urology* 2002; 167: 1734-1739.
12. Gomez P., Valero F., Guzmán C., Cagua E. *Guías de práctica clínica. Hiperplasia prostática benigna*. Sociedad Colombiana de Urología. Agosto de 2001.
13. *Clinical Guidelines: Management of BPH*. American Urological Association. 2003. Chapter 3-19.
14. De la Rosette J., Madersbacher S., Alivizatos G., Rioja Sanz C. *Guidelines on benign prostatic hyperplasia*. European Urological Association. 2004.