

**GUÍA DE MANEJO HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE UROLOGÍA - 2014**

Dr. Hugo López-Ramos (Líder de la guía)
Dr. Pablo Gómez Cusnir
Dr. Mauricio Moreno
Dr. Germán Patiño
Dr. Alfonso Rasch-Isla
Dr. Alejandro Dallos
Dr. Nicolás Fernández
Dr. Alejandro Jaramillo
Dra. Johanna Vega

1. INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una condición de muy alta prevalencia en los hombres mayores, siendo del 40% en la quinta década de la vida, llegando hasta el 90% en la novena década (1), por lo que se constituye como una de las principales causas del síndrome obstructivo urinario bajo (SOUB).

La Sociedad Colombiana de Urología (SCU) decidió realizar la adaptación de la guía de manejo de HPB, de acuerdo a las recomendaciones del grupo de guías de New Zealand (2,3), utilizando la herramienta AGREE II, evaluadas por un par externo y socializadas en el XLIX Congreso Colombiano de Urología llevado a cabo en la ciudad de Cartagena de Indias, en agosto de 2014.

De acuerdo a la evaluación de las guías existentes, la guía con mejor puntuación fue la emitida por la Asociación Europea de Urología (EAU) por lo que se solicitó permiso de adaptación, que fue otorgado por el comité editorial de la guía para su adaptación en Colombia.

Las recomendaciones finales de esta guía se basan en una revisión sistemática de la literatura hasta mayo de 2014. Se emplearon los niveles de evidencia (NE) y los grados de recomendación (GR) de acuerdo al centro de medicina basado en la evidencia de la Universidad de Oxford (4).

El grupo de trabajo estuvo constituido por un grupo de urólogos de la ciudad de Bogotá, que trabajó en la elaboración de la misma durante un período aproximado de 18 meses. La guía está principalmente escrita para urólogos, pero puede ser usada por médicos generales y otros profesionales de la salud.

1.1 Bibliografía

1. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. et al (1984). *The development of human benign prostatic hyperplasia with age.* J Urol Sep;132(3): 474-9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
2. New Zealand Guidelines Group (2001). NZGG: Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-Based Clinical Practice Guidelines..New Zealand Guidelines group, pp 67-76.

3. National Institute for Clinical Excellence (Febrero 2004, actualizado 2005) Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Excellence. Revisado el: XX-XX-XX. Disponible en: URL www.nice.org.uk
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mayo 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Noviembre de 1998. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

2. EVALUACIÓN

Todos los hombres con SOUB deben ser evaluados formalmente antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento con el fin de identificar a aquellos con potenciales complicaciones que se beneficiarían de una intervención temprana.

Dentro de la evaluación inicial se recomienda:

2.1 Anamnesis

Antecedentes familiares de patología prostática.

Antecedentes personales de

Enfermedades neurológicas: Neuropatía periférica (diabetes), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, Accidente Cerebro Vascular ACV, lesiones medulares.

Intervenciones quirúrgicas pélvicas e instrumentaciones uretrales.

Fármacos:

Diuréticos por aumento de la frecuencia miccional.

Calcioantagonistas que disminuyen la contractilidad vesical.

Antidepresivos tricíclicos por aumento del tono prostático.

Antihistamínicos de 1ª generación que disminuyen la contractilidad vesical.

Cuestionario de valoración sintomatológica y calidad de vida (Puntaje Internacional de Síntomas de la Próstata – IPSS).

Clasifica la sintomatología del paciente en leve, moderada o severa con fines de orientación diagnóstica, terapéutica y de seguimiento, mediante un cuestionario

autoadministrado de siete preguntas. Además una octava pregunta clarifica cómo la presencia de estos síntomas afecta a la calidad de vida del paciente, siendo esta última tenida cada vez más en cuenta a la hora de definir el manejo terapéutico.

2.2 Examen Físico

Palpación abdominal hipogástrica para descartar la presencia de globovesical.

Exploración de los genitales externos para descubrir posibles obstrucciones al flujo (estenosis, hipospadias).

Exploración del área perineal para cribado de lesiones neurológicas. Debe evaluarse la sensibilidad de la zona y los reflejos bulbocavernoso (contracción anal al presionar el glande) y anal superficial (contracción anal al rozar la piel perianal).

Tacto rectal: debe valorarse el tamaño, la definición de los límites, la consistencia, movilidad, presencia de nódulos y si existe dolor a la palpación.

2.3 Exámenes Complementarios

Uroanálisis y urocultivo: Son útiles para evaluar la presencia de infección urinaria y/o hematuria como posibles complicaciones de la HPB.

Función renal: La creatinina plasmática debe de ser solicitada para evaluar la función renal. Si está elevada, debería efectuarse una ecografía renal para descartar alteraciones asociadas.

Glicemia: la presencia de hiperglicemia los SOUB debido a la poliuria asociada. Además los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones asociadas a la HPB.

Antígeno Prostático Específico (PSA): Aunque no es objetivo de esta guía valorar la situación actual de las recomendaciones sobre el tamizaje del cáncer de próstata, la guía de la SCU recomienda la realización del PSA en hombres mayores de 40 años con una expectativa de vida mayor a 10 años.

2.4 Exámenes opcionales

Uroflujometría: Mide varios parámetros de la micción de los que el más significativo es el flujo máximo (Qmax).

Volumen de residuo posmiccional (RPM): Determinado por sondaje vesical post-miccional

(durante la uroflujometría) o ecografía transabdominal.

Diario Miccional (3 días): en casos de poliuria y nocturia.

Ecografía de vías urinarias: ofrece datos valiosos en la HPB como: tamaño prostático, RPM, evaluación de las vías altas en caso de complicaciones (hematuria, litiasis, Infección de Vías Urinarias (IVU), insuficiencia renal), así como medición de RPM.

Medición ecográfica del grosor de la pared del detrusor y el índice de protrusión prostática (IPP): han demostrado mejores curvas operativas que la uroflujometría y el puntaje internacional de los síntomas prostáticos (IPSS).

No está indicado el uso de ecografía transrectal de forma rutinaria en la evaluación de los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno.

3. TRATAMIENTO CONSERVADOR

3.1 Manejo expectante – tratamiento conductual

Los hombres con SOUB no complicados leves o moderados (que no provocan un problema de salud grave), a los que no les molestan demasiado los síntomas, son adecuados para someterse a manejo expectante ME.

Un estudio extenso en el que se comparó ME y resección transuretral de próstata (RTUP) en hombres con síntomas moderados evidenció que en los que se habían sometido a cirugía, mejoró la función vesical con respecto al grupo de ME (Qmax y volumen de RPM), encontrando los mejores resultados en aquellos con mayor grado de molestia. En el 36% de los pacientes se realizó cirugía en un plazo de 5 años, lo que dejó un 64% con buena evolución en el grupo de ME (1).

Aproximadamente el 85% de los pacientes se mantendrá estable con ME durante el primer año, cifra que disminuye de forma progresiva hasta el 65% a los 5 años (2, 3).

3.2 Selección de los pacientes

Un gran porcentaje de hombres con SOUB no refiere un grado elevado de molestias y, por lo tanto, son idóneos para recibir un manejo expectante. Es habitual que este tipo de tra-

tamiento incluya los siguientes componentes: educación, vigilancia periódica y asesoría sobre los hábitos de vida. El ME es una opción viable para muchos hombres, ya que tan sólo unos pocos, si no se les trata, evolucionarán a una retención urinaria aguda y a complicaciones tales como insuficiencia renal y cálculos (4, 5). Asimismo, los síntomas de algunos hombres pueden mejorar espontáneamente, mientras que los de otros permanecen estables durante muchos años (6).

3.3 Educación y vigilancia periódica

El autocuidado, como parte del ME, reduce los síntomas y la progresión clínica (7, 8). En este estudio, los varones aleatorizados a recibir tres sesiones de autocuidado además de la asistencia habitual presentaron una mayor mejoría sintomática y una mejor calidad de vida al cabo de 3 y 6 meses que los tratados únicamente con la asistencia habitual. Estas diferencias se mantuvieron al cabo de 12 meses.

Los elementos más importantes del autocuidado son (9).

- Información sobre la enfermedad al paciente.
- Aclararle que el cáncer no es la causa de los síntomas urinarios.
- Estructura de la vigilancia periódica.

3.4 Asesoría en los hábitos de vida

Algunas modificaciones menores en los hábitos de vida y el comportamiento pueden ejercer un efecto beneficioso sobre los síntomas, así como evitar un deterioro clínico que requiera tratamiento médico o quirúrgico. La asesoría incluye todo lo siguiente:

- Reducción de la ingesta de líquidos a horas concretas con el objetivo de disminuir la frecuencia urinaria cuando resulta más incómoda, por ejemplo, por la noche o al salir en público. No debe disminuirse el consumo diario total recomendado de líquidos de 1.500 ml.
- Evitar o moderar el consumo de cafeína y alcohol, que pueden ejercer un efecto diurético e irritante, aumentando la producción de líquido e incrementando la polaquiuria, el tenesmo vesical y la nocturia.
- Uso de técnicas de relajamiento y de doble micción.

- Expresión uretral para evitar el goteo postmiccional.
- Técnicas de distracción, como compresión del pene, ejercicios respiratorios, presión perineal y ejercicios mentales para olvidarse de la vejiga y el baño, con el fin de ayudar a controlar los síntomas irritativos.
- Reentrenamiento vesical, mediante el cual se anima a los hombres a ‘aguantar’

cuando tienen deseo sensitivo con el fin de aumentar la capacidad de la vejiga (hasta aproximadamente 400 ml) y el tiempo transcurrido entre las micciones.

- Revisión de la medicación y optimización de la hora de la administración o sustitución de medicamentos por otros con menos efectos urinarios.
- Manejo del estreñimiento.

3.5 Recomendaciones

	NE	GR
Los hombres con síntomas leves a moderados son candidatos a manejo expectante (ME).	1b	A
Se deben ofrecer medidas de autocuidado y cambios en el estilo de vida antes y concomitantemente con el tratamiento a los hombres con síntomas obstructivos del tracto urinario bajo (SOUB).	1b	A

4 Bibliografía

1. Flanigan R. C., Reda D.J., Wasson J.H. et al (1998). 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* Jul;160(1):12-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
2. Wasson J.H., Reda D.J., Bruskewitz R.C. et al (1995). A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. New Engl J Med* Jan;332 (2): 75-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
3. Netto N. R., de Lima M. L., Netto M. R. et al (1999). Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol.* Feb;53 (2): 314-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
4. Ball A.J., Feneley R.C., Abrams P.H. 1981. The natural history of untreated ‘prostatism’. *Br J Urol.* Dec; 53(6): 613-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
5. Kirby R.S (2000). *The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade?* *Urology.* Nov; 56 (5 Suppl 1): 3-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
6. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J., Sanz C.R., Emberton M., de la Rosette J. J., EAU (2004) *Guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines).* *Eur Urol* Nov;46 (5): 547-54. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
7. Brown C.T., Yap T., Cromwell D.A. et al (2007). *Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomised controlled trial.* *BMJ* Jan 6; 334 (7583): 25. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
8. Yap T.L., Brown C., Cromwell D.A. et al (2009). *The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures.* *BJU Int* Oct;104 (8): 1104-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>

9. Brown C.T., Van der Meulen J., Mundy A.R. et al (2004). Defining the components of self-management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. Eur Urol Agosto; 46(2): 254-63. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado del: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.1 Antagonistas de los alfa-1 adrenergicos (1-bloqueadores).

4.1.1 Mecanismo de acción

El tono de la próstata está mediado predominantemente, si no exclusivamente, por adrenergicos 1_A (1). Sin embargo, se ha demostrado que los 1-bloqueadores tienen poco efecto sobre la resistencia del tracto de salida de la vejiga determinado urodinamicamente (2) y la mejoría de los SOUB asociada al tratamiento está correlacionada solo de forma pobre con la obstrucción (3). Por lo tanto, ha habido una amplia discusión acerca del papel de los 1-adrenergicos localizados fuera de la próstata (ej. en la vejiga y/o la médula espinal) y otros subtipos de-adrenergicos (1_B o 1_D) como mediadores de los efectos benéficos de los 1-bloqueadores. Los 1-adrenergicos en los vasos sanguíneos, otras células musculares lisas no prostáticas, y el sistema nervioso central son considerados como los mediadores de los

efectos colaterales durante el tratamiento con alfabloqueadores, y los tres subtipos de receptor parecen estar involucrados. Este concepto ha favorecido el uso de antagonistas selectivos de los adrenergicos 1_A . No obstante, aún queda por determinar si la selectividad 1_A es el único y el principal factor que determina una buena tolerabilidad.

4.1.2 Medicamentos disponibles

Existen cuatro α_1 -bloqueadores actualmente:

- Alfuzosina HCl (alfuzosina);
- Mesilato de doxazosina (doxazosina);
- Tamsulosina HCl (tamsulosina);
- Terazosina HCL (terazosina).

En nuestro país existen licencias del INVIMA para comercializar alfuzosina x 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, doxazosina x 2 mg, 4 mg y 8 mg, tamsulosina x 0,4 mg y terazosina x 2mg, 5 mg y 10 mg. Ninguno de los anteriores está incluido en el plan obligatorio de salud, con la indicación del tratamiento de los SOUB. Además existe licencia para uso de prazosina x 1 y 2 mg con esta indicación. Sin embargo, la guía adaptada no la menciona entre sus opciones actuales (ver tabla 1).

No han licenciado medicamentos nuevos en el período de actualización de la guía correspondientes al grupo de alfabloqueadores. La terapia combinada será revisada en la sección correspondiente.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas clave y dosis estándar de 1-bloqueadores en el tratamiento de los síntomas de HPB.

	Tmax (horas)	t1/2 (horas)	Dosis diaria recomendada
Alfuzosina IR	1,5	4-6	3 x 2,5 mg
Alfuzosina SR	3	8	2 x 5 mg
Alfuzosina XL	9	11	1 x 10 mg
Doxazosina IR	2-3	20	1 x 2-8 mg
Doxazosina GITS	8-12	20	1 x 4-8 mg
Tamsulosina MR	6	10-13	1 x 0,4 mg
Tamsulosina OCAS	4-6	14-15	1 x 0,4 mg
Terazosina	1-2	8-14	1 x 5-10 mg

tmax= tiempo para la concentración plasmática máxima; t1/2 = Vida media de eliminación;
IR = Liberación inmediata; SR = Liberación sostenida; GITS = Sistema gastrointestinal terapéutico;
MR = Liberación modificada; OCAS = Sistema de Absorción Oral Controlado.

4.1.3 Eficacia

Comparaciones indirectas entre 1-bloqueadores, y comparaciones directas limitadas, demuestran que todos los 1-bloqueadores tienen una eficacia similar en dosis apropiadas (4). Estudios controlados han mostrado que los 1-bloqueadores reducen el puntaje internacional de síntomas de la próstata (IPSS), después de un período de pre-inclusión, aproximadamente en un 35-40% e incrementan la tasa de flujo urinario máxima (Qmax) aproximadamente en un 20%-25% (tabla 2). Sin embargo, mejorías considerables también ocurrieron en los correspondientes brazos placebo (4,5). En estudios abiertos (open-label studies) (sin un período de pre-inclusión), fueron documentados un aumento del Qmax de hasta un 40% y una mejoría de hasta un 50% del valor del IPSS (4,6).

Aunque estas mejorías toman unas pocas semanas para desarrollarse por completo, se demostró eficacia estadísticamente significativa sobre placebo en el término de unas horas a días. Los

1-bloqueadores parecen tener eficacia similar, expresada como un porcentaje de mejoría en IPSS, en pacientes con síntomas leves, moderados y severos (6). El tamaño de la próstata no afecta la eficacia de los 1-bloqueadores en estudios con períodos de seguimiento iguales o menores a 1 año, pero pacientes con próstatas más pequeñas (<40ml) parecen tener mejor eficacia comparada con aquellos con próstatas más grandes a mayor plazo, y es similar entre diversos grupos etarios (6). Los 1-bloqueadores no reducen el tamaño de la próstata y no previenen la retención urinaria aguda en estudios a largo plazo (8), de tal manera que eventualmente algunos pacientes tendrán que ser tratados quirúrgicamente. Sin embargo, la eficacia de los 1-bloqueadores parece mantenerse al menos por 4 años. Parecen tener utilidad para reducir el riesgo de una nueva retención urinaria a corto plazo en pacientes que los comienzan a recibir durante el episodio inicial (26).

Tabla 2. Ensayos aleatorizados controlados con placebo con alfabloqueadores en hombres con SOUB. (Orden cronológico; selección de ensayos)

Ensayo	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Cambio en síntomas (%)	Cambio en Qmax (mL/s)	Cambio en PVR (%)	LE
Jardin et al. (1991) [14]	24	Placebo, Alfuzosina 3 x 2.5 mg	267 251	-32 a -42 a,b	+1.3 a +1.4 a	-9 -39 a,b	1b
Buzelin et al. (1997) [15]	12	Placebo, Alfuzosina 2 x 5 mg	196 194	-18 -31 a,b	+1.1 +2.4 a,b	0 -17 a,b	1b
van Kerrebroeck et al. (2000) [16]	12	Placebo, Alfuzosina 3 x 2.5 mg, Alfuzosina 1 x 10 mg	154 150 143	-27.7 -38.1 a,b -39.9 a,b	+1.4 +3.2 a,b +2.3 a,b	- - -	1b
Mac Donald and Wilt (2005) [17]	4-26	Placebo, Alfuzosina: Todas las formulaciones	1039 1928	-0.9 b (Boyarski) † -1.8 b (IPSS) †	+1.2 b	-	1a
Kirby et al. (2001) [18]	13	Placebo, Doxazosina 1 x 1-8 mg, IR Doxazosina 1 x 4-8 mg GITS	155 640 651	-34 a -45 a,b -45 a,b	+1.1 a +2.6 a,b +2.8 a,b	- - -	1b
Mc Connell et al. (2003) [8]	234	Placebo, Doxazosina 1 x 4-8 mg	737 756	-29 -39 b	+1.4 +2.5 a,b	- -	1b
Chapple et al. (1996) [19]	12	Placebo, Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg	185 364	-25.5 -35.1 a,b	+0.6 +1.6 a,b	-13.4 -22.4 a	1b
Lepor (1998) [20]	13	Placebo, Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg, Tamsulosina MR 1 x 0.8 mg	253 254 247	-28.1 -41.9 a,b -48.2 a,b	+0.5 +1.8 a,b +1.8 a,b	- - -	1b
Chapple et al. (2005) [21]	12	Placebo, Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg, Tamsulosina OCAS 1 x 0.4 mg, Tamsulosina OCAS 1 x 0.8 mg	350				

700							
354							
707	-32 -43.2 b -41.7 b -42.4 b	----	----	1b			
Wilt et al. (2002) [22]	4-26	Placebo, Tamsulosina 1 x 0.4-0.8 mg	4122	-12 b (-1.1 Boyarski †) -11 b (-2.1 IPSS †)	+1.1 b	-	1a
Brawer et al. (1993) [23]	24	Placebo, Terazosina 1 x 1-10 mg	72 69	-11 -42 a,b	+1.2 +2.6 a,b	--	1b
Roehrborn et al. (1996) [24]	52	Placebo, Terazosina 1 x 1-10 mg	973 976	-18.4 -37.8 a,b	+0.8 a +2.2 a,b	--	1b
Wilt et al. (2000) [25]	4-52	Placebo, Terazosina	5151	-37 b (-2.9 Boyarski †) -38 b (IPSS †)	+1.7 b	-	1a

Qmax = Tasa de flujo urinario (uroflujometría libre); PVR = Residuo postmiccional ; a = significativo comparado con la línea de base (indicado donde fue evaluado); b = significativo comparado con placebo; † = valor absoluto. LE= nivel de evidencia.

4.1.4 Tolerabilidad y seguridad

Aunque alfuzosina, doxazosina y terazosina son similares en términos de estructura molecular y falta de selectividad con el subtipo 1-adrenorreceptor, el perfil de efectos colaterales de alfuzosina es más parecido al de tamsulosina que al de doxazosina y terazosina. Los mecanismos que expliquen tal tolerabilidad diferencial no son completamente entendidos, pero pueden involucrar una mejor distribución en los tejidos del tracto urinario bajo por alfuzosina y tamsulosina. Otros factores, tales como la selectividad de subtipo y los perfiles farmacocinéticos de ciertas formulaciones, pueden contribuir también al perfil de tolerabilidad de drogas específicas.

Los efectos colaterales más frecuentes de los 1-bloqueadores, son astenia, mareo e hipotensión (ortostática). Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con doxazosina y terazosina, y son mucho menos comunes para alfuzosina y tamsulosina (5). En particular, los pacientes con comorbilidad cardiovascular y/o comedición vasoactiva pueden ser susceptibles a la vasodilatación inducida por alfabloqueadores (9). Estos incluyen drogas antihipertensivas, tales como antagonistas -adrenorreceptores, diuréticos, bloqueadores de los canales Ca²⁺, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y antagonistas del receptor de angiotensina, pero también inhibidores de fosfodiesterasa prescritos para la Disfunción Eréctil (DE).

Pese al uso extenso y de varios años atrás de a1-bloqueadores, un evento adverso ocular, llamado el Síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS), ha sido descubierto solo recientemente en el contexto de cirugía de cataratas (10). Aunque el IFIS ha sido observado con todos los 1-bloqueadores, la mayoría de reportes han estado relacionados con tamsulosina. No está claro si esto refleja un riesgo mayor con tamsulosina que con otros 1-bloqueadores, o en lugar de eso un mayor uso de este medicamento, particularmente dado que la relación entre las dosis que producen efectos oculares y aquellas que actúan en el tracto urinario inferior son similares para todos los 1-bloqueadores (11). Por tal motivo es prudente no iniciar tratamiento con 1-bloqueadores previo a una cirugía de cataratas, mientras que el tratamiento en curso con estos medicamentos debe ser interrumpido, aunque no es claro por cuánto tiempo antes de la cirugía. Debe tenerse en cuenta que la ocurrencia de IFIS complica la cirugía de cataratas y la hace más demandante técnicamente, sin embargo, no hay reportes acerca del aumento de los riesgos para la salud de estos pacientes.

Dado que los SOUB y la DE frecuentemente coexisten, el tratamiento médico de la HPB no debe afectar la función sexual. Una revisión sistemática concluyó que los 1-bloqueadores no afectan adversamente la libido, tienen un efecto beneficioso pequeño en la función eréctil, pero algunas veces causan eyaculación anormal

(12). Originalmente, la eyaculación anormal fue considerada como retrógrada, pero datos más recientes demuestran que se debe a aneyaculación (relativa), siendo la edad joven un factor de riesgo aparente. Aunque la eyaculación anormal ha sido observada más frecuentemente con tamsulosina que con otros 1-bloqueadores, esta diferencia no alcanzó significancia estadística en estudios comparativos directos con alfuzosina y no está asociada con una reducción global de la función sexual global (12). El riesgo aparentemente mayor de eyaculación anormal con tamsulosina es intrigante dado que drogas más selectivas de los receptores 1_A , tales como silodosina, traen consigo un riesgo mayor (13), sin embargo, todos los 1-bloqueadores son dosificados para bloquear 1-adrenorreceptores efectivamente. Por lo tanto, el mecanismo subyacente a la eyaculación anormal sigue por ser elucidado.

4.1.5 Consideraciones prácticas

Los 1-bloqueadores son frecuentemente considerados la primera línea de tratamiento farmacológico de los SOUB moderados a severos en hombres. Todos los 1-bloqueadores están disponibles en formulaciones que son susceptibles de administración una vez al día. Para minimizar los eventos adversos, se recomienda que se use titulación de la dosis para iniciar tratamiento con doxazosina y terazosina, sin embargo, esto no es necesario con alfuzosina y tamsulosina. Debido a su rápido inicio de acción, los 1-bloqueadores pueden ser considerados para uso intermitente en pacientes con intensidad fluctuante de los síntomas que no necesitan tratamiento médico a largo plazo.

4.1.6 Recomendación

	NE	GR
Los alfa bloqueadores deben ser ofrecidos a hombres con síntomas obstructivos del tracto urinario bajo moderados a severos secundarios a crecimiento prostático.	1aa	A

5 Bibliografía

1. Michel M. C., Vrydag W (2006). *$\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate*. Br J Pharmacol Feb;147: Suppl 2: S88-S119. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
2. Kortmann B. B. M., Floratos D. L., Kiemeny L. A., et al (2003). *Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials*. Urology Jul; 62(1): 1-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
3. Barendrecht M. M., Abrams P., Schumacher H. et al. (2008). *Do $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance?* Neurourol Urodyn; 27 (3): 226-30. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
4. Djavan B., Chapple C., Milani S. et al. (2004). *State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Urology Dec; 64 (6): 1081-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel J. C., Sander S., Moon T. D. (2008). *A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia*. Int J Clin Pract Oct; 62(10): 1547-59. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel M. C., Mehlburger L., Bressel H.U. et al. (1998). *Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms*. Prostate Cancer Prost Dis. Dec;1 (6): 332-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. Roehrborn C.G. (2006). *Three months' treatment with the $\alpha 1$ -blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate*. Prostate Cancer Prostatic Dis. 9 (2):121-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
8. Mc Connell J. D., Roehrborn C. G., Bautista O. et al. (2003). *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the cli-*

- nical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* Dec; 349 (25): 2387-98. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
9. Barendrecht M. M., Koopmans R. P., de la Rosette J. J. et al. (2005). *Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system*. *BJU Int*. Jun; 95 Suppl. 4: 19-28. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
 10. Chang D. F., Campbell J. R. (2005). *Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin*. *J Cataract Refract Surg* Apr; 31 (4): 664-73. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
 11. Michel M. C., Okutsu H., Noguchi Y., et al. (2006). *In vivo studies on the effects of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. Feb; 372 (5): 346-53. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
 12. Van Dijk M. M., de la Rosette J. J., Michel M. C. (2006). *Effects of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists on male sexual function*. *Drugs* 66 (3): 287-301. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
 13. Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. (2006). *Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new $\alpha 1A$ -adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomised, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men*. *BJU Int* Nov; 98(5): 1019-24. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
 14. Jardin A., Bensadoun H., Delauche-Cavallier M. C. et al. (1991). *Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group*. *Lancet* Jun; 337 (8755): 1457-61. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
 15. Buzelin J. M., Roth S., Geffriaud-Ricouard C. et al. (1997). *Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia*. *ALGEBI Study Group*. *Eur Urol* ; 31(2):190-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
 16. Van Kerrebroeck P., Jardin A., Laval K.U. et al.(2000). *Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus afluzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia*. *ALFORTI Study Group*. *Eur Urol* Mar; 37(3): 306-13. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
 17. Mac Donald R., Wilt T. J. (2005). *Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects*. *Urology* Oct; 66 (4):7 808. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
 18. Kirby R. S., Andersen M., Gratzke P. et al. (2001). *A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia*. *BJU Int* Feb; 87 (3): 192-200. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
 19. Chapple C. R. , Wyndaele J. J., Nordling J. et al. (1996). *Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomised, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH)*. *European Tamsulosin Study Group*. *Eur Urol* ; 29(2): 155-67. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
 20. Lepor H. (1998). *Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia*. *Tamsulosin Investigator Group*. *Urology* Jun; 51 (6): 892-900. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
 21. Chapple C. R., Al-Shukri S. H., Gattegno B. et al. (2005). *Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study*. *Eur Urol Suppl* 2005; 4: 33-44.
 22. Wilt T. J., Mac Donald R., Rutks I. (2003). *Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia*. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD002081. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
 23. Brawer M. K., Adams G., Epstein H. (1993) *Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. *Terazosin. Benign Prostatic Hyper-*

- plasia Study Group. Arch Fam Med Sep; 2(9): 929-35. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
24. Roehrborn C. G., Oesterling J.E., Auerbach S. et al. (1996). *The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia*. HYCAT Investigator Group. Urology Feb; 47(2): 159-68. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
25. Wilt T. J., Howe R. W., Rutks I., et al. (2002). *Terazosin for benign prostatic hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev ; (4): CD003851. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>
26. Fitzpatrick J. M., Desgrandchamps F., Adjali K., Gomez Guerra L., Hong S. J., El Khalid S., Ratana-Olarn K. (2012) Reten-World Study Group. *Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia*. BJU Int. Jan; 109 (1): 88-95. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10430.x. Epub 2011 Nov 25.

4.2. INHIBIDORES DE 5 ALFA REDUCTASA

4.2.1 Mecanismo de acción

Los efectos androgénicos sobre la próstata se encuentran mediados por la dihidrotestosterona (DHT), que se transforma principalmente en las células del estroma prostático a partir de su precursor testosterona por acción de la 5 α -reductasa, una enzima esteroidea unida al núcleo (1). Existen dosis o formas de esta enzima:

- 5 α -reductasa de tipo 1, con una expresión y actividad menores en la próstata y con actividad predominante en tejidos extraprostáticos, como la piel y el hígado
- 5 α -reductasa de tipo 2, con una expresión y actividad predominantes en la próstata.

Finasterida solo inhibe la 5 α -reductasa de tipo 2, mientras que Dutasterida inhibe la 5 α -reductasadetipos 1 y 2 con una potencia parecida (inhibidor doble de la 5 α -reductasa). Los inhibidores de la 5 α -reductasa actúan induciendo la apoptosis de las células epiteliales de la próstata (2), lo que provoca una reducción del tamaño de la próstata en un 15%-25% y una concentración circulante de PSA de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento (3). La reducción media del volumen prostático

puede ser incluso más pronunciada después del tratamiento a largo plazo.

4.2.2 Medicamentos disponibles

Hay dos inhibidores de la 5 α -reductasa disponibles para uso clínico: dutasterida y finasterida. La vida media de eliminación de dutasterida es más prolongada (3-5 semanas). Ambos inhibidores de la 5 α -reductasa son metabolizados por el hígado y se excretan por las heces. El tratamiento continuo reduce la concentración sérica de DHT en aproximadamente un 70% con finasterida y un 95 % con dutasterida. Sin embargo, la concentración de DHT en la próstata disminuye a un valor similar (85%-90%) con ambos inhibidores de la 5 α -reductasa.

4.2.3 Eficacia

En comparación con placebo, los efectos clínicos se observan tras una duración mínima del tratamiento de 6 a 12 meses. Al cabo de entre 2 y 4 años de tratamiento, los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los SOUB (IPSS) en un 15% a 30%, disminuyen el volumen prostático en un 18% a 28% y aumentan el Qmax en 1,5-2,0 ml/s en pacientes con SOUB secundarios a crecimiento benigno de la próstata (4-13). La reducción de los síntomas por finasterida depende del tamaño inicial de la próstata y es posible que no sea más eficaz que placebo en los pacientes con próstatas menores de 40 ml (14).

Sin embargo, dutasterida reduce el IPSS, el volumen prostático y el riesgo de retención urinaria aguda. También aumenta el Qmax incluso en los pacientes con volúmenes prostáticos de entre 30 y 40 ml en el periodo basal (15, 16). Una comparación indirecta entre estudios individuales y un ensayo comparativo directo indica que dutasterida y finasterida son igual de eficaces en el tratamiento de los SOUB (3). En estudios comparativos con alfabloqueadores se ha demostrado que los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los síntomas más lentamente y, en el caso de finasterida, con menos eficacia (5, 10, 17, 18). Un estudio a largo plazo con dutasterida en hombres sintomáticos con un volumen prostático superior a 30 ml (el volumen prostático medio en el estudio CombAT fue de 55 ml) reveló que el inhibidor de la 5 α -reductasa redujo los SOUB en estos pacientes al menos tan o incluso más eficazmente que tamsulosina (11, 12). Cuanto mayor sea el volumen prostático basal, mas rápido y pronunciado es el efecto

sintomático beneficioso de dutasterida (19); la reducción en el IPSS en los hombres con un volumen prostático de 58 ml o más a los 15 meses de tratamiento o con posterioridad fue significativamente mayor que en aquellos con un volumen prostático basal más bajo.

Los inhibidores de la 5 α -reductasa, a diferencia de los alfabloqueadores, reducen el riesgo a largo plazo (>1 año) de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía (8, 10, 19, 20). La prevención de la progresión de la enfermedad con los inhibidores de la 5 α -reductasa ya se detecta con un tamaño de la próstata considerablemente menor de 40 ml (12, 13, 20). Aun ha de determinarse el mecanismo de acción exacto de los inhibidores de la 5 α -reductasa para reducir la progresión de la enfermedad, si bien con toda probabilidad es atribuible a una disminución de la resistencia en la salida de la vejiga. En estudios abiertos se han demostrado reducciones importantes de los parámetros miccionales después de una reevaluación urodinámica en hombres que habían recibido tratamiento con finasterida durante al menos 3 años (21, 22).

4.2.4 Tolerabilidad y seguridad

Los efectos adversos más importantes de los inhibidores de la 5 α -reductasa están relacionados

con la función sexual y consisten en disminución de la libido, disfunción eréctil (DE) y, con menos frecuencia, trastornos de la eyaculación, como eyaculación retrograda, falta de eyaculación o disminución del volumen seminal (3, 10, 13). La incidencia de disfunción sexual y otros acontecimientos adversos es baja e incluso disminuyó con la duración del ensayo. Aparece ginecomastia (aumento del tamaño mamario con sensibilidad en las mamas o los pezones) en el 1%-2% de los pacientes.

4.2.5 Consideraciones prácticas

El tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa solo debe contemplarse en los hombres con SOUB y una próstata aumentada de tamaño. Dada su acción de inicio lento, los inhibidores de la 5 α -reductasa son adecuados para el tratamiento a largo plazo. Su efecto sobre la concentración sérica de PSA debe tenerse en cuenta en el tamizaje del cáncer de próstata. Cabe destacar que los inhibidores de la 5 α -reductasa podrían disminuir la hemorragia durante la cirugía transuretral de próstata, probablemente a causa de sus efectos sobre la vascularización prostática (23).

4.2.6 Recomendaciones

	NE	GR
La terapia con inhibidores de 5 alfa reductasa se debe ofrecer a pacientes con síntomas moderados a severos del tracto urinario bajo y próstata de gran tamaño (>40 ml). Los inhibidores de 5 alfa reductasa previenen la progresión de la enfermedad en términos de retención urinaria y necesidad de cirugía.	1b	A

4.2.7 Bibliografía

1. Andriole G., Bruchofsky N., Chung L. W. et al. (2004). *Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. J Urol. Oct; 172 (4 Pt 1): 1399-1403. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
2. Rittmaster R. S., Norman R. W., Thomas L. N. et al. (1996). *Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride*. J Clin Endocrinol Metab Feb; 81(2): 814-819. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
3. Naslund M. J., Miner M. A. (2007). *Review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate*. Clin Ther Jan; 29(1): 17-25. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
4. Lepor H., Williford W. O., Barry M. J., et al. (1996). *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med. Aug; 335(8): 533-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
5. Kirby R., Roehrborn C. G., Boyle P., et al. (2003). *Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial*. Urology Jan; 61(1): 119-26.

- Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado el: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>.
6. Andersen J. T., Ekman P., Wolf H. et al. (1995). *Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group.* Urology Nov; 46(5): 631-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
 7. Nickel J. C., Fradet Y., Boake R. C. et al. (1996). Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT study). PROscar SafetyPlus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ Nov; 155(9): 1251-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
 8. Mc Connell J. D. , Bruskewitz R., Walsh P. et al. (1998). *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med Feb; 338(9): 557-63. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
 9. Marberger M. J. (1998). On behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Urology May; 51(5): 677-86. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
 10. Mc Connell J. D., Roehrborn C. G., Bautista O. et al. (2003). *Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med Dec; 349(25): 2387-98. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
 11. Roehrborn C. G., Boyle P., Nickel J. C. et al. (2002). ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. *Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia.* Urology Sep; 60 (3):434-41. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
 12. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J. et al. (2008). *CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study.* J Urol Feb; 179(2): 616-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
 13. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J. et al. (2010). *CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study.* Eur Urol 2010 Jan, 57 (1): 123-31. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
 14. Boyle P., Gould A. L., Roehrborn C. G. (1996). *Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomised clinical trials.* Urology Sep; 48(3): 398-405. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 15. Roehrborn C. G., Lukkarinen O., Mark S. et al. (2005). Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. BJU Int Sep; 96 (4): 572-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
 16. Gittelman M., Ramsdell J., Young J. et al. (2006). *Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement.* J Urol Sep; 176(3): 1045-50. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
 17. Lepor H., Williford W. O., Barry M. J. et al. (1996). *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia.* N Engl J Med Aug; 335(8): 533-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
 18. Debruyne F. M., Jardin A., Colloi D. et al. (1998). *On behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol Sep; 34(3): 169-75. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
 19. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J., et al. (2009). *CombAT Study Group. The influence of baseline parameter on changes in International*

- Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the COMBAT Study. Eur Urol Feb; 55(2): 461-71. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>*
20. Roehrborn C. G. (2008). BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int Mar; 101 Suppl. 3:17-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>*
 21. Kirby R. S., Vale J., Bryan J. et al. (1993). Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol 24(1): 20-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>*
 22. Tammela T. L. J., Kontturi M. J. (1995). Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol Oct; 154 (4): 1466-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>*
 23. Donohue J. F., Sharma H., Abraham R. et al. (2002) Transurethral prostate resection and bleeding: a randomised, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol Nov; 168 (5): 2024-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>*

4.3 Antagonistas del receptor muscarínico sección de subtítulo.

4.3.1 Mecanismo de acción

El neurotransmisor predominante en la vejiga urinaria es la acetilcolina, que estimula los receptores muscarínicos (receptores colinérgicos-m) en la superficie de las células musculares lisas del detrusor.

Sin embargo, los receptores muscarínicos no sólo se expresan densamente en las células musculares lisas, sino también en otros tipos celulares, como las células epiteliales de las glándulas salivales, las células uroteliales de la vejiga o las células nerviosas del sistema nervioso central o periférico. En los seres humanos se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5), de los que los subtipos

M2 y M3 se expresan de manera predominante en el músculo detrusor. Aunque alrededor del 80% de estos receptores muscarínicos son del subtipo M2 y el 20% del M3, parece que tan solo los M3 intervienen en las contracciones vesicales en los seres humanos sanos (1, 2). La función de los subtipos M2 sigue sin estar clara. Sin embargo, en hombres con disfunción vesical neurogénica y en animales de laboratorio con vejiga neurogénica u obstrucción de la salida de la vejiga parece que los receptores M2 también participan en las contracciones del músculo liso (3).

El músculo detrusor está inervado por nervios parasimpáticos que tienen su origen en las columnas laterales de la médula espinal sacra a la altura de S2-S4 que, a su vez, se encuentran regulados por los centros supramedulares de la micción. El centro sacro de la micción está conectado con la vejiga urinaria por los nervios pélvicos que liberan acetilcolina después de la despolarización. La acetilcolina estimula los receptores muscarínicos postsinápticos, lo que da lugar a una liberación de calcio mediada por proteína G en el retículo sarcoplásmico y una apertura de los canales de calcio de la membrana celular y, por último, una contracción del músculo liso. La inhibición de los receptores muscarínicos por los antagonistas de los receptores muscarínicos inhibe o disminuye la estimulación de estos receptores y, por tanto, reduce las contracciones de las células musculares lisas de la vejiga. Los efectos antimuscarínicos también podrían ser inducidos o estar regulados por el urotelio vesical o por el sistema nervioso central (4, 5).

4.3.2 Medicamentos disponibles

Los siguientes antagonistas de los receptores muscarínicos se encuentran autorizados para tratar la vejiga hiperactiva en ambos sexos:

- Bromhidrato de darifenacina (darifenacina).
- Oxibutinina HCl (oxibutinina).
- Tartrato de tolterodina (tolterodina).
- Cloruro de trospio.

Esta clase de medicamentos sigue estando oficialmente contraindicada en los hombres con crecimiento prostático y obstrucción de la salida de la vejiga dada la posibilidad de vaciamiento incompleto de la vejiga o aparición de retención urinaria.

4.3.3. Eficacia

En el pasado, los antagonistas de los receptores muscarínicos se han evaluado principalmente en mujeres porque se creía que los SOUB en ellas eran causados por la vejiga y, por tanto, tenían que ser tratados con medicamentos específicos de la vejiga. Por el contrario, se pensaba que los SOUB en hombres eran causados por la próstata y tenían que ser tratados con medicamentos específicos de la próstata. Sin embargo, no existen datos científicos que respalden esta suposición (6). En un subanálisis de un ensayo abierto de 2250 pacientes de ambos sexos con síntomas de vejiga hiperactiva tratados con tolterodina se comprobó que la edad, pero no el sexo, influye significativamente en el tenesmo vesical, la polaquiuria o la incontinencia de urgencia (7).

La eficacia del anticolinérgico tolterodina se ha evaluado en monoterapia en hombres adultos con síntomas de almacenamiento (síntomas de vejiga hiperactiva), pero sin obstrucción del tracto urinario de salida. La duración máxima de los estudios fue de 25 semanas, aunque la mayoría duraron tan sólo 12 semanas. En ensayos abiertos con tolterodina también se redujo significativamente la polaquiuria diurna, la nocturia y la incontinencia de urgencia y el puntaje del IPSS con respecto a los valores basales después de 12-25 semanas (8, 9). En un estudio abierto realizado en pacientes sin respuesta a alfabloqueadores, todas las respuestas del cuestionario IPSS mejoraron durante el tratamiento con tolterodina (8). En ensayos aleatorizados y controlados con placebo se demostró que la tolterodina puede reducir significativamente la incontinencia de urgencia y la frecuencia diurna o durante 24 h en comparación con placebo. También se constató que el tenesmo vesical relacionado con la micción disminuye de forma significativa con tolterodina (10-12).

Aunque la nocturia, el tenesmo vesical o el puntaje del IPSS se redujeron en la mayoría de los casos, estos parámetros no alcanzaron significancia estadística en la mayor parte de los ensayos. Sin embargo, cuando el resultado del tratamiento se estratificó en función de la concentración de PSA (volumen prostático), la tolterodina redujo significativamente la frecuencia diurna, la frecuencia miccional durante 24 h y los síntomas de almacenamiento en hombres con una concentración de PSA inferior a 1,3

ng/ml, pero no fue así en aquellos con una concentración de 1,3 ng/ml o más, lo que indica que los varones con próstatas más pequeñas podrían beneficiarse en mayor grado de los medicamentos antimuscarínicos (13).

4.3.4 Tolerabilidad y seguridad

Los antagonistas de los receptores muscarínicos son bien tolerados en general; se asocian a un 3%-10% de retiradas de los estudios, lo que, en la mayoría de ellos, no fue significativamente diferente en comparación con placebo. Con respecto a placebo, los acontecimientos adversos relacionados con el medicamento aparecen con mayor frecuencia en el caso de sequedad de boca (hasta el 16%), estreñimiento (hasta el 4%), dificultades miccionales (hasta el 2%), infección de las vías respiratorias superiores (hasta el 3%) y mareo (hasta el 5%).

El aumento del volumen del RPM en hombres sin obstrucción del tracto urinario de salida es mínimo y sin diferencias significativas en comparación con el placebo (0 a 5 ml frente a -3,6 a 0 ml).

En los hombres con obstrucción del tracto urinario de salida no se recomiendan los medicamentos antimuscarínicos debido a la reducción teórica de la fuerza vesical que podría asociarse a retención urinaria. Un estudio de seguridad controlado con placebo de 12 semanas en hombres con obstrucción leve o moderada del tracto urinario de salida reveló que tolterodina aumentó de forma significativa la cantidad de orina residual posmiccional (49 frente a 16 ml), pero no se asoció a un mayor número de episodios de retención urinaria aguda (3% en ambos grupos del estudio) (15). Los efectos urodinámicos de tolterodina consistieron en volúmenes vesicales significativamente mayores hasta la primera contracción del detrusor, mayor capacidad vesical cistométrica máxima y disminución del índice de contractilidad vesical. El Qmax se mantuvo inalterado en los grupos de tolterodina y placebo. Este ensayo aislado mostró que el tratamiento a corto plazo con medicamentos antimuscarínicos en hombres con obstrucción del tracto urinario de salida es seguro.

4.3.5 Consideraciones prácticas

Aunque los estudios efectuados en hombres de edad avanzada con SOUB y síntomas de

vejiga hiperactiva se llevaron a cabo exclusivamente con tolterodina, es probable que con otros medicamentos antimuscarínicos también aparezca una eficacia y unos acontecimientos adversos similares. Siguen faltando estudios a largo plazo sobre la eficacia de los antagonistas

de los receptores muscarínicos en hombres con SOUB; por lo tanto estos medicamentos deben recetarse con precaución y se recomienda una re-evaluación del puntaje de IPSS y el volumen de RPM.

4.3.6 Recomendaciones

	NE	GR
Los antagonistas de los receptores muscarínicos pueden ser considerados en hombres con síntomas moderados a severos del tracto urinario bajo, que sean predominantemente de almacenamiento.	1b	B
Se recomienda precaución en hombres con obstrucción del tracto urinario de salida.	4	C

4.3.7 Bibliografía

1. Chess-Williams R., Chapple C. R., Yamanishi T. et al. (2001). *The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro*. J Auton Pharmacol; 21(5-6): 243-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M., Motomura D., Karasawa H. et al. (2000). *Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype*. Proc Natl Acad Sci USA, Aug; 97(17): 9579-84. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman A. S., Doumanian L. R., Ruggieri M. R. (2006). *Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder*. J Pharmacol Exp Ther Feb; 316(2): 875-80. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
4. Wuest M., Kaden S., Hakenberg O. W. et al. (2005). *Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium*. Naunyn-Schiederberg's Arch Pharmacol Nov; 372(3): 203-12. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
5. Kono M., Nakamura Y., Ishiura Y. et al. (2006). *Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats*. J Urol Jan; 175(1):353-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
6. Witte L. P., Mulder W. M., de la Rosette J. J. et al. (2009). *Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all?* Curr Opin Urol;19(1): 13-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057211>
7. Michel M. C. (2002) *A benefit-risk assessment of extended-release oxybutynin*. Drug Safety ;25(12): 867-76. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241127>
8. Chapple C. R., Roehrborn C. G. (2006) *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder*. Eur Urol Apr;49(4): 651-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
9. Michel M. C., Schneider T., Krege S. et al. (2002). *Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine?* J Urol Sep; 168(3): 1027-31. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
10. Kaplan S. A., Walmsley K., Te A. E. (2005). *Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia*. J Urol Dec;174(6): 2273-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
11. Höfner K., Burkart M., Jacob G. et al. (2007). *Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia*. World J Urol Dec; 25(6): 627-33. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>

12. Kaplan S. A., Roehrborn C. G., Chancellor M. et al. (2008). *Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score*. BJU Int Nov;102(9): 1133-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado el: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
13. Kaplan S. A., Roehrborn C. G., Dmochowski R. et al. (2006). *Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia*. Urology Aug; 68(2): 328-32. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
14. Dmochowski R., Abrams P., Marschall-Kehrel D. et al. (2007). *Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder*. Eur Urol Apr; 51(4): 1054-64. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
15. Roehrborn C. G., Kaplan S.A., Kraus S. R. et al. (2008). *Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB*. Urology Nov;72(5): 1061-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
16. Herschorn S., Jones J. S., Oelke M. et al. (2010). *Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies*. Urology, May;75(5): 1149-55. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
17. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H. J. et al. (2006). *Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction*. J Urol Mar;175(5): 999-1004. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
18. Roehrborn C. G., Abrams P., Rovner E. S. et al. (2006) *Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence*. BJU Int Mayo; 97(5): 1003-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
19. Kaplan S. A., Roehrborn C. G., Rovner E. S. et al. (2006) *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder*. JAMA Nov; 296(19): 2319-28. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

4.4 Terapias Combinadas

4.4.1 Bloqueadores Alfa + Inhibidores de 5 Alfa reductasa

4.4.1.1 Mecanismo de acción

La terapia combinada de alfabloqueadores e inhibidores de 5 alfa reductasa tiene como objetivo combinar los diferentes efectos de ambos medicamentos para crear una sinergia eficaz, en el mejoramiento de los síntomas y la prevención de la progresión de la enfermedad.

4.4.1.2 Medicamentos disponibles

La terapia combinada consiste en un bloqueador alfa (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina) unido a un inhibidor de 5 alfa reductasa (dutasteride o finasteride). El bloqueador alfa demuestra un efecto en horas o días, mientras que el inhibidor de 5 alfa reductasa necesita varios meses para desarrollar una eficacia clínica. De todas las combinaciones posibles hasta ahora finasteride junto con alfuzosina, doxazosina, o terazosina, y dutasteride junto con tamsulosina han sido probados en estudios clínicos. Ambos compuestos muestran efectos de clase, considerando la eficacia y los efectos adversos. No se ha reportado diferencias relacionadas con la farmacocinética y la farmacodinamia con el uso combinado de ambos medicamentos, comparados con el uso de los medicamentos por si solos.

4.4.1.3 Eficacia

Muchos estudios han investigado la eficacia de la terapia combinada contra la eficacia de un alfa bloqueador, inhibidor de 5 alfa reductasa o placebo por si solos. (Tabla 11). Estudios iniciales con periodos de seguimiento entre 6 y 12 meses han utilizado los cambios en el IPSS como su objetivo final (1-3). Estos estudios han demostrado consistentemente que la eficacia del alfa bloqueador ha sido superior al finasteride en cuanto a la reducción de síntomas, mientras que la terapia combinada no fue superior al bloqueador alfa por si solo. En estudios en los que se incluye un brazo con placebo, el bloqueador alfa fue consistentemente más efectivo que el placebo, mientras que el finasteride consistentemente no fue más efectivo que el placebo. Información del primer año del estudio MTOPS (sigla para Terapia Médica para Síntomas Prostáticos) que ha sido publicado pero no

específicamente analizado a este punto, mostró resultados similares (4).

Más recientemente, los análisis de los estudios: 4 años del MTOPS como los resultados del 2 y 4 año del CombAT (Combinación de Avodart y Tamsulosina), ha sido reportado (4-6). El último estudio, incluyó hombres mayores con próstatas de gran tamaño y niveles elevados de PSA, por lo tanto aparentemente representan hombres con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. En contraste con estudios más antiguos con seguimiento sólo de 6 a 12 meses, datos a largo plazo han demostrado que el tratamiento combinado es superior a cualquier monoterapia considerando la reducción de síntomas y mejoría del Qmax, y es superior a los alfa bloqueadores en la reducción del riesgo de una retención urinaria aguda y la necesidad de manejo quirúrgico. El estudio CombAT demostró que el tratamiento combinado es superior a cualquier monoterapia considerando mejoría de síntomas y Qmax desde el mes 9, y superior a los alfa bloqueadores considerando la reducción del riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía después del mes 8 (6). Los diferentes resultados entre el CombAT y el MTOPS se originan en los diferentes criterios de inclusión y exclusión más que en el tipo de bloqueador alfa o de inhibidor de la 5 alfa reductasa. El dutasteride o el Finasteride por si solos, reducen el volumen prostático de manera tan efectiva como el manejo combinado (-20% a -27%).

Tres estudios han dirigido la promulgación de discontinuar el bloqueador alfa (7-9). Un estudio evaluó la combinación de Dutasteride con Tamsulosina y el impacto de discontinuar la tamsulosina después de seis meses (7). Después de suspender el bloqueador alfa, por lo menos tres cuartas partes de los pacientes reportaron un no deterioro de los síntomas.

Sin embargo pacientes con síntomas severos (IPSS >20) de base, se pueden beneficiar de una terapia combinada más prolongada. Un estudio más reciente evalúa el resultado de los síntomas de la monoterapia con finasteride a los 3 y 9 meses después de discontinuar una terapia combinada de 9 meses (finasteride más bloqueador alfa) (8). La mejoría de los síntomas del tracto urinario bajo después de una terapia combinada se mantuvieron a los 3 (diferencia del IPSS de 1,4) y 9 meses (diferencia del IPSS -0,44).

En un estudio retrospectivo la probabilidad de discontinuar el bloqueador alfa, basada en decisión individual del paciente, se evaluaba durante un periodo de 12 meses en pacientes mayores de 65 años que recibían bloqueadores alfa en combinación con dutasteride o finasteride (9). Los pacientes con dutasteride discontinuaron la terapia con bloqueador alfa un 64% más rápido que los pacientes con finasteride. A los 12 meses, 62% de los pacientes eran tratados con dutasteride solamente, en comparación con el 43,7% de los hombres con sólo finasteride.

La terapia combinada demostró ser superior en ambos estudios, el MTOPS y el CombAT, en la prevención de la progresión clínica, definida por un incremento en el IPSS de por lo menos 4 puntos, retención urinaria aguda, infección del tracto urinario, incontinencia, o un incremento en la Creatinina sérica >50% comparada con niveles basales. Para terapia combinada en el MTOPS versus el estudio CombAT, se observaron las siguientes reducciones:

- El riesgo total de progresión de la enfermedad era del 66% versus 44%;
- Progresión de los síntomas, 64% versus 41%;
- Retención urinaria aguda 81% versus 68%;
- Incontinencia urinaria 65% versus 26%;
- Manejo quirúrgico asociado a HPB, 67% versus 71%.

La monoterapia con inhibidores de 5 alfa reductasa, parece reducir el riesgo de retención urinaria aguda y de cirugía asociada a HPB, de manera tan efectiva como la terapia combinada (diferencia no significativa), aunque los efectos preventivos fueron más pronunciados con la terapia combinada (4-6). Los resultados del estudio MTOPS, sugieren que los bloqueadores alfa por si solos pueden reducir la progresión de los síntomas.

Todavía no se pudo establecer si la terapia combinada puede mantener su efectividad y seguridad después de más de 6 años, así como en qué momento se debe suspender el bloqueador alfa.

4.4.1.4 Tolerabilidad y seguridad

En ambos estudios, CombAT y MTOPS, de manera global los efectos secundarios asociados a los medicamentos fueron significativamente

más frecuentes durante la terapia combinada que durante cualquiera de las monoterapias. Los eventos adversos observados durante la terapia combinada fueron típicos de un bloqueador alfa y de un inhibidor de 5 alfa reductasa. La frecuencia de los efectos adversos fue significativamente mayor para la terapia combinada en la mayoría de los eventos.

4.4.1.5 Consideraciones prácticas

Comparado con la monoterapia con los bloqueadores alfa o los inhibidores de la 5 alfa reductasa, la terapia combinada resultó en una mejoría de los síntomas del tracto urinario bajo y el incremento en el Qmax, y es una prevención superior de progresión de la enfermedad.

No obstante, la terapia combinada se asocia a más efectos secundarios. La terapia combinada por lo tanto debe ser utilizada en hombres que tienen síntomas moderados a severos y están en riesgo de progresión de la enfermedad (volumen prostático elevado, niveles de PSA elevados, edad avanzada, etc.). La terapia combinada debe ser utilizada únicamente cuando se busca un tratamiento a largo plazo (más de 12 meses); este elemento debe ser discutido con el paciente antes del inicio del tratamiento. Descontinuar el bloqueador alfa después de 6 meses de tratamiento se debe considerar en pacientes con síntomas moderados.

4.4.1.6 Recomendaciones

	NE	GR
La terapia combinada de bloqueador alfa junto con inhibidores de 5 alfa reductasa se debe ofrecer a pacientes con síntomas moderados a severos del tracto urinario bajo, próstata de gran tamaño (>40 ml), y Qmax disminuido (pacientes con tendencia a desarrollar progresión de la enfermedad). El tratamiento combinado no se recomienda para terapias de corto tiempo (<1 año).	1b	A

4.4.1.7 Referencias

1. Lepor H., Williford W. O., Barry M. J. et al. (1996)- The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* Agosto; 335(8): 533-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
2. Debruyne F. M., Jardin A., Colloi D. et al. (1998). On behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained release alfuzosin, Finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Sep*; 34(3): 169-75. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
3. Kirby R., Roehrborn C. G., Boyle P. et al. (2003). Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*; 61(1): 119-26. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
4. Mc Connell J. D., Roehrborn C. G., Bautista O. et al. (2003). Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med Dec*; 349(25): 2387-98. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
5. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J., et al. (2008). CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year result from the CombAT study. *J Urol*; 179(2): 616-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
6. Roehrborn C. G., Siami P., Barkin J. et al. (2010). CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with

- symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol Jan*; 57(1): 123-31. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
7. Barkin J., Guimaraes M., Jacobi G. et al. (2003). Alpha blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol Oct*; 44(4): 461-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
 8. Nickel J. C., Barkin J., Koch C. et al. (2008). Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J Feb*; 2 (1): 16-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
 9. Issa M. M., Lin P. J., Eaddy M. T. et al. (2008). Comparative analysis of alpha blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare aged men. *Am J Manag Care May*; 14(5 Suppl 2):s160-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>
 10. Fullase C. et al. (2013) Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*.

4.4.2 Bloqueadores alfa + antagonistas de los receptores muscarínicos

4.4.2.1 Mecanismo de acción

La terapia combinada de un bloqueador alfa junto a un antagonista de receptores muscarínicos busca antagonizar de manera conjunta los receptores alfa 1, y los receptores muscarínicos (M2 y M3) en el tracto urinario bajo, por la presente utilizando la eficacia de ambos tipos de medicamentos en búsqueda de un efecto de sinergia.

4.4.2.2 Medicamentos disponibles

El tratamiento combinado consiste en un bloqueador alfa (alfuzosina, doxazosina,

tamsulosina, o terazosina) junto a un antagonista de receptores muscarínicos (darifenacina, oxibutinina o tolterodina). Sin embargo, únicamente la combinación del bloqueador alfa doxazosina, tamsulosina, o terazosina y el antagonista de receptor muscarínico oxibutinina, y tolterodina han sido probados en ensayos clínicos hasta ahora. A la fecha ambos tipos de medicamentos deben ser tomados como pastillas separadas pues no hay pastillas combinadas disponibles. No se ha descrito diferencias en términos de propiedades farmacocinéticas o en farmacodinamia, del uso combinado de ambos medicamentos comparado con el uso de los mismos por si solos.

4.4.2.3 Eficacia

Por lo menos 9 estudios se han publicado, en los cuales investigan la eficacia de la terapia combinada con bloqueadores alfa y antagonista de receptores muscarínicos, en hombres adultos con SOUB. Adicionalmente un estudio fue publicado utilizando el bloqueador alfa naftopidil (no registrado en muchos países europeos) con y sin agentes anti colinérgicos (9). Sólo uno de esos estudios tenía un brazo con placebo (NE: 1b) y también probaron la combinación de los medicamentos contra los bloqueadores alfa, así como los antagonistas de receptores muscarínicos (4), los otros estudios compararon la eficacia de la terapia combinada con la eficacia de un bloqueador alfa solo (Tabla 12) (NE: 2b).

La mayor duración de un estudio fue de 25 semanas, pero la mayoría de los estudios duraron 4 – 12 semanas únicamente.

La combinación de los medicamentos, fue en general más eficaz en la reducción de la frecuencia urinaria, nocturia, o el IPSS comparados con bloqueadores alfa o placebo por si solos. Además el tratamiento combinado redujo significativamente los episodios de incontinencia urinaria de urgencia, así como la urgencia y mejoró de manera significativa la Calidad de vida (4).

En general la mejoría de los síntomas en el brazo de terapia combinada fue significativamente mayor comparada con placebo independiente de los niveles de PSA, mientras que la tolterodina por si sola mejoró de manera significativa los síntomas predominantes en hombres con niveles de PSA menores de 1,3 ng/ml (10). Tres estudios investigan la eficacia de la terapia combinada

en pacientes con SOUB persistentes durante un tratamiento con bloqueadores alfa, adicionando un antagonista de receptores muscarínicos a la terapia existente con bloqueadores alfa (manejo adicional) (6-8). Estos estudios demostraron que los SOUB persistentes, pueden disminuir de manera significativa con la adición de un antagonista de receptores muscarínicos (tolterodina) especialmente si se ha demostrado una hiperactividad del detrusor (Tabla 12). En el brazo de terapia combinada la información de los pacientes relacionada con calidad de vida, beneficio del tratamiento, incomodidad de los síntomas o la percepción del paciente de la condición de la vejiga, mejoraron de manera significativa.

Estudios concluyen que esta terapia combinada es efectiva en pacientes con RPM <200 ml, sin embargo no existen estudios mayores a 4 meses que demuestren la efectividad y seguridad de esta combinación.

Otra publicación más nueva, un meta análisis, evalúa la literatura científica que tiene como objetivo evaluar la mejoría en el IPSS; cambios en el Qmax y en el residuo post miccional (RPM); de lo cual se concluye que la terapia combinada tiene una reducción significativa en el IPSS y en la frecuencia urinaria comparada con bloqueadores alfa, el riesgo de retención urinaria es mínimo, y es una opción razonable

en pacientes con SOUB, particularmente los que tienen componente de almacenamiento.

4.4.2.4 Tolerabilidad y seguridad

Los efectos adversos de las dos clases de medicamentos, aparecen en el tratamiento combinado con bloqueadores alfa y los antagonistas de receptores muscarínicos. El efecto secundario más frecuentemente reportado en los estudios fue la xerostomía. Algunos efectos secundarios (xerostomía, disfunción eyaculatoria) aparecen con una alta frecuencia y no se explican simplemente por la adición de la frecuencia de los efectos adversos de cada medicamento. El residuo post-miccional se incrementó en la mayoría de los estudios. Aunque el promedio del incremento del RPM fue bajo (+6 a +24 ml) algunos hombres desarrollaron altos RPM o inclusive retención urinaria (0,9 a 3,3%). Se desconoce cuáles hombres están en riesgo de presentar RPM o retención urinaria durante la terapia combinada.

4.4.2.5 Consideraciones prácticas

Los efectos de clase son los que se relacionan con el incremento en la calidad de vida en pacientes tratados con bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores muscarínicos. La medición del RPM se recomienda durante el tratamiento combinado para evaluar su incremento, o la retención urinaria.

4.4.2.6 Recomendaciones

	NE	GR
La terapia combinada con bloqueadores alfa y los inhibidores de receptores muscarínicos debe ser considerada en pacientes con síntomas moderados a severos del tracto urinario bajo, si el control de los síntomas ha sido insuficiente con la mono terapia de cada medicamento.	1b	B
El tratamiento combinado debe ser formulado de manera cautelosa en pacientes a los que se les sospeche una obstrucción urinaria baja dependiente de la vejiga.	2b	B

4.4.2.7 Bibliografía

1. Saito H., Yamada T., Oshima H. et al. (1999). *A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakiuria and/or urinary incontinence.* Jpn J Urol Surg; 12: 525-36.
2. Lee J. Y., Kim H. W., Lee S. J. et al. (2004). *Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor.* BJU Int 2004 Oct; 94(6): 817-20. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>
3. Lee K. S., Choo M. S., Kim D. Y. et al. (2005). *Combination treatment with propiverine hy-*

- drochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study.* J Urol Oct; 174(4 pt1): 1334-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>
4. Kaplan S. A., Roehrborn C. G., Rovner E. S. et al. (2006). Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. JAMA Nov; 296(19): 2319-28. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
 5. Mac Diarmid S. A., Peters K. M., Chen A. et al. (2008). Efficacy and safety of extended release Oxybutinin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc Sep; 83(9): 1002-10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
 6. Athanasopolous A., Gyftopolous K., Giannitsas K. et al. (2003). Combination treatment with an Alfa blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol Jun; 169(6): 2253-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
 7. Kaplan S. A., Walmsley K., Te A. E. (2005). Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol Dec; 174(6): 2273-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
 8. Yang Y., Zhao S. F., Li H. Z. et al. (2007). Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. Chin Med J Mar; 120(5): 370-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
 9. Maruyama O., Wawachi Y., Hanazawa K. et al. (2006) Naftopidil monotherapy vs. naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. Int J Urol Oct; 13(10): 1280-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
 10. Roehrborn C. G., Kaplan S. A., Kraus S. R. et al. (2008). Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB: Urology. Nov;72 (5): 1061-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
 11. Kaplan S. A., Mc Cammon K., Fincher R. et al. (2009). Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. J Urol Dec; 182(6): 2825-3. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>
 12. Kaplan S. A., Weizhong H. E., William D. K. et al. (2013). Solifenacin Plus Tamsulosin Combination Treatment in Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Outlet Obstruction: A Randomized Controlled Trial. European Urology 63 (2013) 158-165.

4.5 Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (5-PDE)

En esta sección de la guía sólo se hace referencia al tadalafilo dentro del grupo de Inh-5PDE por ser el único de ellos con aval de entidad gubernamental reguladora de medicamentos para el tratamiento de los SOUB, y por ser la molécula de este grupo que mayor atención ha recibido en los estudios que ofrecen la mejor evidencia sobre el tema. Sin embargo se debe mencionar que el sildenafil y el vardenafil también han tenido participación, aunque limitada, en estudios clínicos que hacen parte de la bibliografía anexa.

4.5.1 Contexto epidemiológico y mecanismo de acción:

La prevalencia de disfunción eréctil entre los hombres que buscan tratamiento para los SOUB está informada en 71%-80% y el impacto en la calidad de vida de estas enfermedades por separado se hace mayor cuando ambas coexisten (1).

Coincidencias entre la DE y los LUTS x HPB en las deficiencias de la vía del No-GMPc, la sobre-expresión de la Rho-quinasa, la ateromatosis pélvica y una hiperactividad autonómica adrenérgica eferente sobre el tracto urogenital, son condiciones que permiten suponer que ambas enfermedades podrían tener un beneficio terapéutico común (2). La expresión de 5PDE en hombres con LUTS sobre el cuello vesical, la uretra prostática y la próstata (3) soporta el efecto de reducción de la obstrucción dinámica del tracto urinario de salida por los inhibidores de esta enzima mediante su efecto relajante muscular con el aumento intra-celular del GPMc y su inhibición de la Rho-quinasa, y

en forma indirecta como vasodilatador pélvico y modulador autonómico (4).

4.5.2 Análisis de la evidencia sobre Inh-5PDE en el tratamiento de SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno: equivalencia terapéutica con alfa-bloqueadores

La evidencia actual sobre la equivalencia entre la acción de los Inh-5PDE y la de los alfa-bloqueadores para la mejoría de SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno es inferencial de la comparación entre tadalafilo y placebo con tamsulosina como control activo (9), en cuyo diseño se enfrentan ambos principios de manera paralela con placebo con un poder suficiente para establecer diferencias en el IPSS entre cada medicamento y el placebo, mas no la superioridad entre ellos. Los efectos son significativos y similares entre sí para ambos en el IPSS desde la 1ª semana de exposición y evidentes por separado para el grupo sintomático de almacenamiento y evacuación durante las 12 semanas de observación. A su vez estos resultados son comparables con los aceptados de tiempo atrás para alfa-bloqueadores (7).

A pesar de que la variedad de mecanismos de acción formulados sobre el tadalafilo en el manejo de los SOUB deja en evidencia la falta de claridad sobre su farmacodinamia en el tema, ya desde 2011 el tadalafilo había demostrado evidencia tipo I en su efecto terapéutico para SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno significativo contra el placebo (11) y estudios de igual rigor metodológico han madurado esta nueva indicación para el medicamento incluyendo documentación de mejoría en calidad de vida, percepción subjetiva de mejoría en pacientes y médicos aún ciegos al final del estudio en el grupo tratado (6).

4.5.3 Sesgo de mejoría urinaria por efecto sobre función sexual

Estudios prospectivos controlados previos (6) no habían logrado el poder suficiente para la superación del sesgo de inducción a la mejoría urinaria al develar el cegamiento cuando había mejora del desempeño sexual, hasta el análisis de datos de 4 estudios aleatorizados y controlados con placebo en la evaluación del efecto de tadalafilo sobre SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno en pacientes sexualmente activos con DE (8), que reúne una

población suficiente para demostrar comportamiento significativamente independiente en el resultado favorable sobre ambos desenlaces entre subgrupos de diversa intensidad sintomática urinaria y sexual.

Es fácil de entender que la mejoría del IIEF-EF es exclusiva para los que reciben tadalafilo (9), pero este privilegio no le resta efecto a la corrección del IPSS entre quienes no padecen DE.

Adicionalmente una débil correlación entre el grado de severidad entre las escalas de IPSS y IIEF-EF antes de la intervención permite suponer que no existirá una concordancia entre la magnitud de la mejoría de una y otra, al contrario de lo que sugiere la coexistencia frecuente entre DE y SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno (8).

4.5.4 Controversias con el Qmax

Existen reparos sobre el incremento no significativo de Qmax con Inh-5PDE en estudios previos (10) a diferencia del mayor flujo limitado pero estadística y clínicamente significativo para alfabloqueadores, según el criterio de la guía de HPB AUA 2011, en la que se confiere validez a incrementos mayores a 3 ml/seg (7). A juicio de varios expertos esta evidencia no descalifica la demostración consistente de mejoría clínica estadísticamente significativa de IPSS con los primeros (6), dada la débil concordancia entre la mejoría de Qmax e IPSS para alfa-bloqueadores (7).

El primer estudio prospectivo y clínicamente controlado que informa mejoría del Qmax con tadalafilo (9) especula justificando su efecto en un flujo previo a la intervención menor a la de la población de otros estudios. De la misma forma se postula un mecanismo de acción distinto entre el Inh-5PDE y el alfabloqueador cuando se documenta una mejoría estadísticamente significativa para el Qmax en una combinación de ambos contra el alfabloqueador solo; este último resultado es común a una comparación en paralelo dentro del mismo meta-análisis entre Inh-5PE y placebo (4).

4.5.5 Mejor caso a tratar

Un análisis de metaregresión de características demográficas de una población obtenida de la mezcla de estudios que comparan Inh-5PDE

vs. placebo e Inh-5PDE + alfabloqueador vs. Alfabloqueador (4) propone que el mejor caso a tratar es un hombre joven sintomático severo sin sobrepeso.

4.5.6 Seguridad

Solo hasta octubre de 2011 el tadalafilo es el primero y hasta ahora único Inh-5PDE aprobado por FDA aprobado para el tratamiento de SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno, después de un acopio progresivo de evidencia que inicia con una observación incidental en 2002 de mejoría sintomática de estos síntomas en pacientes con DE en una clínica andrológica (5).

Su perfil de seguridad se homologa al del esquema terapéutico diario para DE. Sus efectos secundarios son numéricamente mayores al compararse con el placebo a expensas de cefalea y dolor de espalda, sin diferencias significativas en eventos adversos serios o interrupción del tratamiento por efectos secundarios (8).

Al compararse con alfabloqueadores, no solo no se pone en riesgo la función sexual, sino que

hay mejora cuando los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno coexisten con DE.

4.5.7 Consideraciones en el tratamiento con Inh-5PDE: Impacto sobre evolución de la enfermedad

La nueva evidencia se ajusta en su diseño metodológico al patrón de tiempos de observación de los estudios que han evaluado eficacia en el manejo de los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno. Sin embargo, las conclusiones obtenidas después de 12 semanas no pueden anticipar los efectos a largo plazo sobre la progresión de la enfermedad (9).

Se abre el espacio para conocer el papel de los Inh-5PDE en los esquemas de farmacoterapia combinada. Con respecto a la agregación de alfabloqueadores (4), la FDA alerta sobre una evidencia insuficiente y el riesgo de hipotensión (12), y la guía EUA 2012 lo contraindica con los no supra-selectivos(13).

4.5.8 Recomendación

	NE	GR
La terapia con inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 reduce los síntomas moderados a severos del tracto urinario bajo en hombres con o sin disfunción eréctil.	1a	A

4.5.9 Bibliografía

1. Kedia G. T., Ückert S., Jonas U. et al. (2008). *The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms*. World J Urol Diciembre; 26(6): 603-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Ückert S., Kütke A., Jonas U. et al. (2001). *Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate*. J Urol Diciembre; 166 (6): 2484-90. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Ückert S., Oelke M., Stief C. G. et al. (2006). *Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGM Pphosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate*. Eur Urol Apr; 49(4): 740-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson K. E., Persson K. (1995). *Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology*. Scand J Urol Nephrol Suppl; 175: 43-53. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright P. J. (2006). *Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors*. Int J Clin Pract Aug; 60(8): 967-75. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K., Kulinskaya E., Mc Nicholas T. A. et al. (2002). *Sildenafil influences lower urinary tract symptoms*. BJU Int Diciembre; 90(9): 836-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>

7. Mulhall J. P., Guhring P., Parker M. et al. (2006). Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med Jul*; 3: 662-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
8. Mc Vary K. T., Monnig W., Camps J. L. Jr et al. (2007). *Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial.* *J Urol Mar*; 177(3): 1071-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
9. Kaplan S. A., Gonzalez R. R., Te A. E. (2007). *Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.* *Eur Urol Jun*; 51(6): 1717-23. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. Tuncel A., Nalcacioglu V., Ener K. et al. (2010). Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol Feb*; 28(1): 17-22. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855976>
11. Mc Vary K. T., Roehrborn C. G., Kaminetsky J. C. et al. (2007). *Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* *J Urol Apr*; 177(4):1401-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
12. Roehrborn C. G., Mc Vary K. T., Elion-Mboussa A. et al. (2008). *Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study.* *J Urol Oct*; 180(4):1228-34. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
13. Bechara A., Romano S., Casabé A. et al. (2008). *Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study.* *J Sex Med Sep*; 5(9): 2170-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>
14. Liquori G., Trombetta C., De Giorgi G. et al. (2009). *Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction.* Preliminary report. *J Sex Med Feb*; 6(2): 544-52.

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

5.1 Resección transuretral de la próstata (RTUP) e Incisión transuretral de la próstata (ITUP)

5.1.1 Mecanismo de acción

La resección transuretral de la próstata (RTUP) fue realizada por primera vez en 1932. Aun cuando el material ha cambiado desde el primer procedimiento, el principio básico de la RTUP permanece inmodificable; sigue siendo en primera instancia, la remoción de tejido de la zona transicional de la próstata, para reducir la obstrucción prostática y disminuir así los SOUB.

La RTUP es el patrón de oro para el tratamiento de los SOUB secundarios a obstrucción prostática benigna en próstatas entre 30 y 80 ml. Sin embargo, no hay una fuerte evidencia en la literatura respecto al límite superior del volumen prostático para ser llevado a RTUP. Los tamaños sugeridos reflejan la opinión del panel que ha asumido que este límite depende de la experiencia del cirujano, velocidad de resección y tamaño del resectoscopio. Durante la última década, se ha presentado una permanente disminución en la tasa de RTUP realizadas. En 1999, la RTUP representaba el 81% de toda la cirugía por HPB en Estados Unidos, pero hacia el año 2005, la RTUP solo representó el 39% de los procedimientos, debido al efecto combinado de menos cirugías prostáticas y más procedimiento mínimamente invasivos (1).

La incisión transuretral de próstata (ITUP) fue inicialmente descrita por Orandi en 1969. Esta reduce los SOUB secundarios a obstrucción prostática benigna mediante la ampliación de la evacuación vesical sin retirar el tejido prostático. Esta técnica ha sido redescubierta y puede llegar a reemplazar la RTUP como primera opción en hombres seleccionados con

crecimiento prostático benigno, especialmente en hombres con próstatas menores a 30 ml y sin lóbulos medios.

5.1.2 Procedimiento quirúrgico

Durante la RTUP, el tejido hiperplásico de la zona transicional es removido endoscópicamente usando resectoscopios especiales y asas cortantes que permiten la ablación del tejido prostático en pequeñas tajadas que son extraídas al final de la cirugía. El corte del tejido prostático y la coagulación de los tejidos se realiza mediante el uso de corriente eléctrica.

Durante el procedimiento se realizan uno a dos cortes en la cápsula prostática y el tejido uretral, de tal manera que se reduce la resistencia uretral. La técnica ha sido modificada por varios autores, siendo la más popular de un solo corte la incisión a las 6 de las manecillas del reloj y con dos cortes a las 5 y las 7 de las manecillas del reloj.

Se deben tratar las infecciones urinarias previas a cualquiera de los dos procedimientos (2-3). El uso rutinario de antibióticos profilácticos en RTUP ha sido evaluado varias veces. Tres revisiones sistemáticas han tenido conclusiones similares, favoreciendo el uso de la profilaxis (4-6). La profilaxis antibiótica reduce significativamente la bacteriuria, la fiebre, la sepsis y la necesidad de antibióticos luego de la RTUP. Sin embargo, se requieren estudios para definir el manejo antimicrobiano óptimo y la costo-efectividad del mismo.

5.1.3 Eficacia

5.1.3.1 Mejoría de los síntomas

La RTUP provee resultados clínicos duraderos como se documenta en los estudios con seguimiento a largo plazo entre 8 y 22 años. No hay evidencia similar en la información acerca de la durabilidad para cualquier otro procedimiento quirúrgico para la obstrucción prostática benigna (7). Un estudio con seguimiento de 13 años documentó una disminución sostenida y significativa en la mayoría de los síntomas y mejoría en los parámetros urodinámicos posterior al tratamiento con RTUP. El estudio también documentó que las fallas subjetivas y objetivas fueron asociadas a disminución de la contractilidad del detrusor más que por la obstrucción prostática benigna (8). Otro estudio

en 577 hombres sometidos a RTUP documentó excelentes resultados funcionales medidos con IPSS y calidad de vida después de 10 años de seguimiento (9). Asimismo, un meta-análisis que incluyó 29 estudios, evidenció mejoría del 70,6% luego de la RTUP (95% IC: 66,4-75,5) (10).

5.1.3.2 Estudios comparativos entre ITUP y RTUP

Hay once estudios disponibles comparan ITUP y RTUP. Estos estudios evaluaron la mejoría en características sintomáticas similares con próstatas pequeñas (menos a 20-30 ml) y sin lóbulo medio.

Uroflujometría: El aumento en el flujo máximo promedio luego de la RTUP fue de 125% con mejoría absoluta promedio de 9,7 ml/s (10). Todos los estudios que compararon ITUP contra RTUP luego de un año mostraron menos mejoría en el flujo máximo (10, 13).

Residuo post-miccional (RPM): El volumen de RPM disminuyó en 60,5% luego de la RTUP (10). La disminución del RPM posterior a la ITUP fue variable en los estudios, pero siempre estuvo inferior al de la RTUP (10, 13).

Tasa de retratamiento: una segunda cirugía, usualmente una nueva RTUP, fue reportada en la tasa permanente de 1%-2% al año. El resumen analizando 29 estudios documentó una tasa de retratamiento del 2,6% luego de seguimiento promedio de 16 meses (10). En un estudio reciente, que incluyó 20.671 hombres que fueron llevados a RTUP en Austria, la tasa de retratamiento (incluyendo segunda RTUP, uretrotomía e incisión en el cuello vesical), fue de 5,8% y 14,7% a 1,5 y 8 años respectivamente (14). Los análisis de estudios comparando RTUP e ITUP mostraron que el retratamiento se presentó mucho más luego de la ITUP que de la RTUP (13).

5.1.4 Tolerabilidad y seguridad

5.1.4.1 Complicaciones intra y perioperatorias

La mortalidad luego de prostatectomía ha disminuido constante y significativamente durante las décadas anteriores y es menor a 0,25% en las series más recientes (10, 15, 16). De 10.564 hombres que se sometieron a RTUP, la mortalidad perioperatoria (en los primeros 30 días) fue de 0,1% (17). El riesgo de síndrome post RTUP también ha disminuido en las últimas décadas

hasta ser menor de 1,1% (10, 16). Los factores de riesgo asociados con este síndrome son sangrado excesivo por sinusoides venosos abiertos, tiempo operatorio prolongado, próstatas de gran tamaño y abuso de nicotina en el pasado o en el presente (17). No se documentaron casos de síndrome post RTUP que fueron sometidos a ITUP. La incidencia de transfusiones en el análisis de 29 estudios fue de 8,4% (10).

5.1.4.2 Riesgo de mortalidad a largo plazo

Recientemente, la información de series de 20.671 RTUP y 2.452 adenomectomías abiertas mostró que a los 8 años la incidencia de IAM fue idéntica luego de RTUP (4,8%) y de adenomectomía abierta (4,9%). Asimismo la tasa de mortalidad al 90 días (0,7 y 0,9%), un año (2,8 y 2,7), 5 años (12,7 y 11,8%) y 8 años (20 y 20,9%) fueron prácticamente idénticas (14).

5.1.4.3 Complicaciones a largo plazo

Incontinencia urinaria: la probabilidad promedio de incontinencia urinaria de esfuerzo postoperatoria varía de 1,8% luego de ITUP a 2,2% luego de RTUP (1-6, 13, 15). Un meta-análisis de tres estudios que evaluó la incontinencia urinaria no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ITUP y TURP, aunque hubo menos eventos en los grupos de ITUP (13).

Retención urinaria e infecciones urinarias: Un meta-análisis reciente no mostró diferencias estadísticamente significativas entre RTUP e ITUP en el desarrollo de retención urinaria e infecciones urinarias (13).

Estenosis del cuello vesical y estrechez uretral: El riesgo de desarrollar estrechez uretral luego de RTUP es de 3,8% y de 4,1% luego de ITUP (10). El riesgo de estrechez de cuello vesical es de 4,7% luego de RTUP (10).

Función sexual: la eyaculación retrógrada resulta de la resección / destrucción del cuello vesical y ha sido informada en 65,4% de los pacientes sometidos a RTUP y al 18,2% luego de ITUP (10). Hay una gran controversia en el impacto de la adenomectomía, particularmente la RTUP, respecto a la función eréctil. El único estudio que comparó la RTUP con la observación, con seguimiento a 2,8 años, documentó tasas idénticas de disfunción eréctil (DE) en ambos brazos (19% y 21% respectivamente) (21). En

el análisis de 29 estudios, la incidencia de DE luego de RTUP fue de 6,5% (10). El aumento en la frecuencia de DE luego de RTUP parece estar asociada a otros factores indirectos, más que por ser consecuencia directa de la RTUP.

5.1.5 Consideraciones prácticas

LA RTUP y la ITUP son tratamientos efectivos primarios para hombres con SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno. La preferencia entre los dos procedimientos se debe basar primariamente en el volumen prostático, siendo las menores a 30 ml para ITUP y entre 30 y 80 ml para RTUP. Las ventajas de la ITUP son una menor incidencia de sangrado, menor tiempo operatorio, evitar el síndrome post-RTUP, menos cantidad y menor tiempo de irrigación vesical postoperatoria, menor riesgo de eyaculación retrógrada y menores tiempos de cateterismo y hospitalización. La desventaja es que hay una mayor tasa de recurrencia de los síntomas y la necesidad de cirugías adicionales.

5.1.6 Modificaciones de la RTUP: Resección transuretral bipolar de próstata

XXXX

5.1.6.1 Mecanismo de acción

Una de las evoluciones más importantes de la RTUP es la incorporación de la tecnología bipolar plasmaquinética (B-RTUP). A la fecha hay 5 dispositivos de resección bipolar con solución salina. Se diferencian en la forma en que funciona el sistema bipolar para alcanzar el efecto plasmaquinético.

5.1.6.2 Procedimiento quirúrgico

La remoción del tejido prostático con el resectoscopio bipolar es idéntica a la realizada con el equipo monopolar. A diferencia de este último, el equipo bipolar utiliza un asa especial que incorpora los dos electrodos. Esto permite el corte electroquirúrgico del tejido en un medio conductor salino. Luego de activar la conducción de alta frecuencia, el ambiente salino fisiológico alrededor del asa se calienta a punto de ebullición. Las burbujas resultantes crean un ambiente de gran resistencia eléctrica y el voltaje entre el electrodo y los picos de solución salina forman un arco. El tejido es calentado indirectamente por el calor de la

ignición del arco, activando así la resección y la coagulación. Como con otras intervenciones endoscópicas, las IVU deben ser tratadas antes del procedimiento y se recomienda el uso de antibiótico profiláctico.

5.1.6.3 Eficacia

La eficacia de la B-RTUP ha sido demostrada ampliamente en estudios y series de casos. 3 estudios sistemáticos han provisto información muy importante acerca de la eficacia de la B-RTUP (23-25). Se han reportado resultados similares con los dos procedimientos con respecto a la mejoría del Qmax y el IPSS (23).

Aun no hay resultados a largo plazo con el uso del sistema bipolar. En un estudio aleatorizado controlado con seguimiento a 18,3 meses, la tasa de re-intervención fue de 4,1 para la RTUP convencional y de 2,1 para el sistema bipolar (26). En un estudio reciente con seguimiento a 3 años la significativa mejoría inicial, se mantuvo para los dos sistemas en términos de IPSS y Qmax (27).

5.1.6.4 Tolerabilidad y seguridad

La tasa de eventos adversos fue significativamente más baja con la técnica bipolar, comparada con la convencional (28,6% vs. 15,5%) (23). Las mayores ventajas de la técnica bipolar incluye menor pérdida sanguínea, y menor índice post-operatorio de retención por coágulos y de transfusión sanguínea. Tanto el cateterismo como el tiempo de hospitalización fueron más cortos con la técnica bipolar. Se piensa que eso es debido al menor sangrado por la mejoría en la coagulación. Los síntomas postoperatorios de almacenamiento, particularmente la disuria, fueron menos frecuentes con la técnica bipolar.

No se ha reportado síndrome post-RTUP con la técnica bipolar, debido al uso de irrigación con solución salina y a una disminución en la absorción durante el procedimiento (23, 24). Varios estudios aleatorizados han sugerido que las estrecheces uretrales son frecuentes con esta técnica, siendo un posible factor contribuyente, el calibre del resectoscopio (27), el tipo de electrodo de retorno y la mayor densidad de corriente (22). Sin embargo, la más reciente revisión de la literatura no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento monopolar y bipolar (1,7 vs. 2,4 respectivamente) (24). Es posible que estudios con un número mayor de pacientes puedan cambiar estos resultados. En cuanto a la función sexual, en el tratamiento con B-RTUP, se documentó que la eyaculación retrógrada postoperatoria (57% vs. 60%) o disfunción eréctil (ambos en el 14%) (23) no se diferenciaron entre la técnica bipolar y monopolar.

5.1.6.5 Consideraciones prácticas

La B-RTUP ofrece una alternativa atractiva a la técnica monopolar en pacientes con SOUB secundarios a obstrucción prostática benigna, con similar eficacia pero menor morbilidad. Más aún, la seguridad de la técnica bipolar permite mayor tiempo de entrenamiento y aprendizaje para los residentes de Urología. Sin embargo, como no hay aun evidencia a largo plazo, no es posible arrojar conclusiones definitivas acerca de la duración de los efectos benéficos y las ventajas de la técnica bipolar sobre la monopolar. La selección de la técnica se debe basar en la disponibilidad del instrumental, la experiencia del cirujano y la decisión del paciente.

5.1.7 Recomendaciones

	NE	GR
La RTUP monopolar es el tratamiento quirúrgico de elección para hombres con volúmenes prostáticos entre 30 y 80 ml y síntomas moderados a severos, secundarios a obstrucción prostática benigna. La RTUP con monopolar provee tasas de mejoría subjetiva y objetiva superiores al tratamiento médico o a los procedimientos mínimamente invasivos.	1 ^a	A
La RTUP bipolar alcanza resultados a corto plazo comparables con la RTUP monopolar.	1 ^a	A
La ITUP es el tratamiento de elección en hombres con síntomas obstructivos bajos, y próstatas menores a 30 ml, sin lóbulo medio.	1 ^a	A

5.1.8 Bibliografía

1. Yu X., Elliott S. P., Wilt T. J. et al. (2008). *Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies*. J Urol Jul; 180(1): 241-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499180>
2. Elmalik E. M., Ibrahim A. I., Gahli A. M. et al. (2000). *Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary tract infection is the only reversible factor*. Eur Urol Feb; 37(2): 199-204. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
3. Scholz M., Luftenegger W., Harmuth H. et al. (1998). *Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomised trial*. Br J Urol Jun; 81(6): 827-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
4. Berry A., Barratt A. (2002). *Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis* J Urol Feb; 167(2 Pt 1): 571-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792921>
5. Qiang W., Jianchen W., Mac Donald R. et al. (2005). *Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review*. J Urol Abril; 173(4): 1175-81. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758736>
6. Bootsma A., Laguna Pes M., Geerlings S. et al. (2008). *Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review*. Eur Urol Diciembre; 54(6): 1270-86. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
7. Reich O., Gratzke C., Stief C. G. (2006). *Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH*. Eur Urol Jun; 49(6): 970-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
8. Thomas A. W., Cannon A., Bartlett E. et al. (2005). *The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow up of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction*. J Urol Nov; 174(5): 1887-91. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330>
9. Varkarakis J., Bartsch G., Horninger W. (2004). *Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a ten-year follow-up*. Prostate Feb; 58(3): 248-51. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743463>
10. Madersbacher S., Marberger M. (1999). *Is transurethral resection of the prostate still justified?* Br J Urol Feb; 83(3): 227-37. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
11. Yang Q., Peters T. J., Donovan J. L. et al. (2001) *Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol May; 165(5): 1526-32. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342911>
12. Tkocz M., Prajsner A. (2002). *Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy*. Neurourol Urology; 21(2): 112-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857663>
13. Lourenco T., Armstrong N., N'Dow J., et al. (2008). *Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement*. Health Technol Assess Nov; 12(35): 1-146. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
14. Madersbacher S., Lackner J., Brossner C. et al. (2005). *Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases*. Eur Urol Apr; 47(4): 499-504. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249>
15. Roos N. P., Wennberg J. E., Malenka D. J. et al. (1989). *Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med Apr; 320(17): 1120-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015>
16. Rassweiler J., Teber D., Kuntz R. et al. (2006). *Complications of transurethral resection of the prostate TURP-incidence, management, and prevention*. Eur Urol Nov; 50(5): 969-79. Revisado

- el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429>
17. Hahn R. G. (2001). *Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection*. J Urol Jul; 166(1): 162-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435847>
 18. Holman C. D., Wisniewski Z. S., Semmens J. B. et al. (1999) *Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia*. BJU Int Jul;84(1):37-42. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444122>
 19. Hahn R. G., Farahmand B. Y., Hallin A. et al. (2000). *Incidence of acute myocardial infarction and cause specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy*. Urology Feb; 55(2):236-40. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688086>
 20. Shalev M., Richter S., Kessler O. et al. (1999). *Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia*. J Urol Feb; 161(2): 491-3. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915433>
 21. Wasson J. H., Reda D. J., Bruskewitz R. C. et al. (1995). *A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate*. New Engl J Med Enero; 332(2): 75-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
 22. Rassweiler J., Schlze M., Stock C. et al. (2007). *Bipolar transurethral resection of the prostate – technical modifications and early clinical experience*. Minim Invasive Ther Allied Technol;16(1): 11-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673>
 23. Issa M. M. (2008). *Technological Advances in Transurethral Resection of the Prostate: Bipolar versus Monopolar TURP*. J Endourol Aug; 22(8): 1587-95. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041>
 24. Mamoulakis C., Trompetter M., de la Rosette J. (2009). *Bipolar transurethral resection of the prostate: the 'golden standard' reclaims its leading position*. Curr Opin Urol Enero;19 (1): 26-32. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057207>
 25. Mamoulakis C., Ubbink D. T., de la Rosette J. (2009) *Bipolar versus Monopolar Transurethral Resection of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials*. Eur Urol Nov;56(5) : 798-809. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
 26. Tefekli A., Muslumanoglu A. Y., Baykal M. et al. (2005). *A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomised comparison*. J Urol Oct;174(4): 1339-43. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145415>
 27. Autorino R., De Sio M., D'Armiento M. (2007). *Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: evidence beyond marketing hype?* BJU Int Nov; 100(5):983-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578467>
 28. Dorflinger T., Jensen F. S., Krarup T. et al. (1992). *Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands*. Scand J Urol Nephrol;26(4): 333-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284003>
 29. Jahnson S., Dalen M., Gustavsson G. et al. (1998). *Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia*. Br J Urol Feb; 81(2): 276-81. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488072>
 30. Riehmman M., Knes J. M., Heisey D. et al. (1995). *Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomised, prospective study*. Urology May ;45(5):768-75. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538238>
 31. Saporta L., Aridogan I. A., Erlich N. et al. (1996). *Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study*. Eur Urol;29(4):439-45. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791051>

32. Soonawalla P. F., Pardanani D. S. (1992). *Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis.* Br J Urol Agosto;70(2): 174-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1382793>
33. Lourenco T., Shaw M., Fraser C. et al. (2010). *The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials.* World J Urol Feb; 28(1): 23-32. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744>

5.2 Prostatectomía abierta

5.2.1 Mecanismo de acción

La prostatectomía abierta es la modalidad más antigua de tratamiento quirúrgico en pacientes con SOUB secundarios a obstrucción prostática benigna. Los adenomas prostáticos obstructivos son enucleados utilizando el dedo índice, ya sea desde el interior de la vejiga (procedimiento de Freyer) o a través de la cápsula prostática anterior (procedimiento de Millin), permitiendo la evacuación sin obstrucción.

5.2.2 Procedimiento quirúrgico

Las indicaciones quirúrgicas más frecuentes son los SOUB, refractarios a manejo médico (1,2). Las siguientes complicaciones son consideradas indicaciones absolutas para cirugía:

- Retención urinaria refractaria.
- Infección urinaria recurrente.
- Hematuria recurrente refractaria a manejo médico con inhibidores de 5 alfa reductasa.
- Cálculos vesicales.

El aumento en el RPM también puede ser usado como indicación para cirugía. Las variables que más predicen el resultado de la prostatectomía son la severidad de los SOUB, el grado de molestia y la presencia de obstrucción del tracto urinario de salida.

Procedimiento transvesical (Freyer)

Se realiza una incisión mediana en la pared vesical anterior. Luego el dedo índice se coloca en la uretra y se realiza presión hacia la sínfisis púbica hasta romper la mucosa uretral definiendo el plano entre la cápsula quirúrgica y el adenoma. Posteriormente son separados digitalmente

los adenomas de la cápsula prostática. Se debe tener cuidado en la disección del ápex para no lesionar el esfínter uretral. Se colocan suturas hemostáticas en las esquinas posteriores de la cavidad y los márgenes posteriores, cuidando los orificios uretrales. La hemostasia postoperatoria se puede lograr empaquetando o usando una tracción con el balón de la sonda vesical. Para obtener un drenaje adecuado se puede colocar una sonda transuretral y un catéter suprapúbico.

Procedimiento transcapsular (Millin)

Se realiza una incisión transversal sobre la cápsula prostática. El adenoma se libera digitalmente y con tijeras. Luego se pasa una sonda transuretral y se cierra la cápsula prostática.

Antibiótico peri-operatorio.

Se deben tratar las infecciones urinarias conocidas, previo a la cirugía (10,11). El uso rutinario de antibióticos profilácticos es controversial. Sin embargo se recomienda el uso de antibióticos durante el cateterismo previo a la cirugía.

5.2.3 Eficacia

La adenomectomía abierta es el tratamiento de elección para próstatas de gran tamaño (>80-100 ml). Así mismo se deben incluir indicaciones de cómo tratar grandes cálculos intra-vesicales o divertículos vesicales (4-6). Tres estudios de control aleatorizados han demostrado que la enucleación y vaporización prostática mediante láser de Holmium arrojan resultados similares comparados con la adenomectomía abierta en hombres con grandes volúmenes prostáticos, con una tasa de complicaciones inferior (7-9).

5.2.3.1 Resultados del tratamiento

SOUB: la adenomectomía abierta resulta en mejoría de los SOUB entre el 63% y 86%. La calidad de vida en el IPSS entre 60%-87% (8, 9, 12).

Uroflujometría: Hay mejoría del flujo máximo en el 375% (6, 8, 9, 12).

Hay reducción del RPM del 86% al 98% luego de la adenomectomía abierta (8, 9, 12).

5.2.3.2 Resultados a largo plazo y tasa de retratamiento

Los resultados a largo plazo luego de prostatectomía abierta son favorables. No se documentó la necesidad de una segunda cirugía prostática

en el brazo de cirugía abierta durante un seguimiento de 5 años (8, 9, 12).

5.2.4 Tolerabilidad y seguridad

En cuanto a las complicaciones intra y perioperatorias, la mortalidad luego de adenomectomía abierta ha disminuido de manera importante en los últimos 20 años, siendo menor a 0,25% en series contemporáneas. El requerimiento estimado de transfusión sanguínea es del 7%-14% (9, 12, 13).

Complicaciones a largo plazo:

Las complicaciones a larga plazo son incontinencia, contractura del cuello vesical y estrechez uretral. El riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo es hasta del 10%, mientras que el riesgo

de desarrollar contractura del cuello vesical y estrechez uretral es del 6% (7-9).

5.2.5 Consideraciones prácticas

La adenomectomía abierta es el procedimiento más invasivo, pero así mismo el más efectivo y duradero para tratar los SOUB secundarios al crecimiento prostático benigno. Solo la enucleación con láser de Holmium provee resultados similares, pero con menor morbilidad. En ausencia de instrumental endourológico y de láser de Holmium, la cirugía abierta parecer ser el tratamiento de elección para próstatas mayores a 80-100 ml y resistentes al tratamiento médico. La decisión de la técnica quirúrgica depende de la experiencia del cirujano.

5.2.6 Recomendaciones

	NE	GR
La adenomectomía abierta es la primera elección de tratamiento quirúrgico en pacientes con SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno, refractarios al manejo médico y con próstatas cuyo volumen es mayor a 80-100 ml, en ausencia de láser de Holmium.	1a	A

5.2.7 Bibliografía

1. Borboroglu P. G., Kane C. J., Ward J. F. et al. (1999). *Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s*. J Urol Oct;162(4): 1307-10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492185>
2. Pickard R., Emberton M., Neal D. E. (1998). *The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group*. Br J Urol May;81(5):712-20. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634047>
3. Bruskewitz R. C., Reda D. J., Wasson J. H. et al. (1997). *Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate*. J Urol Apr; 157(4): 1304-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120927>
4. Tubaro A., Carter S., Hind A. et al. (2001). *A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia*. J Urol Jul 166(1): 172-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435849>

5. Mearini E., Marzi M., Mearini L. et al. (1998). *Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy*. Eur Urol Dec; 34(6): 480-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831789>
6. Serretta V., Morgia G., Fondacaro L. et al. (2002). *Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions*. Urology Oct; 60(4): 623-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385922>
7. Naspro R., Suardi N., Salonia A. et al. (2006). *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up*. Eur Urol Sep;50(3):563-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713070>
8. Skolarikos A., Papachristou C., Athanasiadis G. et al. (2008). *Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporisation with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc*. J Endourol Oct;22(10):2333-40. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837655>

9. Kuntz R. M., Lehrich K., Ahyai S. A. (2008). *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial*. Eur Urol Enero;53(1):160-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
10. El Malik E. M., Ibrahim A., Gahli A. M. et al. (2000). *Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary infection is the only reversible factor*. Eur Urol Feb;37(2): 199-204. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
11. Scholz M., Luftenegger W., Harmuth H., et al. (1998). *Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomised trial*. Br J Urol Jun; 81(6): 827-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
12. Varkarakis I., Kyriakakis Z., Delis A. et al. (2004). *Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients*. Urology Agosto; 64(2): 306-10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302484>
13. Gratzke C., Schlenker B., Seitz M., et al. (2007). *Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study*. J Urol Abril;177(4): 1419-22. Revisado el:XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382744>

5.3 Termoterapia transuretral con microondas (TUMT)

5.3.1 Mecanismo de acción

La termoterapia transuretral con microondas (TUMT), funciona mediante la emisión de radiación de microondas a través de una antena intra-uretral, con el fin de transmitir calor a la próstata. El tejido es destruido al ser calentado a temperaturas por encima de umbrales citotóxicos (>45° C) (necrosis de coagulación). El calor se produce principalmente por dipolos eléctricos (moléculas de agua) que oscilan en el campo de microondas y por portadores de carga eléctrica (iones), que se mantienen en movimientos de ida y de vuelta dentro de este campo.

También se cree que el calor generado por TUMT, causa la apoptosis y la denervación de

alfa-receptores, disminuyendo de ese modo el tono del músculo liso de la uretra prostática.

5.3.2 Procedimiento operativo

La TUMT es una marca registrada de Sistemas Médicos Technomed, el pionero de la termoterapia con microondas. En la actualidad, los principales dispositivos en el campo de la termoterapia con microondas son: dispositivo Prostatron™ (Urologix, Minneapolis, MN, EE.UU.), Targis™ (Urologix, Minneapolis, MN, EE.UU.), CoreTherm™ (ProstaLund, Lund, Suecia), y TMX-2000™ (TherMatrx Inc, Northbrook, Ill, EE.UU.).

La mayoría de los datos publicados sobre termoterapia han sido con el dispositivo Prostatron. Conceptualmente, todos los dispositivos TUMT son similares en la entrega de la energía de microondas a la próstata pero con diferentes tipos de sistemas de retroalimentación. Consisten en un módulo de tratamiento que contiene el generador de microondas con un sistema de medición de temperatura y un sistema de refrigeración. La principal diferencia entre los dispositivos es el aplicador uretral. El aplicador consta de un catéter conectado al módulo de microondas el cual se inserta en la uretra prostática. Las diferencias en las características de los aplicadores tienen un efecto significativo en el perfil de calentamiento (1). Otras diferencias menos importantes entre los dispositivos se encuentran en la construcción del catéter, sistemas de refrigeración, tiempo de tratamiento y el seguimiento de los efectos TUMT (2).

5.3.3 Eficacia

5.3.3.1 Resultados clínicos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el fin de evaluar la eficacia terapéutica de los diferentes dispositivos y software TUMT, incluyendo Prostatron (Prostatsoft 2.0 y 2.5) y ProstaLund. (Tabla 18) (3).

Se calcularon las Diferencias de Medias Ponderadas (DMP) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para los diferentes tratamientos. La revisión encontró que TUMT fue menos eficaz que la RTUP en la reducción de SOUB. El promedio de la puntuación de síntomas para los hombres sometidos a TUMT disminuyó en un 65% en 12 meses vs. un 77% en los hombres

sometidos a RTUP, (DMP -1,83 a favor de la RTUP). Así mismo, la RTUP logra una mejoría superior en Qmax (119%) vs. TUMT (70%), (DMP de 5,44 ml/s en favor de la RTUP) (3).

Del mismo modo, un análisis combinado de tres estudios de ProstaLund Feedback (PLFT) con 12 meses de seguimiento mostró que la tasa de respuesta fue del 85,3% en el grupo PLFT y del 85,9% en el grupo de la RTUP (4). Además, los datos del IPSS indicaron una mejoría no inferior con PLFT en comparación con la RTUP (4). Sin embargo, el análisis de CI 95% mostró que los datos de PLFT en comparación con la RTUP no alcanzaron el nivel predeterminado, aunque ambos (PLFT y RTUP) parecen mejorar significativamente el Qmax.

Anteriormente, la retención urinaria fue considerada como una contraindicación para TUMT. Actualmente los estudios con nivel de evidencia 2b, han reportado una tasa de éxito del 80-93% para TUMT, definida como el porcentaje de pacientes que recuperó su capacidad de micción de forma espontánea (5-7). Sin embargo, estos estudios tuvieron un seguimiento muy corto (<12 meses), lo que hace que sea difícil estimar la durabilidad de estos resultados en pacientes con retención. En un estudio con un tiempo de seguimiento de hasta 5 años, el fracaso del tratamiento fue de 37,8% en el grupo de retención, con un riesgo acumulado de 58,8% a los 5 años (8).

Por otro lado, en un estudio aleatorizado se comparó TUMT con el α 1-bloqueador, terazosina (9). Después de 18 meses de seguimiento, el fracaso del tratamiento en los pacientes tratados con terazosina (41%) fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con TUMT (5,9%), de igual forma, TUMT también logró una mayor mejoría de IPSS y del Qmax (10).

5.3.3.2 Durabilidad

La TUMT de baja energía tiene resultados decepcionantes en cuanto a la durabilidad. Varios estudios han reportado una tasa de re-tratamiento tan alta como de 84%,4% a los 5 años después de TUMT de baja energía (11-14), mientras que otros estudios han informado de tasas de tratamiento tan solo de un 19,8 a 29,3% después de TUMT de alta energía, aunque con un tiempo menor de seguimiento (30 a 60 meses) (15-18).

La tasa de re-tratamiento también ha sido estimada por una revisión sistemática de TUMT (3). Los ensayos tenían diferentes períodos de seguimiento y la tasa de re-tratamiento se expresó como el número de eventos por persona al año de seguimiento. La tasa de re-tratamiento fue 0,075/persona años para los pacientes tratados con TUMT y 0,010/persona años para RTUP. Sin embargo, un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, después de 5 años de seguimiento, obtuvo unos resultados clínicos comparables con TUMT vs. los observados con la RTUP. El estudio comparó TUMT (PLFT; dispositivo Core-Therm) y RTUP (19). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Qmax e IPSS entre los dos grupos de tratamiento a los 5 años. En el grupo TUMT, el 10% necesitaron tratamiento adicional frente al 4,3% en el grupo RTUP. Estos datos sugieren que, a los 5 años, los resultados clínicos obtenidos con PLFT-TUMT fueron comparables a los observados después de RTUP. Cabe señalar que los estudios de mayor tiempo de seguimiento, tienen una elevada tasa de abandono, en este estudio, menos de la mitad de los pacientes tratados del grupo inicial, se analizaron a los 4-5 años. No obstante, los pacientes que permanecieron en el estudio eran susceptibles de representar los mejores datos (respondedores).

5.3.4 Tolerabilidad y seguridad.

El tratamiento en general es bien tolerado, aunque la mayoría de los pacientes experimentan dolor perineal, urgencia urinaria y requieren medicamentos para el dolor antes o durante la terapia.

Los datos agrupados de morbilidad de los estudios aleatorizados que comparan TUMT y RTUP han sido publicados (3, 4, 20). El tiempo de cateterismo, la incidencia de disuria/urgencia urinaria y retención urinaria, fueron significativamente menores con la RTUP, mientras que la incidencia de hospitalización, hematuria, retención por coágulos, transfusiones, síndrome post-RTUP y estrechez uretral, fueron significativamente menores para TUMT.

En una revisión sistemática de estudios aleatorizados (3), la tasa de re-tratamiento debido a estrecheces durante el seguimiento se calculó y expresó como el número de eventos por persona al año de seguimiento. Los pacientes

llevados a RTUP (5,85/100 personas-años) tenían más probabilidades que los pacientes llevados a TUMT (0,63/100 años-persona) de requerir cirugía re-tratamiento para estrechez uretral, (meato, uretra o cuello vesical). Los datos combinados mostraron que TUMT tuvo menos impacto en la función sexual (disfunción eréctil, eyaculación retrógrada) que la RTUP (3, 4, 20).

5.3.5 Consideraciones prácticas

La endoscopia es esencial, ya que es importante para identificar la presencia de lóbulo medio o una longitud insuficiente de la uretra prostática. La baja morbilidad y la ausencia de cualquier

necesidad de anestesia (espinal o general) hacen que la TUMT sea un procedimiento ambulatorio, proporcionando una excelente opción para pacientes de edad avanzada con alto riesgo quirúrgico y, por lo tanto, inadecuados para el tratamiento invasivo (21). Los parámetros que predicen un resultado desfavorable son edad avanzada, un bajo volumen prostático, obstrucción leve a moderada del tracto urinario de salida y una baja cantidad de energía suministrada durante el tratamiento (22). Sin embargo, se debe recordar que un factor predictivo para un dispositivo en particular puede no necesariamente ser aplicado a otros.

Tabla 3. Eficacia de TUMT, los cambios absolutos y relativos comparados con el valor basal, son enumerados para síntomas (IPSS), máximo flujo urinario (Qmax) residuo post-miccional (RPM) y volumen prostático (PVol)

Estudios	Duración (semanas)	Pacientes (n)	Cambio IPSS (% absoluto)	Cambio Qmax (ml/s, %)	Cambio QoL (% absoluto)	Cambio RPM (% absoluto)	Cambio PVol (% absoluto)	NE
Hoffman et al (2007) (3)	52	322	-12,7 a (-65,0)	5,6 a (70,0)	-2,4a (58,5)	ND	ND	1 a
Gravas et al. (2005) (4)	52	183	-14,5 a (-69,0)	8,4 a (109,0)	-2,97 a (70,9)	ND	-17,0 a (-33,0)	1b
Mattiasson et al. (2007)	260	100	-13,6 a (-61,5)	3,8 a (50,0)	-3,2 a (-74,4)	-36,0 a (-34,0)	-4,0 (-8,1)	1b
Floratos et al. (15)	156	78	-8,0 a (-40,0)	2,7 a (29,3)	-2,0 a (-50,0)	NS	ND	1b
Thalmann et al. (2002) (17)	104	200	-20,0 a (-87,0)	7,0 a (116,6)	-4,0a (-80,0)	-143 a (-84,1)	-17,7 a (-30,7)	2b
Miller et al. (2003) (18)	260	150	-10,6 a (-47,0)	2,4 a (37,0)	-2,3 a (-54,7)	ND	ND	2b
Trock et al. (2004) (23)	208	541	-8,9 a (-42,7)	2,8a (35,0)	-2,1 a (-50,1)	ND	ND	2b

a: significativa en comparación con el valor basal ; NS: no significativo; ND: no disponible

5.3.7 Recomendaciones

	NE	GR
La termoterapia transuretral con microondas logra una mejoría de síntomas comparable a la RTUP, pero está asociada a una disminución en la morbilidad y mejoría en el flujo.	1a	A
La durabilidad de la RTUP es mejor, con bajas tasas de re-tratamiento comparado con TUMT	1a	A

5.3.8 Referencias

1. Bolmsjo M., Wagrell L., Hallin A. et al. (1996). *The heat is on - but how? A comparison of TUMT devices*. Br J Urol Oct; 78(4): 564-72. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944513>
2. Walmsley K., Kaplan S. A. (2004). *Transurethral Microwave Thermotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia: Separating truth from marketing hype*. J Urol Oct; 172(4 Pt 1): 1249-55. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371817>
3. Hoffman R. M., Monga M., Elliot S. et al. (2007). *Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev Oct;(4): CD004135. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/179438114>
4. Gravas S., Laguna P., Ehrnebo M. et al. (2005). *Seeking for evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to transurethral resection of prostate: results of a pooled analysis of 3 studies on feedback transurethral microwave thermotherapy*. J Urol Sep;174(3): 1002-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094023>
5. Schelin S. (2001). *Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention*. Eur Urol Apr; 39(4): 400-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306877>
6. Naqvi S. A., Rizvi S. A., Hasan A. S. (2000). *High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention*. J Endourol Oct; 14(8): 677-81. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411>
7. Kellner D. S., Armenakas N. A., Brodherson M. et al. (2004). *Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia*. Urology Oct;64(4): 703-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491705>
8. Gravas S., Laguna P., Kiemenev L. A. et al. (2007). *Durability of 30 minutes high-energy transurethral microwave therapy for the treatment of BPH: a study of 213 patients with and without urinary retention*. Urology Mayo; 69(5): 854-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482921>
9. Djavan B., Roehrborn C. G., Shariat S. et al. (1999). *Prospective randomised comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus a-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia*. J Urol;161(1):139-43. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037386>
10. Djavan B., Seitz C., Roehrborn C. G. et al. (2001). *Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months*. Urology Enero; 57(1): 66-70. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164146>
11. Keijzers C. B., Francisca E. A. E., D'Ancona F. C. et al. (1998). *Long-term results of lower energy TUMT*. J Urol Jun; 159(6): 1966-73. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598499>
12. Tsai Y. S., Lin J. S. N., Tong Y. C. et al. (2001). *Transurethral microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long term durability with Prostate Care*. Eur Urol Jun; 39(6): 688-92. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464059>
13. Terada N., Aoki Y., Ichioka K. et al. (2001). *Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: response durability and variables potentially predicting response*. Urology Abril; 57(4): 701-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306384>
14. Ekstrand V., Westermark S., Wiksell H. et al. (2002). *Long-term clinical outcome of transurethral microwave thermotherapy (TUMT) 1991-1999 at Karolinska Hospital, Sweden*. Scand J Urol Nephrol ; 36(2): 113-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028684>
15. Floratos D. L., Kiemenev L. A., Rossi C. et al. (2001). *Long-term follow up of randomised transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study*. J Urol Mayo; 165(5): 1533-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342912>
16. D'Ancona F. C., Francisca E. A., Witjes W. P. et al. (1998). *Transurethral resection of the prostate vs. high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results*. Br J Urol Feb; 81(2): 259-64.

- Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488070>
17. Thalmann G. N., Mattei A., Treuthardt C. et al. (2002). *Transurethral microwave therapy in 200 patients with a minimum follow up of 2 years: urodynamic and clinical results*. *J Urol Jun*; 167(6): 2496-501. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992066>
 18. Miller P. D., Kastner C., Ramsey E. W. et al. (2003). *Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results obtained with the Targis System*. *Urology Jun*; 61(6): 1160-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809888>
 19. Mattiasson A., Wagrell L., Schelin S. et al. (2007). *Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomised multicenter study*. *Urology Enero*; 69(1): 91-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270624>
 20. de la Rosette J. J., Laguna M. P., Gravas S. et al. (2003). *Transurethral Microwave Thermotherapy: The Gold Standard for Minimally Invasive Therapies or Patients with Benign Prostatic Hyperplasia?* *J Endourol May*; 17(4): 245-51. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816589>
 21. D'Ancona F. C., Van der Bij A. K., Francisca E. A. et al. (1999). *The results of high energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anaesthesiologists operative risk classification (ASA)*. *Urology Feb*; 53(2): 322-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933048>
 22. D'Ancona F. C., Francisca E. A. E., Hendriks J. C. et al. (1999). *High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome*. *Prostate Cancer Prostatic Dis Mar*; 2(2): 98-105. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496846>
 23. Trock B. J., Brotzman M., Utz W. J., et al. (2004). *Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia results at three months through four years*. *Urology Abril*; 63(4): 716-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072887>
 24. Horasanli K., Silay M. S., Altay B. et al. (2008). *Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a shortterm prospective randomised trial*. *Urology Feb*; 71(2): 247-51. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308094>
- ## 5.4 Ablación transuretral de próstata con aguja (TUNATM)
- ### 5.4.1 Mecanismo de acción
- El procedimiento TUNA™ trabaja mediante la inducción de una necrosis por coagulación dentro de la zona de transición de la próstata. Como resultado de la maduración de la cicatriz, puede haber una reducción en el volumen de la zona transicional y, por lo tanto, una reducción de la obstrucción prostática. También, aunque aun poco estudiado, puede haber un efecto neuromodulador.
- ### 5.4.2 Procedimiento Operativo
- El dispositivo TUNA™ envía energía de radiofrecuencia de bajo nivel a la próstata mediante agujas insertadas por vía transuretral en el parénquima prostático. Las agujas están aisladas, excepto en sus puntas, de modo que la energía sólo se suministra en el parénquima prostático y no a la uretra. Las agujas se colocan bajo visión directa utilizando una guía adaptada al cistoscopia convencional. TUNA™ se lleva a cabo bajo anestesia (local o general) o sedación.
- ### 5.4.3 Eficacia
- Varios ensayos clínicos, no aleatorizados, han demostrado la eficacia clínica de la TUNA™ con bastantes resultados consistentes (3-7). La mejoría sintomática ha oscilado entre el 40%-70%. Las mejoras en el Qmax varían mucho entre los diferentes estudios (26% a 121% en los pacientes sin retención). Un informe reciente de 5 años de seguimiento en 188 pacientes demostró mejoría de los síntomas en un 58% y una mejoría en el flujo de 41%. Sin embargo, el 21%,2% de los pacientes requiere tratamiento adicional (8).
- #### 5.4.3.1 Estudios Aleatorizados
- La TUNA™ ha sido comparada con la RTUP en diferentes estudios aleatorizados (8-11) con

diferentes tiempos de seguimiento. Los estudios encontraron que tanto TUNA™ como la RTUP produjeron una mejoría sintomática. Sin embargo, la RTUP produjo una mayor mejoría en los síntomas y una mejor calidad de vida, así como una mejoría significativa en Qmax después de TUNA™ (Tabla 19). Comparaciones más detalladas entre TUNA™ y RTUP se pueden encontrar en algunas revisiones sistemáticas de alta calidad y en meta-análisis (12,13).

5.4.3.2 Impacto en la obstrucción del tracto urinario

Siete estudios clínicos sobre el impacto de la TUNA™ en la obstrucción del tracto urinario (14,15) han demostrado una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la presión máxima del detrusor o la presión máxima del detrusor a Qmax, a pesar que un número de pacientes continuó presentando obstrucción después de la terapia TUNA™.

No hay pruebas convincentes de que el tamaño de la próstata se reduzca significativamente posterior a la TUNA™ (6). Los informes recientes han sugerido que la resonancia magnética con gadolinio puede ser una herramienta útil para evaluar los efectos relacionados con el tratamiento (16).

5.4.3.3 Durabilidad

Debido a que la mayoría de los estudios han sido a corto y mediano plazo, han aumentado las preocupaciones sobre la durabilidad de los efectos de la terapia. Incluso a corto plazo (12 meses), hasta el 20% de los pacientes tratados con TUNA™ necesitan ser re-tratados con

RTUP (1). Un informe reciente describe una tasa de fracaso (re-tratamiento) de hasta 50% en un periodo de 20 meses (17).

5.4.4 Tolerabilidad y seguridad

La TUNA™ se realiza generalmente como un procedimiento ambulatorio con anestesia local, aunque a veces es necesario utilizar sedación (1). La retención urinaria postoperatoria se observó en 13,3% a 41,6% de los pacientes durante 1-3 días, al plazo de 1 semana, el 90-95% de pacientes estaba sin catéter (1). Los síntomas urinarios irritativos son comunes las primeras 4 a 6 semanas (2). La continencia no se ve afectada.

5.4.5 Consideraciones prácticas

Pocos criterios de selección de pacientes se han identificado hasta la fecha. Sin embargo, la TUNA™ es adecuada para pacientes con volúmenes prostáticos >75 ml u obstrucción del cuello de la vejiga. Debido a que la TUNA™ no puede tratar efectivamente el lóbulo medio, no está claro si los hombres con lóbulos medios importantes experimentarán el beneficio de los estudios publicados. Existe la evidencia anecdótica de TUNA™ en los hombres que recibieron aspirina y anticoagulantes. La TUNA™ se puede realizar de manera exitosa y se asocia con menos efectos secundarios en comparación con la RTUP (por ejemplo, sangrado, disfunción eréctil, incontinencia urinaria). Sin embargo, sigue existiendo preocupación en cuanto a la durabilidad de los efectos logrados por TUNA™.

5.4.6 Recomendaciones

	NE	GR
La ablación transuretral de próstata con aguja (TUNA™) es una alternativa a la RTUP para pacientes que desean evitar o disminuir las complicaciones de la RTUP. Sin embargo, los pacientes deben ser conscientes de las altas tasas de re-tratamiento y de una mejoría más baja en síntomas y en calidad de vida.	1a	A

Tabla 5. Resumen de niveles de evidencia (TUNA vs. RTUP)

	TUNA™	RTUP	TUNA™ vs. RTUP 95% IC	NE
Síntomas (IPSS): media (% mejoría)				
3 meses (8,10)	-12 (56%)	-14 (62%)	-2 (-0,9 a 3,1)	1b
1 año (9-11)	-12 (55%)	-15,5 (70%)	3,4 (2,1 a 5,2)a	1b
3 años (9,11)	-10 (45%)	-15 (67%)	4,8 (4,2 a 5,4)a	1b

Puntuaciones de calidad de vida: media (% mejoría)				
3 meses (8,10)	-4.5 (54%)	-3,7 (48%)	-0,8 (-1,3 a 0,5)	1b
1 año (9-11)	-4 (50%)	-4,3 (56%)	0,63 (0,1 a 1,2)a	1b
3 años (9,11)	-4.2 (50%)	5,2 (67%)	1 (0,2 a 1,9)a	1b
Qmax (mL/s): media (% mejoría)				
3 meses (8,10)	4.7 (54%)	11,5 (150%)	-5,8 (-6,3 a -5,4)a	1b
1 año (9-11)	6.5 (76%)	12,2 (160%)	-5,9 (-7,7 a -4,1)a	1b
3 años (9,11)	5.6 (66%)	10,8 (141%)	-5,3 (-6,8 a -3,9)a	1b
RPM (mL): media (% mejoría)				
1 año (10,11)	-20 (22%)	-42 (41%)	22 (-18 a 27)a	1b

IPSS =Escala internacional de síntomas prostáticos; Qmax = máximo flujo urinario; RPM= residuo post-miccional
. a = RTUP significativamente mejor comparado con TUNA™.

5.4.7 Bibliografía

- Chapple C. R., Issa M. M., Woo H. (1999). Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Feb*; 35(2): 119-28. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933805>
- Schatzl G., Madersbacher S., Lang T. et al. (1997). The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of four minimally invasive treatment alternatives. *J Urol Jul*; 158(1): 105-10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186334>
- Ramon J., Lynch T. H., Eardley I. et al. (1997). Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *Br J Urol Jul*; 80(1): 128-34. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240192>
- Roehrborn C. G., Issa M. M., Bruskewitz R. C. et al. (1998). Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter US study. *Urology Mar*; 51(3): 415-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510346>
- Schulman C. C., Zlotta A. R. (1995). Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology Enero*; 45(1): 28-33. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529447>
- Minardi D., Garafolo F., Yehia M. et al. (2001). Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int*; 66(2): 89-93. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223750>
- Zlotta A. R., Giannakopoulos X., Maehlum O. et al. (2003). Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol. Jul*; 44(1): 89-93. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814680>
- Bruskewitz R., Issa M. M., Roehrborn C. G. et al. (1998). A prospective randomised 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol Mayo*; 159(5): 1588-93. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554360>
- Chandrasekar P., Virdi J. S., Kapasi F. (2003). Transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a prospective, randomised study, long term results. *J Urol*; 169:s468.
- Cimentepe E., Unsal A., Saglam R. (2003). Randomised clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol Mar*; 17(2): 103-7. Revisado el: XX-XX-XX.

- Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689404>
11. Hill B., Belville W., Bruskevitz R. et al. (2004). *Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomised, multicenter clinical trial*. J Urol Jun; 171(6 Pt 1):2336-40. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126816>
 12. Bouza C., Lopez T., Magro A. et al. (2006). *Systematic review and meta-analysis of transurethral needle ablation in symptomatic benign prostatic hyperplasia*. MBC Urology Jun;6:14. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790044>
 13. Lourenco T., Armstrong N., N'Dow J. et al. (2008). *Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement*. Health Technol Assess Nov;12(35):iii, ix-x, 1-146, 169-515. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
 14. Campo B., Bergamaschi F., Corrada P. et al. (1997). *Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation*. Urology Jun; 49(6): 847-50. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187689>
 15. Steele G. S., Sleep D. J. (1997). *Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year follow-up*. J Urol Nov; 158(5):1834-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334612>
 16. Mynderse L. A., Larson B., Huidobro C., et al. (2007). *Characterizing TUNA ablative treatments of the prostate for benign hyperplasia with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging*. J Endourol Nov; 21(11): 1361-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042031>
 17. Benoist N., Bigot P., Colombel P., et al. (2009). *Tuna: Clinical retrospective study addressing mid-term outcomes*. Prog Urol Jan; 19(1): 54-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135643>

5.4.8 Consideraciones prácticas para Colombia

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed/medline, science direct y Cochrane, de artículos publicados en inglés entre Febrero de 2010 hasta Mayo de 2014 incluyendo los términos “Transurethral Needle Ablation (TUNA™) of the prostate” y “Transurethral Microwave Therapy (TUMT)” asociado con la palabra AND, a los términos “Mechanism of action”, “Operative procedure”, “Efficacy”, “Durability”, “Tolerability and safety”, “Practical considerations”, “randomised clinical trials” “review” y “meta-analysis”.

Se obtuvo un total de 3 artículos de los cuales ninguno aportó evidencia adicional a lo publicado en la presente guía, ni se encontró un mejor nivel de evidencia que pudiera permitir suministrar un grado de recomendación diferente o útil en nuestro medio.

5.4.9 Bibliografía

1. Mynderse L. A., Roehrborn C. G., Partin A. W., Preminger G. M., Coté E. P. (2011). *Results of a 5-year multicenter trial of a new generation cooled high energy transurethral microwave thermal therapy catheter for benign prostatic hyperplasia*. J Urol. Jul; 186(1): 355.
2. Kevin T., Mc Vary, Claus G., Roehrborn, Andrew L. Avins, Michael J. Barry, *Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia The Journal of Urology*, Volume 185, Issue 5, May 2011, pp. 1793-1803
3. B.E. Mohamad Al-Ali, Auپرچ M., Dieber G., Pummer K., *c22 change of quality of life due to urinary symptoms in geriatric asa 0 patients with benign prostate hyperplasia (bph) and chronic urinary retention after transurethral microwave thermotherapy (TUMT)*. European Urology Supplements, Volume 9, Issue 6, September 2010, p. 625

5.5 Tratamientos con láser para HPB

5.5.1 Enucleación con láser de Holmio (HoLEP) y Resección con láser de Holmio (HoLRP)

XXXXX

5.5.1.1 Mecanismo de Acción

El Holmio: itrio-aluminio-granate (Ho: YAG) es un láser de energía pulsada (2140 nm), que ha sido usado en urología para una variedad de aplicaciones endourológicas en tejidos blandos

y para la destrucción de cálculos de las vías urinarias (1). La longitud de onda del Ho: YAG láser es fuertemente absorbida por el agua. Esto significa que el área de la coagulación del tejido y el resultado de necrosis del mismo se limita a 3 a 4 mm, lo que es suficiente para obtener una buena hemostasis (2). El pico de energía producida es intenso, no térmica, localizada, con destrucción del tejido, lo que da como resultado un corte preciso y eficiente del tejido prostático. Puede utilizarse para resección o enucleación de la próstata. La resección se utiliza con mayor frecuencia cuando la próstata es menor a 60 mL y la enucleación se usa para próstatas más grandes.

5.5.1.2 Procedimiento quirúrgico

La técnica requiere el uso de una fibra de cuarzo de disparo frontal de 550 μm y un Ho:YAG láser de 80W. Se requiere un elemento de trabajo o resectoscopio de succión continua y solución salina para irrigación. El principio básico de la técnica de resección (HoLRP) es resección de manera retrógrada de la próstata y fragmentación del tejido resecado en el interior de la vejiga para permitir su extracción a través del resectoscopio (2,3). Un avance significativo en la técnica ha sido la introducción de la enucleación (HoLEP). Imita la prostatectomía abierta en la que los lóbulos de la glándula son completamente enucleados y empujados al interior de la vejiga, luego fragmentados y aspirados utilizando un dispositivo especial (8).

5.5.1.3 Eficacia

El procedimiento fue por primera vez descrito en 1998 en Nueva Zelanda por Peter Gilling y colaboradores (4) quien presentó los resultados de un estudio aleatorizado, comparando el HoLRP con la RTUP. El estudio preliminar incluyó 120 pacientes con obstrucción confirmada por urodinamia y próstata >100 mL, con un tiempo operatorio significativamente mayor contra la RTUP (42,1 vs. 25,8 minutos) y con mejoría sintomática y urodinámica equivalentes en ambos grupos de tratamiento. En el 2004, se publicaron resultados con tiempo promedio de seguimiento de 4 años (7) que mostraron que no había diferencia entre la RTUP y el HoLRP en los parámetros urodinámicos.

Gilling y colaboradores reportaron seguimiento a 6,1 años, indicando que los resultados del HoLEP

son duraderos y la mayoría de los pacientes satisfechos con los resultados del procedimiento (9). Dos meta análisis que analizaron los resultados de estudios clínicos aleatorizados comparando al RTUP con el HoLEP (10, 11) reportaron un tiempo significativo de duración mayor del procedimiento HoLEP, con mejoría equivalente en los síntomas urinarios; sin embargo, el Qmax a los 12 meses fue significativamente mejor en el grupo HoLEP que en el de RTUP (11). En próstatas a >100 mL, el HoLEP ha demostrado ser tan efectivo como la prostatectomía abierta en mejorar la micción, con igual baja tasa de reoperación a 5 años de seguimiento (12).

5.5.1.4 Seguridad y tolerabilidad

No se han descrito complicaciones intraoperatorias mayores, pero la técnica quirúrgica requiere habilidades especiales con una curva de aprendizaje prolongada. No existen limitantes específicas para su realización. Los pacientes en retención urinaria o recibiendo anti-coagulación pueden ser tratados con seguridad (6). La disuria fue la principal complicación perioperatoria con una incidencia aproximada del 10% (2, 4, 5). Comparándola con la RTUP, la HoLRP, tiene un tiempo de cateterización significativamente menor (20 vs. 37,2 horas), menor tiempo de hospitalización (26,4 vs. 47,4 horas) y menor morbilidad perioperatoria (4). La función eréctil, la continencia, el puntaje de síntomas y la morbilidad mayor a 48 meses fueron idénticas entre la RTUP y la HoLRP (7). La eyaculación retrógrada se presentó del 75%-80% de los pacientes y no se ha reportado impotencia en el postoperatorio (2). Ambos meta análisis mostraron que el HoLEP requirió un menor tiempo de uso de catéter y estancia hospitalaria, menor sangrado y menos necesidad de transfusiones, pero requieren mayor tiempo de cirugía que la RTUP (10, 11).

5.5.2 Vaporización con láser verde (Green Light) PVP

5.5.2.1 Mecanismo de acción

La vaporización del tejido prostático se logra con incremento súbito de la temperatura tisular de 50°C a 100°C después de la aplicación de energía láser. El aumento rápido de la temperatura en el tejido genera la presencia de vacuolas intracelulares con incremento de la presión

intracelular. Una vez que la presión en la célula sube, se compromete la integridad de la misma, se liberan las vacuolas que se observan como burbujas durante el procedimiento. Debido a la forma como el tejido interactúa con la oxihemoglobina, la vaporización láser se incrementa con una longitud de onda en el rango de 500 a 580 nm. Debido a la luz verde emitida con estas características, el procedimiento es conocido como Láser de Luz Verde.

Es importante incluir la longitud de onda del cristal utilizado para producir la energía láser para describir el tipo de vaporización. Esto debido a que la interacción con el tejido varía dependiendo de la longitud de onda, de la energía aplicada, de la arquitectura de la fibra y de las propiedades del tejido. Esto significa en la práctica que los resultados clínicos usando diferentes longitudes de onda no son comparables.

5.5.2.2 Procedimiento quirúrgico

La vaporización láser de la próstata mediante el empleo del Láser de luz Verde se realiza utilizando fibras de disparo lateral con un rayo desviado a 70°C y un cistoscopio con lente de 30 °C. Para la irrigación puede emplearse solución salina o agua a temperatura ambiental. Bajo visión directa, se realiza la vaporización mediante una técnica de barrido de la fibra, girándola de manera sucesiva, iniciando usualmente desde el cuello vesical a los lóbulos laterales y de allí al ápex. El rayo láser visible permite evidenciar la ablación tisular.

5.5.2.3 Eficacia

Se han publicado numerosos estudios principalmente utilizando los equipos láser de 80W de potencia; con el propósito de disminuir el tiempo quirúrgico y hacer más eficiente la técnica operatoria, se ha evolucionado a los equipos de 120W y recientemente a los de 180W. Aún faltan datos para sacar conclusiones a largo tiempo. Una mejoría significativa en los síntomas y los parámetros miccionales, con una tasa de reoperación comparable a la RTUP fue reportada en un estudio a 5 años con 500 pacientes (14). Otro estudio reciente sobre 11.645 egresos hospitalarios en Estados Unidos mostró una tasa de re-tratamiento a 4 años de 8,3% para RTUP y de 12,8% para láser, un 37% menor para el grupo de RTUP (26). A pesar de estar con anticoagulación oral

en el 45% de ellos (n=225), no se presentaron complicaciones intra operatorias severas. El tiempo promedio de catéter fue de 1,8 días y de hospitalización 3,7 días.

Tres años después de la fotovaporización láser en hombres con volúmenes prostáticos de 28±42 mL, el IPSS fue 8,0, el puntaje de Calidad de Vida 1,3 y el Qmax fue de 18,4 mL/s. La tasa de retratamiento fue de 6,8%, la estrechez de la uretra y del cuello vesical se observaron en el 4,4% y 3,6% de los pacientes respectivamente. Sin embargo el seguimiento solo se realizó en pocos pacientes. Una mejoría significativa en los parámetros miccionales se evidenció en la urodinamia a un año de seguimiento (15).

Un estudio a un año de seguimiento mostró equivalencia de los resultados con la RTUP (20). En ambos grupos con aumento significativo en el flujo urinario. En el grupo de RTUP, el Qmax subió de 8,7 mL/s a 17,9 mL/s (149%) y en el grupo de láser verde de 8,5 a 20,6 mL/s (167%). El IPSS disminuyó de 25,4 a 12,4 (50%) en el grupo de RTUP y de 26 a 12 (50%) en el de vaporización láser.

Un meta análisis que incluyó 1398 pacientes, 6 estudios aleatorizados y 5 de casos y controles comparando la vaporización láser con RTUP a 12 años, no mostró diferencias en el IPSS, en el residuo urinario y flujo urinario para próstatas <70 mL. El tiempo quirúrgico fue mayor para la PVP, pero el tiempo de sonda, la hospitalización y la necesidad de transfusiones fue menor que en la RTUP (24).

Estudios recientes han comparado la RTUP vs. el láser de 120W, demostrando idénticos resultados en mejoría de parámetros miccionales y complicaciones a 2 años de seguimiento (25).

5.5.2.4 Seguridad y tolerabilidad

La seguridad del procedimiento ha sido un parámetro evaluado en varios estudios clínicos, no aleatorizados en pacientes anticoagulados, en retención urinaria y en próstatas a >80 mL (16,19). En cuanto a la seguridad intraoperatoria ha sido reportada como superior a la RTUP en algunos ensayos (21,22) Es también una técnica efectiva comprada con la RTUP, con equivalencia en la mejoría del flujo urinario y disminución de los síntomas y ventajas en menor tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de

cateterización y eventos adversos. El tiempo de sonda fue significativamente menor en el grupo de vaporización que en el grupo de RTUP, con un rango promedio de 13 horas vs. 44,7 horas. El tiempo de hospitalización fue significativamente más corto en el grupo de vaporización, con una media de 1,09 vs. 3,6 días en el grupo de RTUP respectivamente (23).

5.5.2.5 Consideraciones prácticas

A pesar de la eficacia de la RTUP a través de muchos años comprobada en la eficacia para el retiro de tejido prostático obstructivo y reducción de los síntomas secundarios a Hiperplasia Prostática, una tasa relativamente alta de complicaciones ha conducido al desarrollo de nuevas tecnologías, menos invasivas y más seguras. Con base en el poder energético y la longitud de onda, el láser puede usarse bien sea para coagulación, vaporización o corte (enucleación). Efectos no térmicos, también conocidos como ablación, también con llevan destrucción tisular. Los resultados funcionales entonces serán diferentes dependiendo del manejo operatorio, de los diferentes tipos de láser

e incluyen la curva de aprendizaje, destrucción tisular, cantidad de tejido retirado, durabilidad de los resultados y tipo de complicaciones. El tratamiento de elección para reducir el agrandamiento de la próstata, dependerá entonces de la disponibilidad de tecnología, la selección del paciente, las comorbilidades existentes, la utilización concomitante de medicamentos y la experiencia del cirujano.

Muchos tipos de equipos láser para cirugía de próstata han aparecido en la última década, incluido el Ho:Yag, el KTP:YAG, el Tulio, el LBO:YAG y los láseres de diodo. La energía por ellos emitida puede transmitirse con diversos tipos de fibra. Cada uno de los equipos tiene una interacción tisular específica y dependiente de la longitud de onda emitida. La destrucción del tejido prostático dependerá de los efectos térmicos y no térmicos. A junio de 2014 múltiples artículos de estas tecnologías han sido publicados, la mayoría con poco número de pacientes o con insuficiente seguimiento y no se puede generalizar sobre las conclusiones de las diferentes tecnologías.

5.5.3.6 Recomendaciones

	NE	GR
El HoLEP y la vaporización de próstata con láser verde son alternativas mínimamente invasivas a la RTUP en hombres con SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno, que causan mejoría inmediata, objetiva y subjetiva con resultados comparables a la RTUP.	1b	A
Con relación a la seguridad intraoperatoria la vaporización láser es superior a la RTUP y debe considerarse para pacientes que reciben medicación anticoagulante o con riesgo cardiovascular elevado.	3	B
Con relación a las tasas de complicaciones a largo plazo, los resultados están solo disponibles para el HoLEP y son comparables a los de la RTUP.	1b	A

5.5.2.7 Bibliografía

1. Le Duc A., Gilling P. J., (1999). *Holmium laser resection of the prostate*. Eur Urol Feb; 35(2): 155-60. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933809>
2. Gilling P. J., Cass C. B., Malcolm A. R. et al. (1995). *Combination Holmium and Nd: YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience*. J Endourol Abril; 9(2): 151-3. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476>
3. Chun S. S., Razvi H. A., Denstedt J. D. (1995). *Laser prostatectomy with the holmium:YAG laser*. Tech Urol Winter;1(4): 217-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118394>
4. Gilling P. J., Fraundorfer M. R., Kabalin J. B. (1997). *Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP)*:

- a prospective randomised, urodynamic based clinical trial. *J Urol*;157: 149A.
5. Le Duc A., Anidjar M., Teillac P., et al. (1997). *The Holmium YAG laser in the transurethral resection of prostate*. *Br J Urol*; 80(Suppl 2):A773.
 6. Kabalin J. N., Mackey M. J., Cresswell M. D., et al. (1997). *Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention*. *J Endourol* Agosto;11(4): 291-3. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376851>
 7. Westenberg A., Gilling P., Kennett K., et al. (2004). *Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomised trial with 4-year minimum long-term follow up*. *J Urol* Agosto;172(2):616-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247745>
 8. Fraundorfer M. R., Gilling P. J. (1998). *Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results*. *Eur Urol*;33(1): 69-72. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471043>
 9. Gilling P. J., Aho T. F., Frampton C. F. et al. (2008). *Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years*. *Eur Urol* Abril; 53(4): 744-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475395>
 10. Tan A., Liao C., Mo Z. et al. (2007). *Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for Symptomatic prostatic obstruction*. *Br J Surg* Oct; 94(10): 1201-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384>
 11. Lourenco T., Pickard R., Vale L. et al. (2008). *Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomized controlled trials*. *BMJ* Jun;337:a449. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932>
 12. Kuntz R. M., Lehrich K., Ahyai S. A. (2008). *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow up results of a randomised clinical trial*. *Eur Urol* Jan;53(1):160-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
 13. Heinrich E., Schiefelbein F., Schoen G. (2007). *Technique and short-term outcome of green light laser (KTP,80W) vaporisation of the prostate*. *Eur Urol* Dec; 52(6): 1632-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689002>
 14. Ruzat R., Seitz M., Wyler S. F. et al. (2008). *GreenLight Laser Vaporisation of the Prostate: Single-Center experience and long-term results after 500 procedures*. *Eur Urol* Oct; 54(4): 893-901. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486311>
 15. Hamann M. F., Naumann C. M., Seif C., et al. (2008). *Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): Urodynamic findings within 12 months follow up*. *Eur Urol* Oct; 54(4): 902-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502565>
 16. Reich O., Bachmann A., Siebels M., et al. (2005). *High power (80W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporisation of the prostate in 66 high risk patients*. *J Urol* Enero;173(1): 158-60. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063>
 17. Ruzat R., Wyler S., Forster T., et al. (2007). *Safety and effectiveness of photoselective vaporisation of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation*. *Eur Urol* Apr; 51(4): 1031-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945475>
 18. Ruzat R., Wyler S., Seifert H. H. et al. (2006). *Photoselective vaporisation of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention*. *Eur Urol* Nov; 50(5): 1040-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481099>
 19. Rajbabu K., Chandrasekara S. K., Barber N. J. et al. (2007). *Photoselective vaporisation of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL*. *BJU Int* Sep;100(3):593-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771>
 20. Bouchier-Hayes D. M., Anderson P., Van Apple-dorn S. et al. (2006). *KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomised trial*. *J Endourol*. Agosto;20(8):580-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819>
 21. Bachmann A., Schürch L., Ruzat R., et al. (2005). *Photoselective vaporisation (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP)*:

- a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome.* Eur Urol. Diciembre; 48(6): 965-71. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126327>
22. Ruzsat R., Wyler S. F., Seitz M. et al. (2008). Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomised two centre study. BJU Int. Nov;102(10):1432-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671785>
 23. Bouchier-Hayes D. M., Van Appledorn S., Bugeja P. et al. (2010). A randomised trial of photoselective vaporisation of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs. transurethral prostatectomy, with a 1-year follow up. BJU Int. Abril;105(7):964-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196>
 24. Ding H., Du W., Lu Z. P., Zhai Z. X., Wang H. Z., Wang Z. P. (2012). Photoselective green-light laser vaporisation vs. TURP for BPH: meta-analysis. Asian J Androl. Sep;14(5): 720-5
 25. Capitán C., Blasquez C., Martin D., Hernandez V., De La Peña E. y Llorente C. (2011). Green Light HPS 120-W Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Clinical Trial with 2-year Follow up. European Urology Volume 60, Issue 4, Pages 734-739, October
 26. Strobe S., Yanq L., Nepple K., Andriole G., Owens P.. Population Based Comparative Effectiveness of Transurethral Resection of the Prostate and Laser Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. The Journal of Urology, Volume 187, Issue 4, pp. 1341-1345, Abril 2012

5. 6 Endoprótesis Prostática (Stent)

5.6.1 Mecanismo de Acción

El uso de una prótesis para mantener la permeabilidad es un concepto bien establecido, cuando en 1980 Fabián, por primera vez describió la colocación de un dispositivo en la uretra prostática para aliviar la obstrucción (1). Inicialmente las prótesis prostáticas se diseñaron como una alternativa a la colocación de un catéter uretral para aliviar la obstrucción por crecimiento de

la glándula en aquellos pacientes que por sus comorbilidades no era posible realizarles una cirugía. En su evolución otros estudios han sido recomendados como la primera opción de tratamiento en pacientes que aún no tienen este tipo de riesgos quirúrgicos (2, 3).

Una endoprótesis prostática requiere que el músculo vesical se encuentre funcionando, de tal manera que la vejiga logre su vaciamiento y esto es en contraposición con el catéter vesical donde la vejiga se drena de manera pasiva (4). Las endoprótesis pueden colocarse de manera temporal o permanente. Los dispositivos permanentes son biocompatibles, lo que permite la epitelización de tal forma que con el tiempo son incrustados por la uretra. Las prótesis temporales no se epitelizan y pueden ser de tipo bioestables o biodegradables. Los dispositivos temporales pueden proporcionar un alivio transitorio de la obstrucción por crecimiento prostático en pacientes que están en preparación para procedimientos quirúrgicos o mínimamente invasivos (4).

5.6.2 Procedimiento operatorio

La inserción usualmente se realiza de manera ambulatoria y bajo anestesia local. Previo al procedimiento se requiere la medición de la uretra prostática, para establecer la longitud que se requiere de la prótesis. El paciente se coloca en posición de litotomía y la prótesis se avanza por la uretra hasta que la punta de la prótesis se coloca en la vejiga. Es importante que el extremo de la prótesis no llegue hasta el esfínter externo, puesto que puede causar incontinencia. Para confirmar su posición se realiza cistoscopia o ecografía. El retiro de una endoprótesis de tipo temporal se hace mediante la tracción de la sutura de retiro o con pinzas de extracción por guía endoscópica. Puede ser difícil la extracción de prótesis definitivas, cuando se han desplazado, se encuentren incrustadas o exista mucho crecimiento del epitelio; en esos casos se requiere de anestesia general. En general, su colocación no requiere de uso prolongado de antibióticos con excepción de aquellos casos en que se ha documentado la presencia de infección.

5.6.3 Eficacia

Existen diversos estudios con series pequeñas de casos, usando dispositivos con diferentes

diseños y materiales. La tasa de abandono ha sido significativa (2, 5, 9). Existe solo un estudio aleatorizado que compara de manera ciega la colocación de prótesis (10) y no existen estudios que los comparen con simuladores u otras formas de terapia. El sistema BPS es una prótesis temporal de silicona suave, que en su diseño ha incorporado versiones con un segmento de uretra bulbar de 2 cm adicionales (BSP-2) disminuyendo de manera significativa

la migración (5%), comparado con el BSP-1, con tasas de migración de 85%; el segmento bulbar causa mayor malestar (10). El BSP-2 tiene mejores resultados en el puntaje de síntomas y en la función miccional, pero solo el Qmax alcanzó significación estadística. El resultado de este estudio parece indicar que el tipo de diseño de la prótesis tiene un impacto importante en la eficacia y seguridad (10).

Tabla 5 Eficacia de Endoprótesis

Endoprótesis	N	Pre Op	Post Op	Pre Op	Post Op		Nivel de Evidencia
UroLume	91	14,1	4,7	9,3	17,1	Todos	3
	44	Retención	4,6	Retención	13.	15,5% (18 m)	
Memotherm	123	24,0	6,1	7,4	16,1	4% (48 m)	3
Titan	85	15,9	9,33	8,59	11,43	Todos	3
	59	18,0	5,21	Retención	11,34	19% (24 m)	
Spanner	30	22,3	7,1	8,2	11,6	0% (2 m)	3
MemoKath	211	20,3	8,2	No Disp	No Disp	23% (7 años)	3
Horizon	108	22,0	15,0	9,1	9,6	46% (3 m)	3

5.6.3.1 Endoprótesis Permanente (UroLume)

El principal representante de las endoprótesis permanentes es el UroLume. Una revisión sistemática de la literatura identificó 20 series de casos, con un total de 990 pacientes a quienes se les colocó esta prótesis (11). 10 de los estudios reportaron mejoría de los síntomas después de su colocación, aun cuando el tiempo de seguimiento fue variable entre los estudios. El descenso en los puntajes de Madsen-Iversen estuvo en un rango entre 7,9 y 14,3 puntos, con un descenso en el IPSS de 10 a 12,4 puntos (11). Adicionalmente el cambio promedio en el Qmax se incrementó entre 4,2 y 13,1 mL/s después de la colocación. Datos extraídos de los estudios, mostraron que pacientes con sonda a permanencia 148 de 176 (84%) lograron orinar de manera espontánea después de la postura de la prótesis, con Qmax en el rango de 8,8 a 20 mL/s. A los 12 años de seguimiento el IPSS era de 10,82, el Qmax de 11,5 mL/s y el residuo urinario de 80 mL (12).

5.6.3.2 Endoprótesis temporales (Memokath)

Esta es una prótesis auto expandible, cuya eficacia se puede extraer de una revisión sistemática que incluye 839 pacientes en 14 estudios (13). Siete de estos muestran una reducción de 11 a 19 puntos en el IPSS y 9 en la escala de Madsen-

Iversen, pero las evaluaciones fueron realizadas en diferentes momentos de su aplicación. De la misma forma, el Qmax se incrementó de 3 a 11 mL/s en diferentes momentos de evaluación desde el momento de su colocación.

5.6.4 Seguridad y tolerabilidad

En general, las prótesis endouretrales están sujetas a desplazamiento, migración, incrustación, pobre tolerancia e incremento posterior de síntomas urinarios (4). El principal efecto adverso inmediatamente después de la aplicación es el dolor perineal y la aparición de síntomas irritativos.

La revisión sistemática de la literatura reportó una falla del 16% en el UroLume (104/666) a los 12 meses de inserción, principalmente debido a desplazamiento o migración (37%) o recaída de síntomas obstructivos e irritativos (14%). La falla global a 5 años fue de 27% (50/188), aunque la mayoría de pacientes se perdieron en seguimiento o murieron con la prótesis in situ (11). En el estudio con mayor seguimiento, 18% de los pacientes completaron un año con el UroLume (11 pacientes), 29 prótesis removidas (falla de 47%) y 22 pacientes (34%) murieron por enfermedades no relacionadas.

5.6.5 Consideraciones a la práctica clínica

En la búsqueda de una endoprótesis ideal, varios dispositivos han sido desarrollados y estudiados. Debido a la alta tasa de migración, las prótesis tienen un lugar limitado en el manejo de los SOUB secundarios a crecimiento prostático

benigno. Continúan siendo una alternativa a la sonda vesical para pacientes con retención urinaria recurrente y riesgo elevado al ser llevados a cirugía.

5.6.6 Recomendaciones

	NE	GR
Las prótesis endouretrales son una alternativa a la sonda permanente hasta la cirugía. Pueden tener una aplicación temporal en mejorar los síntomas de obstrucción urinaria después de tratamiento mínimamente invasivo.	3	C

5.6.7 Bibliografía

- Fabian K. M. (1980). *The intra-prostatic "partial catheter" (urological spiral) (traducción del autor del alemán)*. Urologe A Jul;19 (4): 236-8. . Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414771>
- Guazzoni G., Montorsi F., Coulange C. et al. (1994). *A modified prostatic UroLume Wallstent for healthypatients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study*. Urology Sep; 44(3): 364-70. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521092>
- Corica A. P., Larson B. T., Sagaz A. et al. (2004). *A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic Urethral obstruction*. BJU Int Feb; 93(3): 346-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
- Vanderbrink B. A., Rastinehad A. R., Badlani G. H. (2007). *Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Curr Opin Urol Enero; 17(1): 1-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143103>
- Gesenberg A., Sintermann R. (1998). *Management of benign prostatic obstruction in high risk patients: longterm experience with the Memotherm stent*. J Urol Jul;160(1): 72-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628608>
- Kaplan S. A., Chiou R. K., Morton W. J. et al. (1995). *Long-term experience utilizing a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: the Titan stent. North American Titan Stent Study Group*. Urology Feb;45(2):234-40. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855972>
- Corica A. P., Larson B. T., Sagaz A. et al. (2004). *A novel temporary prostatic stent for the relief of prostaticurethral obstruction*. BJU Int Feb; 93(3): 346-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
- Perry M. J. A., Roodhouse A. J., Gidlow A. B. et al. (2002). *Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study*. BJU Int Agosto; 90(3): 216-23. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133055>
- van Dijk M. M., Mochtar C. A., Wijkstra H. et al. (2006). *The bell-shaped Nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: experience in 108 patients*. Eur Urol Feb;49(2):353-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426738>
- Kijvikai K., van Dijk M., Pes P. L. et al. (2006). *Clinical utility of "blind placement" prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study*. Urology. Nov; 68(5): 1025-30. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113894>
- Armitage J. N., Cathcart P. J., Rashidian A. et al. (2007). *Epithelializing Stent for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review of the Literature*. J Urol May; 177(5): 1619-24. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437773>
- Masood S., Djaladat H., Kouriefs C., et al. (2004). *The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia*. BJU Int Diciembre; 94(9): 1271-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610103>
- Armitage J. N., Rashidian A., Cathcart P. J. et al. (2006). *The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review*. BJU Int Oct; 98(4): 806-10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879446>

5.8 Inyecciones intraprostáticas de etanol

5.8.1 Mecanismo de acción

El alcohol absoluto (deshidratado, 95%-98%) se inyecta en la próstata para el tratamiento de LUTS secundarios a HPB. El mecanismo de acción preciso en humanos y animales aun no es claro. El uso de etanol se investigó en modelos caninos y demostró la capacidad del etanol de causar inflamación, necrosis coagulativa con desnaturalización de las proteínas y lisis de la membrana celular y, finalmente, atrofia y ablación del tejido prostático causando formación de cavidades (1, 4). La necrosis tisular fue típicamente cuneiforme (4). El volumen de etanol inyectado solo se correlacionó de manera moderada con el tamaño de la necrosis tisular. La formación de cavidades intraprostáticas apareció en el modelo canino después de 7 días (3).

5.8.2 Procedimiento

El etanol deshidratado líquido o en gel es inyectado en el parénquima prostático con una aguja 20-22G transuretral, transrectal o transperitoneal. El abordaje transuretral (TEAP o TUEIP) se ha usado más frecuentemente (5-14,19) que el transperineal (11, 15, 16) o el transrectal (11).

Se han desarrollado dispositivos específicos para la liberación transuretral de etanol (InecTx en USA y Prostaject en Europa) (17). No hay consenso en el número de inyecciones o en los volúmenes de inyección, los cuales dependen del volumen prostático, longitud uretral y/o presencia de lóbulo medio, y varían de 2 a 25 ml de etanol por paciente en diferentes estudios (con el volumen de inyección siendo mayor del 42% del volumen de la próstata).

Se debe considerar anestesia local asistida con sedación, aunque la mayoría de los pacientes escogió anestesia regional o general. El procedimiento usualmente se completa en 30 minutos. La mayoría de los pacientes necesitan sonda después del procedimiento.

5.8.3 Eficacia

Hasta ahora, se han publicado 13 estudios (5-16, 19), la mayoría investigó hombres refractarios a tratamiento médico. Solo un estudio investigó pacientes con retención urinaria (10). Ninguno de estos estudios fue aleatorizado contra RTUP u otros procedimientos mínimamente invasivos para el manejo de la obstrucción prostática benigna. El seguimiento promedio de los estudios fue de 12 a 208 semanas. (3-48 meses).

La mayoría de los estudios demostraron una reducción significativa en los síntomas (IPSS

-41 a -71%) y RPM (-6% a -99%) así como una mejoría significativa en el Qmax (+35% a +155%) y en la calidad de vida (IPSS QoL -47% a -60%). El volumen prostático disminuyó significativamente aproximadamente en la mitad de los estudios (-4% a -45%). Después de una fuerte reducción en el volumen prostático, el tamaño de la próstata aumentó de nuevo 1-2 años posoperatorios, aunque los SOUB y el flujo urinario pico se mantuvieron en mejoría (8). No se ha encontrado un parámetro predictivo eficaz de relación dosis-respuesta (9, 12).

Varios estudios han demostrado un número considerable de retratamientos dentro del primer año después del procedimiento (usualmente tratados con una segunda inyección de etanol, RTUP o prostatectomía abierta). Poco se sabe acerca de la duración de los efectos clínicos después de un año del procedimiento; un estudio con un seguimiento promedio de 3 años mostró tasa de retratamiento del 41% (8).

5.8.4 Tolerancia y seguridad

Los efectos adversos reportados más frecuentes incluyen:

- Malestar o dolor perineal y abdominal.
- Síntomas de almacenamiento vesical (<40%).
- Hematuria (<40%).
- IVU o epididimitis.
- Retención urinaria.

Los efectos adversos menos frecuentes (<5%) incluyen:

- Libido disminuida.
- Eyaculación retrógrada.
- Incontinencia de urgencia.
- Estrechez uretral.
- Disfunción eréctil.

Los estudios en animales mostraron un alto porcentaje de daño del esfínter uretral e incontinencia urinaria de esfuerzo cuando el etanol se inyectó por vía perineal (1), pero estas complicaciones no se han reportado en humanos (15, 16). Un hombre desarrolló un gran cálculo vesical 6 meses después del tratamiento, probablemente debido a la calcificación de las masas prostáticas necróticas (18). Se han reportado 2 casos de complicaciones severas después de la inyección de etanol; necrosis vesical que requirió cistectomía y derivación urinaria (9).

5.8.5 Consideraciones prácticas

Las inyecciones intraprostáticas de etanol se consideran una opción de tratamiento mínimamente invasivo para pacientes con SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno. Sin embargo, el mecanismo de acción, la selección de pacientes y la aplicación de etanol (número de inyecciones y volumen de inyección) no se han investigado bien, eventos adversos severos ocurren en algunos pacientes y los resultados a

largo plazo son escasos. Por ello las inyecciones de etanol son vistas como experimentales y solo se deben usar en el marco de estudios clínicos.

Se requieren estudios aleatorizados controlados con seguimiento a largo plazo comparando inyecciones de etanol con RTUP, otros procedimientos mínimamente invasivos o medicamentos, para ser capaces de juzgar adecuadamente el valor de esta modalidad de tratamiento.

5.8.6 Recomendaciones

	NE	GR
Las inyecciones intraprostáticas de etanol para SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno son aún experimentales.	3	C
Las inyecciones intraprostáticas de etanol solo se deben realizar en el marco de estudios clínicos.	3	C

5.8.7 Bibliografía

- Littrup P. J., Lee F., Borlaza G. S. et al. (1988). *Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd:YAG laser*. Invest Radiol Oct; 23(10): 734-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056869>
- Levy D. A., Cromeens D. M., Evans R. et al. (1999). *Transrectal ultrasound-guided intraprostatic injection of absolute ethanol with and without carmustine: a feasibility study in the canine model*. Urology Jun; 53(6): 1245-51. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367863>
- Zvara P., Karpman E., Stoppacher R. et al. (1999). *Ablation of canine prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection*. Urology Sep; 54(3): 411-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475344>
- Plante M. K., Gross A. L., Kliment J. et al. (2003). *Intraprostatic ethanol chemoablation via transurethral and transperineal injection*. BJU Int Enero; 91(1): 94-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614259>
- Goya N., Ishikawa N., Ito F. et al. (1999). *Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique*. J Urol Agosto; 162(2): 383-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411043>
- Ditrollo J., Patel P., Watson R. A. et al. (2002). *Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction*. J Urol May; 167(5): 2100-3. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956449>
- Plante M. K., Bunnell M. L., Trotter S. J. et al. (2002). *Transurethral prostatic tissue ablation via a single needle delivery system: initial experience with radio-frequency energy and ethanol*. Prostate Cancer Prostatic Dis; 5(3): 183-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496979>
- Goya N., Ishikawa N., Ito F. et al. (2004). *Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results*. J Urol Sep; 172(3): 1017-20. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311027>
- Grise P., Plante M., Palmer J. et al. (2004). *Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation*. Eur Urol Oct; 46(4): 496-501. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363567>
- Mutaguchi K., Matsubara A., Kajiwara M., et al. (2006). *Transurethral ethanol injection for prostatic obstruction: an excellent treatment strategy*

- for persistent urinary retention. *Urology* ; 68: 307-11. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904442>
11. Larson B. T., Netto N., Huidobro C. et al. (2006). *Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results*. *Scientific World Journal Sep*; 6: 2474-80. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619720>
 12. Plante M. K., Marks L. S., Anderson R. et al. (2007). Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol Mar*; 177(3): 1030-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296405>
 13. Magno C., Mucciardi G., Galì A. et al. (2008). *Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients*. *Int Urol Nephrol*;40(4):941-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478352>
 14. Sakr M., Eid A., Shoukry M. et al. (2009). *Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up*. *Int J Urol Feb*; 16(2): 196-201. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054163>
 15. Savoca G., De Stefani S., Gattuccio I. et al. (2001). *Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary report*. *Eur Urol Nov*; 40(5): 504-8. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752856>
 16. Chiang P. H., Chuang Y. C., Huang C. C. et al. (2003). *Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction*. *Urology Abril*; 61(4): 797-801. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670568>
 17. Ditrollo J., Patel P., Watson R. A., et al. (2003). *An endoscopic injection device: a potential advance in the transurethral treatment of benign prostatic obstruction*. *BJU Int Jul*; 92(1): 143-5. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823400>
 18. Ikari O., Leita V. A., D'Ancona C. A. et al. (2005). *Intravesical calculus secondary to ethanol gel injection into the prostate*. *Urology Mayo*;65(5): 1002.e24-25. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882750>
 19. Faruque M. S., Ullah M. A., Rahman M. H. et al (2012) *Evaluation of transurethral ethanol ablation of prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia*. *Mymensingh Med J Apr*;21(2):265-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561769>
 20. Barry Delongchamps N., Robert G., Descazeaud A. et al. (2012). *Surgical management of benign prostatic hyperplasia by thermotherapy and other emerging techniques: A review of the literature by the LUTS committee of the French Urological Association*. *Prog Urol Feb*; 22(2): 87-92. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284592>

5.9 Inyecciones intraprostáticas de toxina botulínica

5.9.1 Mecanismo de acción

La toxina botulínica TXB es la exotoxina de la bacteria *Clostridium botulinum*. Esta toxina de 150 kDa es la más potente neurotoxina conocida en humanos, y causa botulismo (transmitida por alimentos, heridas o niños). Se conocen 7 subtipos de TXB (tipos A-G) de los cuales, los subtipos A y B se han fabricado para su uso en humanos.

La experiencia con inyecciones intraprostáticas para el tratamiento de los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno, solo existe para la TXB-A. El mecanismo de acción preciso se ha evaluado en animales pero no se comprende completamente. La TXB-A bloquea la liberación de neurotransmisores (ej: acetilcolina o norepinefrina) de los nervios presinápticos (1, 27). La TXB-A reduce los SOUB directa o indirectamente por inducción de apoptosis de las células (epiteliales) prostáticas llevando a atrofia tisular y disminución del tamaño prostático (2-4, 27), la inhibición de las neuronas sensoriales en la próstata y la reducción de las señales aferentes al sistema nervioso central (3), y/o la relajación de las células del músculo liso en el parénquima prostático y la reducción de la obstrucción prostática (4-6). La regulación negativa de los receptores adrenérgicos 1A en

la próstata puede contribuir a la relajación de las células del músculo liso (3). Los últimos dos mecanismos se resumen como denervación química que posiblemente tiene una influencia negativa en el crecimiento prostático (27).

5.9.2 Procedimiento

Bajo visión ecográfica, la TXB-A puede ser inyectada en el parénquima prostático por vía transperineal, transuretral o transrectal, usando una aguja 21-23G. El abordaje transperineal se ha descrito más frecuentemente (7-13, 16, 21); las rutas transuretral (5,22) y transrectal (14, 15, 16) también se han usado pero menos frecuentemente. El Botox (Allergan) se empleó en todos, excepto un estudio (13).

Se usaron diferentes dosis terapéuticas (100-300 U Botox o 300-600 U Dysport) y diluciones (25-50 U Botox/ml o 75 U Dysport/ml), pero las dosis y diluciones no han sido probadas sistemáticamente. Se han sugerido dosis de 100 U de Botox para próstatas menores de 30 ml, 200 U para próstatas entre 30 y 60 ml y 300 U para mayores de 60 ml (9). Para Dysport, se usaron 300 U para próstatas <30 ml, y 600 U para próstatas > 30 ml (13). La mayoría de los pacientes fueron tratados sin anestesia, con anestesia local o sedación.

5.9.3 Eficacia

Hasta ahora, se han publicado 21 estudios investigando inyecciones de TXB-A en pacientes con SOUB que requirieron o fueron resistentes a tratamiento médico, o pacientes con sonda debido a retención urinaria aguda o crónica (5, 14, 15, 16, 17). Solo 3 estudios fueron aleatorizados, uno contra inyección de SSN (7), otro contra tratamiento con alfa bloqueadores (12) y otro con placebo (16).

La mayoría de los pacientes en los estudios publicados recibieron solo una inyección de TXB-A y el seguimiento promedio fue de 12-120 semanas (3 a 30 meses). Todos los estudios reportaron mejorías significativas de los síntomas (IPSS -39% a -79%) y del flujo urinario (Qmax +27% a +122%), o una disminución del volumen prostático (-11% a -61%). el RPM disminuyó en todos los estudios, pero la reducción fue significativa solo en la mitad de los estudios. La terapia con inyección de TBA-A fue significativamente superior a la inyección de SSN

en el estudio aleatorizado controlado respecto a la mejoría de síntomas y Qmax así como la disminución del RPM y el volumen prostático; todos los parámetros fueron significativamente diferentes comparados con la línea de base o SSN en el primer mes de tratamiento (7). No hubo diferencias significativas en los resultados entre dosis de 100 U y 200 U (17). En 1 estudio se compararon dosis de 100 U vs. 300 U con resultados similares (25). Un solo estudio, mostró resultados similares entre toxina y placebo a las 12 semanas (16).

En pacientes con retención urinaria antes de las inyecciones de TXB-A, 80%-100% de los hombres orinaron espontáneamente dentro del primer mes de la operación, y se mantuvieron orinando durante el periodo de seguimiento. En un estudio se usó toxina botulínica purificada, retirando los componentes impuros no tóxicos, los resultados y efectos secundarios fueron similares (19).

Poco se sabe acerca de los efectos a largo plazo y la durabilidad del tratamiento; el volumen prostático parece aumentar de nuevo después de 6-12 meses (11,14) a pesar de las mejorías estables en síntomas, Qmax y el RPM (20). Las tasas de retratamiento con TXB-A fueron tan altas como el 29%.

5.9.4 Tolerancia y seguridad

Las inyecciones de TXB-A fueron bien toleradas en todos los estudios, y no se han reportado efectos adversos sistémicos derivados de la toxina. No hubo necesidad de analgesia POP.

Los efectos adversos fueron disuria en <19%, hematuria en <14%, y prostatitis aguda en un paciente (2%). Ocurrió retención urinaria en <6%, pero a muchos pacientes se les colocó sonda o estuvieron en cateterismo intermitente limpio durante el posoperatorio temprano (una semana a un mes) (8, 14).

5.9.5 Consideraciones prácticas

Las inyecciones de TXB-A en el parénquima prostático parecen ser un prometedor tratamiento rápido y mínimamente invasivo, con baja morbilidad para pacientes que son refractarios al tratamiento médico o que están en retención urinaria. Sin embargo, a pesar de los pronósticos homogéneos y excelentes publicados en los estudios, la TXB-A solo se ha inyectado en unos pocos pacientes, y todos los estudios tienen un seguimiento limitado. Hasta ahora solo se

han publicado solo 2 estudios aleatorizados controlados. Son necesarios estudios con un gran número de pacientes, aleatorización contra inyecciones con SSN, medicamentos, RTUP y otros tratamientos mínimamente invasivos, y

seguimiento a largo plazo, para juzgar adecuadamente el valor de la TXB-A intraprostática en el contexto de otros tratamientos médicos o quirúrgicos para los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno.

5.9.6 Recomendaciones

	NE	GR
Las inyecciones de toxina botulínica intraprostática para los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno o retención urinaria, aún son experimentales.	3	C
Las inyecciones de toxina botulínica intraprostática deben ser realizadas solo en el marco de estudios clínicos.	3	C

5.9.7 Bibliografía

- Smith C. P., Franks M. E., Mc Neil B. K. et al. (2003). *Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract*. J Urol May; 169(5): 1896-900. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686869>
- Doggweiler R., Zermann D. H., Ishigooka M. et al. (1998). *Botox-induced prostatic involution*. Prostate Sep; 37(1): 44-50. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721068>
- Chuang Y. C., Huang C. C., Kang H. Y. et al. (2006). *Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland*. J Urol Mar; 175 (3 Pt 1):1158-63. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469644>
- Chuang Y. C., Tu C. H., Huang C. C. et al. (2006). *Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs*. BMC Urology Abril;6: 12. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620393>
- Kuo H. C. (2005). *Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates*. Urology Abril; 65(4): 670-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833506>
- Lin A. T., Yang A. H., Chen K. K. (2007). *Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate*. Eur Urol Agosto; 52(2): 582-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386969>
- Maria G., Brisinda G., Civello I. M. et al. (2003). *Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomised, placebo-controlled study*. Urology Agosto;62(2): 259-64. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893330>
- Chuang Y. C., Chiang P. H., Huang C. C. et al. (2005). *Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates*. Urology Oct; 66(4): 775-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230137>
- Chuang Y. C., Chiang P. H., Yoshimura N. et al. (2006). *Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia*. BJU Int Nov; 98(5): 1033-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956361>
- Park D. S., Cho T. W., Lee Y. K. et al. (2006). *Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia*. Yonsei Med J Oct; 47(5): 706-14. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066515>
- Brisinda G., Cadeddu F., Vanella S. et al. (2009). *Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results*. Urology Enero; 73(1): 90-4. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995889>
- Kuo H. C., Liu H. T. (2009). *Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy*. Scand J Urol Nephrol; 43(3): 206-11. Revisado

- el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308807>
13. Nikoobakht M., Daneshpajoo A., Ahmadi H. et al. (2010). *Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: initial experience with Dysport*. Scand J Urol Nephrol Abril; 44(3): 151-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201752>
 14. Silva J., Silva C., Saraiva L. et al. (2008). *Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption*. Eur Urol Enero; 53(1): 153-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825981>
 15. Silva J., Pinto R., Carvalho T. et al. (2009). *Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment*. BMC Urology Aug; 9:9. Recuperado de: XX-XX-XX. Revisado el: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682392>
 16. Marberger M., Chartier-Klaster E., Egerdie B. et al. (2013). *A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxin A in men with benign prostatic hyperplasia*. Eur Urol Mar; 63(3): 496-503. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098762>
 17. Arnouk R., Suzuki Bellucci C. H., Benatuil Stull R. et al. (2012). *Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses*. Scientific World Journal:463574. Epub 2012 Sep 10. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997495>
 18. Weissbart S. J., Chughtai B., Elterman D. et al. (2012). *Acetylcholine for male LUTS*. Curr Urol Rep Dec; 13(6): 413-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923069>
 19. Yokohama T., Yamamoto Y., Suzuki T. et al. (2012). *Intraprostatic botulinum neurotoxin type A injection for benign prostatic hyperplasia: preliminary results with a newly purified neurotoxin*. Acta Med Okayama; 66(4): 291-7. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918201>
 20. De Kort L. M., Kok E. T., Jonges T. N. et al. (2012). *Urodynamic effects of transrectal intraprostatic Onabotulinum toxin A injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia*. Urology Oct; 80(4): 889-93. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854138>
 21. Sacco E., Bientinesi R., Marangi F. et al. (2012). *Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic Onabotulinumtoxin A: 3-month results of a prospective single-armed cohort study*. BJU Int Dec; 110(11 Pt C): E837-44. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712582>
 22. Hadimi Madani A., Enshaei A., Heidarzadeh A. et al. (2013). *Transurethral intraprostatic Botulinum toxin-A injection: a novel treatment for BPH refractory to current medical therapy in poor surgical candidates*. World J Urol Feb; 31(1) 235-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411419>
 23. Yokohama T., Chancellor M. B., Oguma K., et al. (2012). *Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders*. Int J Urol Mar; 19(3): 202-15. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22220916>
 24. Marchal C., Perez J. E., Herrera B. et al. (2012). *The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia*. Neurourol Urodyn Enero; 31(1): 86-92. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21905088>
 25. Crawford E. D., Hirst K., Kusek J. W. et al. (2011). *Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial*. J Urol Sep; 186(3): 965-70. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791356>
 26. Brisinda G., Vanella S., Marniga G. et al. (2011). *Treating benign prostatic hyperplasia with botulinum neurotoxin*. Curr Med Chem; 18(23): 3468-75. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21756236>
 27. Chartier-Kastler E., Mehnert U., Denys P. et al. (2011). *Botulinum neurotoxin A for male lower urinary tract symptoms*. Curr Opin Urol Jan; 21(1):13-21. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099691>