



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Guía de manejo de la hiperplasia prostática benigna. Sociedad Colombiana de Urología 2014



Hugo López-Ramos^{a,*}, Pablo Gómez Cusnir^{b,c,d}, Mauricio Moreno^{e,f},
Germán Patiño^{e,f,g}, Alfonso Rasch-Isla^{e,f}, Alejandro Dallos^{e,f},
Nicolás Fernández^{e,g,h}, Alejandro Jaramillo^{f,i} y Johanna Vega^{j,k}

^a *Urólogo-Epidemiólogo Clínico, Director Sección Guías Clínicas e Investigación, Sociedad Colombiana de Urología*

^b *Profesor de Urología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*

^c *Departamento de Urología, Clínica Marly, Bogotá, Colombia*

^d *Miembro emérito Sociedad Colombiana de Urología*

^e *Urólogo, Clínica Colsubsidio, Bogotá, Colombia*

^f *Miembro de número Sociedad Colombiana de Urología*

^g *Urólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

^h *Miembro afiliado Sociedad Colombiana de Urología*

ⁱ *Urólogo, Clínica La Colina, Bogotá, Colombia*

^j *Uróloga, Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia*

^k *Miembro correspondiente Sociedad Colombiana de Urología*

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 y llegando hasta el 90% en la novena década¹, por lo que se constituye como una de las principales causas de los síntomas obstructivos del tracto urinario bajo (SOUB).

La Sociedad Colombiana de Urología (SCU) decidió realizar la adaptación de la guía de manejo de HPB, de acuerdo con 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 que tuvo lugar en la ciudad de Cartagena de Indias en agosto de 2014.

De acuerdo con 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 con el Centro de medicina basada en la evidencia de Oxford⁴.

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 tomadores.

Bibliografía

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132:474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hugolopez88@yahoo.es (H. López-Ramos).

2. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2001. p. 67-76.
3. National Institute for Clinical Excellence (February 2004, updated 2005). Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Excellence.
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.

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:

Anamnesis

Antecedentes familiares de patología prostática.

Antecedentes personales de:

Enfermedades neurológicas: neuropatía periférica (diabetes), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, AVC, 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 primera generación que disminuyen la contractilidad vesical.

Cuestionario de valoración sintomatológica y calidad de vida (puntuaje 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 7 preguntas. Además, una octava pregunta clarifica como 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.

Examen físico

Palpación abdominal hipogástrica para descartar la presencia de globo vesical.

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, la movilidad, la presencia de nódulos y si existe dolor a la palpación.

Exámenes complementarios

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

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

Glucemia: la hiperglucemia aumenta 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 cribado 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.

Exámenes opcionales

Uroflujometría: mide varios parámetros de la micción, de los que el más significativo es el flujo máximo (Q_{max}).

Volumen de residuo posmiccional (RPM): determinado por sondaje vesical posmiccional (durante la uroflujometría) o ecografía transabdominal.

Diario miccional (3 días): en casos de poliuria y nicturia.

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 (DWT) y el índice de protrusión prostática (IPP): han demostrado mejores curvas operativas que la uroflujometría y el IPSS.

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

Tratamiento conservador

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 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 (Q_{max} 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 ME¹.

Aproximadamente el 85% de los pacientes se mantendrán estables con ME durante el primer año, cifra que disminuye de forma progresiva hasta el 65% a los 5 años^{2,3}.

Selección de los pacientes

Un gran porcentaje de hombres con SOUB no refieren un grado elevado de molestias y, por lo tanto, son idóneos para recibir un manejo expectante. Es habitual que este tipo de tratamiento 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 solo unos pocos, si no se les trata, evolucionarán a una retención urinaria aguda y a complicaciones tales como insuficiencia renal y cálculos^{4,5}. Así mismo, los síntomas de algunos hombres pueden mejorar espontáneamente, mientras que los de otros permanecen estables durante muchos años⁶.

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 3 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 son⁹:

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

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 nicturia.
- Uso de técnicas de relajamiento y de doble micción.
- Expresión uretral para evitar el goteo posmiccional.
- 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.

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

Bibliografía

1. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: A department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*. 1998;160:12–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
2. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. 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*. 1995;332:75–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
3. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol*. 1999;53:314–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
4. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. *Br J Urol*. 1981;53:613–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
5. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000;56 Suppl 1:3–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
6. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. 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*. 2004;46:547–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
7. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms — a randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
8. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int*. 2009;104:1104–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
9. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, et al. Defining the components of self-management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur*

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

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

GITS: sistema gastrointestinal terapéutico; IR: liberación inmediata; MR: liberación modificada; OCAS: sistema de absorción oral controlado; SR: liberación sostenida; t_{max}: tiempo para la concentración plasmática máxima; t1/2: vida media de eliminación.

Urol. 2004;46:254-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

Tratamiento farmacológico

Antagonistas de los alfa-1-adrenorreceptores (α 1-bloqueadores)

Mecanismo de acción

El tono de la próstata está mediado predominantemente, si no exclusivamente, por adrenorreceptores α 1_A¹. Sin embargo, se ha demostrado que los α 1-bloqueadores tienen poco efecto sobre la resistencia del tracto de salida de la vejiga determinado urodinámicamente² y la mejoría de los SOUB asociada al tratamiento está correlacionada solo de forma pobre con la obstrucción³. Por lo tanto, ha habido una amplia discusión acerca del papel de los α 1-adrenorreceptores localizados fuera de la próstata (p. ej., en la vejiga y/o la médula espinal) y otros subtipos de α -adrenorreceptores (α 1_B o α 1_D) como mediadores de los efectos benéficos de los α 1-bloqueadores. Los α 1-adrenorreceptores 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 3 subtipos de receptor parecen estar involucrados. Este concepto ha favorecido el uso de antagonistas selectivos de los adrenorreceptores α 1_A. No obstante, aún queda por determinar si la selectividad α 1_A es el único y el principal factor que determina una buena tolerabilidad.

Medicamentos disponibles

Existen 4 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 × 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, doxazosina × 2 mg, 4 mg y 8 mg, tamsulosina × 0,4 mg y terazosina × 2 mg, 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 × 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.

Eficacia

Comparaciones indirectas entre α 1-bloqueadores y comparaciones directas limitadas demuestran que todos los α 1-bloqueadores tienen una eficacia similar en dosis apropiadas⁴. Estudios controlados han mostrado que los α 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 (Q_{max}) 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 preinclusión) fueron documentados un aumento del Q_{max} 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 α 1-bloqueadores parecen tener eficacia similar, expresada como un porcentaje de mejoría en IPSS, en pacientes con síntomas leves, moderados y severos⁶. El tamaño de la próstata no afecta la eficacia de los α 1-bloqueadores en estudios con períodos de seguimiento iguales o menores a un año, pero pacientes con próstatas más pequeñas (<40 ml) parecen tener mejor eficacia comparada con aquellos con próstatas más grandes a mayor plazo, y es similar entre diversos grupos etarios⁶. Los α 1-bloqueadores no reducen el tamaño de la próstata y no previenen la retención urinaria aguda en estudios a largo plazo⁷, de tal manera que eventualmente algunos pacientes tendrán que ser tratados quirúrgicamente. Sin embargo, la eficacia de los α 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 inicial²⁵.

Tolerabilidad y seguridad

Aunque alfuzosina, doxazosina y terazosina son similares en términos de estructura molecular y falta de selectividad con

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 Q _{max} (ml/s)	Cambio en PVR (%)	LE
Jardin et al. (1991) ¹³	24	Placebo,	267	-32 ^a	+1,3 ^a	-9	1b
		Alfuzosina 3 × 2,5 mg	251	-42 ^{a,b}	+1,4 ^a	-39 ^{a,b}	
Buzelin et al. (1997) ¹⁴	12	Placebo,	196	-18	+1,1	0	1b
		Alfuzosina 2 × 5 mg	194	-31 ^{a,b}	+2,4 ^{a,b}	-17 ^{a,b}	
Van Kerrebroeck et al. (2000) ¹⁵	12	Placebo,	154	-27,7	+1,4	-	1b
		Alfuzosina 3 × 2,5 mg,	150	-38,1 ^{a,b}	+3,2 ^{a,b}	-	
		Alfuzosina 1 × 10 mg	143	9,9 ^{a,b}	+2,3 ^{a,b}	-	
MacDonald and Wilt (2005) ¹⁶	4-26	Placebo,	1.039	-0,9 ^b (Boyarski) ^c	+1,2 ^b	-	1a
		Alfuzosina: todas las formulaciones	1.928	1,8 ^b (IPSS) ^c	-	-	
Kirby et al. (2001) ¹⁷	13	Placebo,	155	-34 ^a	+1,1 ^a	-	1b
		Doxazosina 1 × 1-8 mg,	640	-45 ^{a,b}	+2,6 ^{a,b}	-	
		IRDoxazosina 1 × 4-8 mg GITS	651	-45 ^{a,b}	+2,8 ^{a,b}	-	
McConnell et al. (2003) ⁷	234	Placebo,	737	-29	+1,4	-	1b
		Doxazosina 1 × 4-8 mg	756	-39 ^b	+2,5 ^{a,b}	-	
Chapple et al. (1996) ¹⁸	12	Placebo,	185	-25,5	+0,6	-13,4	1b
		Tamsulosina MR 1 × 0,4 mg	364	-35,1 ^{a,b}	+1,6 ^{a,b}	-22,4 ^a	
Lepor (1998) ¹⁹	13	Placebo,	253	-28,1	+0,5	-	1b
		Tamsulosina MR 1 × 0,4 mg,	254	-41,9 ^{a,b}	+1,8 ^{a,b}	-	
		Tamsulosina MR 1 × 0,8 mg	247	-48,2 ^{a,b}	+1,8 ^{a,b}	-	
Chapple et al. (2005) ²⁰	12	Placebo,	350	-32	-	-	1b
		Tamsulosina MR 1 × 0,4 mg,	700	-43,2 ^b	-	-	
		Tamsulosina OCAS 1 × 0,4 mg,	354	-41,7 ^b	-	-	
		Tamsulosina OCAS 1 × 0,8 mg	707	-42,4 ^b	-	-	
Wilt et al. (2002) ²¹	4-26	Placebo,	4.122	-12 ^b (-1,1 Boyarski) ^c	+1,1 ^b	-	1a
		Tamsulosina 1 × 0,4-0,8 mg		-11 ^b (-2,1 IPSS) ^c	-	-	
Brawer et al. (1993) ²²	24	Placebo,	72	-11	+1,2	-	1b
		Terazosina 1 × 1-10 mg	69	-42 ^{a,b}	+2,6 ^{a,b}	-	
Roehrborn et al. (1996) ²³	52	Placebo,	973	-18,4	+0,8 ^a	-	1b
		Terazosina 1 × 1-10 mg	976	-37,8 ^{a,b}	+2,2 ^{a,b}	-	
Wilt et al. (2000) ²⁴	4-52	Placebo,	5.151	-37 ^b (-2.9 Boyarski) ^c	+1,7 ^b	-	1a
		Terazosina		-38 ^b (IPSS) ^c	-	-	

LE: nivel de evidencia; PVR: residuo postmiccional; Q_{max}: tasa de flujo urinario (uroflujometría libre).

^a Significativo comparado con la línea de base (indicado donde fue evaluado).

^b Significativo comparado con placebo.

^c Valor absoluto.

el subtipo α 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 α 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 tamsulosina⁵. En particular, los pacientes con comorbilidad cardiovascular y/o comedición vasoactiva pueden ser susceptibles a la vasodilatación inducida por alfabloqueadores⁸. Estos incluyen drogas antihipertensivas, tales como antagonistas α -adrenorreceptores, diuréticos, bloqueadores de los canales Ca^{2+} , 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 α 1-bloqueadores, un evento adverso ocular, llamado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI), ha sido descubierto solo recientemente en el contexto de cirugía de cataratas⁹. Aunque el SIFI ha sido observado con todos los α 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 α 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 α 1-bloqueadores¹⁰. Por tal motivo es prudente no iniciar tratamiento con α 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 SIFI 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 α 1-bloqueadores no afectan adversamente la libido, tienen un efecto beneficioso pequeño en la función eréctil, pero algunas veces causan eyaculación anormal¹¹. 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 α 1-bloqueadores, esta diferencia no alcanzó significación estadística en estudios comparativos directos con alfuzosina y no está asociada con una reducción global de la función sexual global¹¹. El riesgo aparentemente mayor de eyaculación anormal con tamsulosina es intrigante dado que drogas más selectivas de los receptores α 1A, tales como silodosina, traen consigo un riesgo mayor¹²; sin embargo,

todos los α 1-bloqueadores son dosificados para bloquear α 1-adrenorreceptores efectivamente. Por lo tanto, el mecanismo subyacente a la eyaculación anormal sigue por ser elucidado.

Consideraciones prácticas

Los α 1-bloqueadores son frecuentemente considerados la primera línea de tratamiento farmacológico de los SOUB moderados a severos en hombres. Todos los α 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 α 1-bloqueadores pueden ser considerados para uso intermitente en pacientes con intensidad fluctuante de los síntomas que no necesitan tratamiento médico a largo plazo.

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

Bibliografía

1. Michel MC, Vrydag W. α 1-, α 2- and b-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 2:S88-119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
2. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: A review of clinical trials. *Urology*. 2003;62:1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do α 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn*. 2008;27:226-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
4. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. 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*. 2004;64:1081-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. 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*. 2008;62:1547-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis*. 1998;1:332-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:2387-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
8. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, et al. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU*

- Int. 2005;95 Suppl 4:19–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
9. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:664–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
 10. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, et al. In vivo studies on the effects of α_1 -adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006;372:346–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
 11. Van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of α_1 -adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs.* 2006;66:287–301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
 12. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α_1A -adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: A results of a phase III randomised, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006;98:1019–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
 13. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet.* 1991;337:1457–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
 14. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, et al., ALGEBI Study Group. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997;31:190–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
 15. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, et al., ALFORTI Study Group. 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. *Eur Urol.* 2000;37:306–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
 16. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: A systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology.* 2005;66:7808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
 17. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, et al. 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.* 2001;87:192–200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
 18. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al., European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin, the first prostate-selective α_1A -adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomised, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol.* 1996;29:155–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
 19. Lepor H, Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1998;51:892–900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
 20. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. 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.
 21. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD002081. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
 22. Brawer MK, Adams G, Epstein H, Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Terazosin. Arch Fam Med.* 1993;2:929–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
 23. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al., HYCAT Investigator Group. The Hytrin Community Assessment Trial study: A one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1996;47:159–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
 24. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, et al. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD003851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>
 25. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F, Adjali K, Gomez Guerra L, Hong SJ, el Khalid S, et al., Reten-World Study Group. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2012;109:88–95, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10430.x.

Inhibidores de 5 alfa reductasa

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 núcleo¹. Existen 2 isoformas 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 -reductasa de tipos 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 próstata², 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 tratamiento³. La reducción media del volumen prostático puede ser incluso más pronunciada después del tratamiento a largo plazo.

Medicamentos disponibles

Hay 2 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.

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 Q_{max} en 1,5-2,0 ml/s en pacientes con SOUB secundarios a crecimiento benigno de la próstata⁴⁻¹³. 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 ml¹⁴.

Sin embargo, dutasterida reduce el IPSS, el volumen prostático y el riesgo de retención urinaria aguda. También aumenta el Q_{max} 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 SOUB³. 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, más rápido y pronunciado es el efecto sintomático beneficioso de dutasterida¹⁹; 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}.

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 retrógrada, 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.

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 cribado 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 prostática²³.

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

Bibliografía

- Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: The scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004;172:1399-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
- Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:814-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
- Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007;29:17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1996;335:533-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, et al., 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*. 2003;61:119-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al., The Scandinavian BPH Study Group. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology*. 1995;46:631-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
- Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study*. *CMAJ*. 1996;155:1251-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. 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*. 1998;338:557-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
- Marberger MJ, 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*. 1998;51:677–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al., 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*. 2003;349:2387–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
 11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al., 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*. 2002;60:434–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
 12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al., 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*. 2008;179:616–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
 13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al., 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;57:123–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
 14. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomised clinical trials. *Urology*. 1996;48:398–405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 15. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5a-reductase inhibitor dutasteride: Results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005;96:572–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
 16. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol*. 2006;176:1045–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
 17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1996;335:533–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
 18. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al., 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*. 1998;34:169–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
 19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al., CombAT Study Group. The influence of baseline parameters 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*. 2009;55:461–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
 20. Roehrborn CG. BPH progression: Concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int*. 2008;101 Suppl 3:17–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
 21. Kirby RS, Vale J, Bryan J, et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol*. 1993;24:20–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
 22. Tammela TLJ, Kontturi MJ. 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*. 1995;154:1466–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>

23. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, et al. Transurethral prostate resection and bleeding: A randomised, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol*. 2002;168:2024–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

Antagonistas del receptor muscarínico

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 solo 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 5 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 liso³.

El músculo detrusor esta 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}.

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.

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 suposición⁶. En un subanálisis de un ensayo abierto de 2.250 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 urgencia⁷.

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 solo 12 semanas. En ensayos abiertos con tolterodina también se redujo significativamente la polaquiuria diurna, la nicturia 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 tolterodina⁸. 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 tolterodina¹⁰⁻¹².

Aunque la nicturia, el tenesmo vesical o el puntaje del IPSS se redujeron en la mayoría de los casos, estos parámetros no alcanzaron significación 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 antimuscarínicos¹³.

Tolerabilidad y seguridad

Los antagonistas de los receptores muscarínicos son bien tolerados en general¹⁴; 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 Q_{max} se mantuvo inalterado en los grupos de tolterodina y placebo. Este ensayo aislado¹⁶ mostró que el tratamiento a corto plazo con medicamentos antimuscarínicos en hombres con obstrucción del tracto urinario de salida es seguro.

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.

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

Bibliografía

1. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol*. 2001;21:243-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9579-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol*

- Exp Ther. 2006;316:875–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
4. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, et al. Effect of rilimakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeborg's Arch Pharmacol.* 2005;372:203–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
 5. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol.* 2006;175:353–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
 6. Witte LP, Mulder WM, de la Rosette JJ, et al. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: Does one fit all? *Curr Opin Urol.* 2009;19:13–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057211>
 7. Michel MC. A benefit-risk assessment of extended-release oxybutynin. *Drug Safety.* 2002;25:867–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241127>
 8. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006;49:651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
 9. Michel MC, Schneider T, Kregge S, et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol.* 2002;168:1027–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
 10. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174:2273–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
 11. Höfner K, Burkart M, Jacob G, et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2007;25:627–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
 12. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, et al. 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.* 2008;102:1133–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
 13. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology.* 2006;68:328–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
 14. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2007;51:1054–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
 15. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology.* 2008;72:1061–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
 16. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: A pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology.* 2010;75:1149–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>

Terapias combinadas

Bloqueadores alfa + inhibidores de 5 alfa reductasa

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.

Medicamentos disponibles. La terapia combinada consiste en un bloqueador alfa (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina) unido a un inhibidor de 5 alfa reductasa (dutasterida o finasterida). 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, finasterida junto con alfuzosina, doxazosina o terazosina, y dutasterida junto con tamsulosina, han sido probados en estudios clínicos. Ambos compuestos muestran efectos de clase, considerando la eficacia y los efectos adversos. No se han reportado diferencias relacionadas con la farmacocinética y la farmacodinamia con el uso combinado de ambos medicamentos, comparados con el uso de los medicamentos por sí solos.

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 sí solos. Estudios iniciales con periodos de seguimiento entre 6 y 12 meses han utilizado los cambios en el IPSS como su objetivo final¹⁻³. Estos estudios han demostrado consistentemente que la eficacia del alfa bloqueador ha sido superior a finasterida en cuanto a la reducción de síntomas, mientras que la terapia combinada no fue superior al bloqueador alfa por sí solo. En estudios en los que se incluye un brazo con placebo, el bloqueador alfa fue consistentemente más efectivo que el placebo, mientras que finasterida consistentemente no fue más efectiva 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 similares⁴.

Más recientemente se han reportado los análisis de los estudios de 4 años del MTOPS y los resultados del 2.º y 4.º año del CombAT (Combinación de Avodart y Tamsulosina)⁴⁻⁶. El último estudio incluyó hombres mayores con próstatas de gran tamaño y niveles elevados de PSA, y por lo tanto aparentemente representan hombres con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. En contraste con estudios más antiguos con seguimiento solo 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 la mejoría del Q_{max} , 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 Q_{max} 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. Dutasterida o finasterida, por sí solos, reducen el volumen prostático de manera tan efectiva como el manejo combinado (–20% a –27%).

Tres estudios han dirigido la promulgación de descontinuar el bloqueador alfa⁷⁻⁹. Un estudio evaluó la combinación de dutasterida con tamsulosina y el impacto de descontinuar la tamsulosina después de 6 meses⁷. 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 finasterida a los 3 y 9 meses después de discontinuar una terapia combinada de 9 meses (finasterida 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 dutasterida o finasterida⁹. Los pacientes con dutasterida discontinuaron la terapia con bloqueador alfa un 64% más rápido que los pacientes con finasterida. A los 12 meses, el 62% de los pacientes eran tratados con dutasterida solamente, en comparación con el 43,7% de los hombres con solo finasterida.

La terapia combinada demostró ser superior en ambos estudios —MTOPS y 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 sí solos pueden reducir la progresión de los síntomas.

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

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.

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 Q_{max} , 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. Discontinuar el bloqueador alfa después de 6 meses de tratamiento se debe considerar en pacientes con síntomas moderados.

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 Q_{max} 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

Bibliografía

1. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996;335:533-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
2. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al., 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.* 1998;34:169-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>.
3. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, et al., 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.* 2003;61:119-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>.
4. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al., 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.* 2003;349:2387-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>.
5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al., 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.* 2008;179:616-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al., 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;57:123–31, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>.
7. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. 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.* 2003;44:461–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>.
 8. Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J.* 2008;2:16–21, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>.
 9. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, et al. 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.* 2008;14 5 Suppl 2:s160–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>.
 10. Fullhase C, Chapple C, Cornu JN, de Nunzio C, Gratzke C, Kaplan SA, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol.* 2013;64:228-243, doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.018.

Bloqueadores alfa + antagonistas de los receptores muscarínicos

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.

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 han descrito diferencias en términos de propiedades farmacocinéticas o en farmacodinamia, del uso combinado de ambos medicamentos comparado con el uso de los mismos por sí solos.

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 anticolinérgicos¹. Solo 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 muscarínicos²; los otros estudios compararon la eficacia de la terapia combinada con la eficacia de un bloqueador alfa solo (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, la nicturia o el IPSS comparados con bloqueadores alfa o placebo por sí 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 vida². 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 sí sola mejoró de manera significativa los síntomas predominantes en hombres con niveles de PSA menores de 1,3 ng/ml³. 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)⁴⁻⁶. 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.

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.

Algunos 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 la seguridad de esta combinación.

Otra publicación más nueva, un metaanálisis, evalúa la literatura que tiene como objetivo evaluar la mejoría en el IPSS; cambios en el Q_{max} y en el residuo posmiccional (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.

Tolerabilidad y seguridad. Los efectos adversos de las 2 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 posmiccional 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 qué hombres están en riesgo de presentar RPM o retención urinaria durante la terapia combinada.

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.

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 monoterapia de cada medicamento	1b	B
El tratamiento combinado debe ser formulado de manera cautelosa en pacientes en los que se sospeche una obstrucción urinaria baja dependiente de la vejiga	2b	B

Bibliografía

- Maruyama O, Wawachi Y, Hanazawa K, et al. 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.* 2006;13:1280–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA.* 2006;296:2319–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology.* 2008;72:1061–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
- Athanasopolous A, Gyftopolous K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: A prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2003;169:2253–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;174:2273–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
- Yang Y, Zhao SF, Li HZ, et al. 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.* 2007;120:370–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>

Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa

En esta sección de la guía solo se hace referencia al tadalafilo dentro del grupo de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (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 sildenafil y vardenafilo también han tenido participación, aunque limitada, en estudios clínicos que hacen parte de la bibliografía anexa.

Contexto epidemiológico y mecanismo de acción

La prevalencia de DE entre los hombres que buscan tratamiento para los SOUB está informada en el 71-80%, y el

impacto en la calidad de vida de estas enfermedades por separado se hace mayor cuando ambas coexisten¹.

Coincidencias entre la DE y los LUTS × HPB en las deficiencias de la vía del NO-GMPc, la sobreexpresión de la Rho-kinasa, 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 común². La expresión de 5PDE en hombres con LUTS sobre el cuello vesical, la uretra prostática y la próstata³ 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 intracelular del GMPc y su inhibición de la Rho-kinasa, y en forma indirecta como vasodilatador pélvico y modulador autonómico⁴.

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 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 activo⁹, 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 1.ª 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-bloqueadores⁷.

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 placebo¹¹, 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 tratado⁶.

Sesgo de mejoría urinaria por efecto sobre la función sexual

Estudios prospectivos controlados previos⁶ no habían logrado el poder suficiente para la superación del sesgo de inducción a la mejoría urinaria al develar el cegamiento cuando había mejoría 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 DE⁸, 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 entender que la mejoría del IIEF-EF es exclusiva para los que reciben tadalafilo⁹, 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 benigno⁸.

Controversias con el Q_{max}

Existen reparos sobre el incremento no significativo de Q_{max} con Inh-5PDE en estudios previos¹⁰, 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/s⁷. A juicio de varios expertos esta evidencia no descalifica la demostración consistente de mejoría clínica estadísticamente significativa de IPSS con los primeros⁶, dada la débil concordancia entre la mejoría de Q_{max} e IPSS para alfa-bloqueadores⁷.

El primer estudio prospectivo y clínicamente controlado que informa mejoría del Q_{max} con tadalafilo⁹ 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 Q_{max} en una combinación de ambos contra el alfabloqueador solo; este último resultado es común a una comparación en paralelo dentro del mismo metaanálisis entre Inh-5PE y placebo⁴.

Mejor caso a tratar

Un análisis de metarregresión de características demográficas de una población obtenida de la mezcla de estudios que comparan Inh-5PDE vs. placebo e Inh-5PDE + alfabloqueador vs. alfabloqueador⁴ propone que el mejor caso a tratar es un hombre joven sintomático severo sin sobrepeso.

Seguridad

Solo hasta octubre de 2011 el tadalafilo es el primero y hasta ahora único Inh-5PDE aprobado por la FDA 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 andrológica⁵.

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 secundarios⁸.

Al compararse con alfabloqueadores, no solo no pone en riesgo la función sexual, sino que la mejora cuando los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno coexisten con DE.

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 enfermedad⁹.

Se abre el espacio para conocer el papel de los Inh-5PDE en los esquemas de farmacoterapia combinada. Con respecto a la agregación de alfabloqueadores⁴, la FDA alerta sobre una evidencia insuficiente y el riesgo de hipotensión¹², y la guía EUA 2012 lo contraindica con los no supraseductivos¹³.

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

Bibliografía

- Kedia GT, Ückert S, Jonas U, et al. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008;26:603–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
- Ückert S, Küthe A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001;166:2484–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
- Ückert S, Oelke M, Stief CG, et al. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol.* 2006;49:740–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
- Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1995;175:43–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
- Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract.* 2006;60:967–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
- Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90:836–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
- Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006;3:662–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
- McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, et al. 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.* 2007;177:1071–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
- Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2007;51:1717–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
- Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, et al. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *World J Urol.* 2010;28:17–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855976>

11. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007;177:1401-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
12. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A dose finding study. *J Urol.* 2008;180:1228-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
13. Bechara A, Romano S, Casabé A, et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med.* 2008;5:2170-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>

Tratamiento quirúrgico

Resección transuretral de la próstata e incisión transuretral de la próstata

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 oro para el tratamiento de los SOUB secundarios a obstrucción prostática benigna en próstatas de 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, de la velocidad de resección y del 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 procedimientos mínimamente invasivos¹.

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 de 30 ml y sin lóbulos medios.

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 realizan mediante el uso de corriente eléctrica.

Durante el procedimiento se realizan 1 o 2 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 2 cortes a las 5 y las 7 de las manecillas del reloj.

Se deben tratar las infecciones urinarias previas a cualquiera de los 2 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 profilaxis⁴⁻⁶. 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.

Eficacia

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 benigna⁷. 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 a la RTUP. El estudio también documentó que las fallas subjetivas y objetivas fueron asociadas a disminución de la contractilidad del detrusor más que a la obstrucción prostática benigna⁸. Otro estudio en 577 hombres sometidos a RTUP documentó excelentes resultados funcionales medidos con IPSS y calidad de vida después de 10 años de seguimiento⁹. Así mismo, un metaanálisis que incluyó 29 estudios evidenció mejoría del 70,6% luego de la RTUP (IC 95%: 66,4-75,5)¹⁰.

Estudios comparativos entre ITUP y RTUP. Hay 11 estudios disponibles que comparan ITUP y RTUP. Estos estudios evaluaron la mejoría en características sintomáticas similares con próstatas pequeñas (menos de 20-30 ml) y sin lóbulo medio.

Uroflujometría: el aumento en el flujo máximo promedio luego de la RTUP fue del 125%, con mejoría absoluta promedio de 9,7 ml/s¹⁰. Todos los estudios que compararon ITUP contra RTUP luego de un año mostraron menos mejoría en el flujo máximo^{10,11}.

Residuo posmiccional (RPM): el volumen de RPM disminuyó en 60,5% luego de la RTUP¹⁰. La disminución del RPM posterior a la ITUP fue variable en los estudios, pero siempre estuvo inferior al de la RTUP^{10,11}.

Tasa de retratamiento: una segunda cirugía, usualmente una nueva RTUP, fue reportada en la tasa permanente de 1-2% al año. El resumen que analiza 29 estudios documentó una tasa de retratamiento del 2,6% luego de seguimiento promedio de 16 meses¹⁰. 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 del 5,8 y del 14,7% a 1,5 y 8 años, respectivamente¹². Los análisis de estudios comparando RTUP e ITUP mostraron que el retratamiento se presentó mucho más luego de la ITUP que de la RTUP¹¹.

Tolerabilidad y seguridad

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^{10,13,14}. De 10.564 hombres que se sometieron a RTUP, la mortalidad perioperatoria (en los primeros 30 días) fue del 0,1%¹⁵. El riesgo de síndrome post RTUP también ha disminuido en las últimas décadas, hasta ser menor del 1,1%^{10,14}. 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 presente¹⁵. No se documentaron casos de síndrome post RTU que fueron sometidos a ITUP. La incidencia de transfusiones en el análisis de 29 estudios fue del 8,4%¹⁰.

Riesgo de mortalidad a largo plazo. Recientemente, la información de series de 20.671 RTUP y 2.452 adenomec-tomías abiertas mostró que a los 8 años la incidencia de IAM fue idéntica luego de RTUP (4,8%) y de adenomec-tomía abierta (4,9%). Así mismo, 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 idénticas¹².

Complicaciones a largo plazo. **Incontinencia urinaria:** la probabilidad promedio de incontinencia urinaria de esfuerzo postoperatoria varía del 1,8% luego de ITUP al 2,2% luego de RTUP^{1-6,11,13}. Un metaanálisis de 3 estudios que evaluó la incontinencia urinaria no mostró diferencia estadística-mente significativa entre los grupos de ITUP y TURP, aunque hubo menos eventos en los grupos de ITUP¹¹.

Retención urinaria e infecciones urinarias: un metaanálisis reciente no mostró diferencias estadísticamente significativas entre RTUP e ITUP en el desarrollo de retención urinaria e infecciones urinarias¹¹.

Estenosis del cuello vesical y estrechez uretral: el riesgo de desarrollar estrechez uretral después de RTUP es del 3,8% y de 4,1% después de ITUP¹⁰. El riesgo de estrechez de cuello vesical es del 4,7% luego de RTUP¹⁰.

Función sexual: la eyaculación retrógrada resulta de la resección/destrucción del cuello vesical y ha sido informada en el 65,4% de los pacientes sometidos a RTUP y al 18,2% luego de ITUP¹⁰. Hay una gran controversia en el impacto de la adenomec-tomía, 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)¹⁶. En el análisis de 29 estudios, la incidencia de DE luego de RTUP fue del 6,5%¹⁰. El aumento en la frecuencia de DE luego de RTUP parece estar asociado a otros factores indirectos, más que por ser consecuencia directa de la RTUP.

Consideraciones prácticas

LA RTUP y la ITUP son tratamientos efectivos primarios para hombres con SOUB secundarios a crecimiento prostá-tico benigno. La preferencia entre los 2 procedimientos se debe basar primariamente en el volumen prostático, siendo las menores de 30 ml para ITUP y entre 30 y 80 ml para RTUP. Las ventajas de la ITUP son menor incidencia de san-grado, 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 des-ventaja es que hay una mayor tasa de recurrencia de los síntomas y la necesidad de cirugías adicionales.

Modificaciones de la RTUP: resección transuretral bipolar de próstata

Mecanismo de acción. Una de las evoluciones más impor-tantes 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.

Procedimiento quirúrgico. La remoción del tejido prostá-tico 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 2 electrodos. Esto permite el corte electroquirúrgico del tejido en un medio conductor salino. Luego de activar la conducción de alta frecuencia, el ambiente salino fisioló-gico alrededor del asa se calienta a punto de ebullición. Las burbujas resultantes crean un ambiente de gran resis-tencia eléctrica y el voltaje entre el electrodo y los picos de solución salina forman un arco. El tejido es calentado indi-rectamente por el calor de la ignición del arco, activando así la resección y la coagulación. Como con otras interven-ciones endoscópicas, las IVU deben ser tratadas antes del procedimiento, y se recomienda el uso de antibiótico profi-láctico.

Eficacia. La eficacia de la B-RTUP ha sido demostrada ampliamente en estudios y series de casos. Tres estudios sis-temáticos han provisto información muy importante acerca de la eficacia de la B-RTUP¹⁷⁻¹⁹. Se han reportado resultados similares con los 2 procedimientos con respecto a la mejoría del Q_{max} y el IPSS¹⁷.

Aún no hay resultados a largo plazo con el uso del sistema bipolar. En un estudio aleatorizado controlado con segui-miento a 18,3 meses, la tasa de reintervención fue de 4,1 para la RTUP convencional y de 2,1 para el sistema bipolar²⁰. En un estudio reciente con seguimiento a 3 años la signi-ficativa mejoría inicial se mantuvo para los 2 sistemas en términos de IPSS y Q_{max} ²¹.

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%)¹⁷. Las mayores ventajas de la técnica bipolar incluyen menor pér-dida sanguínea y menor índice postoperatorio de retención por coágulos y de transfusión sanguínea. Tanto el catete-rismo 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 sínto-mas 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^{17,18}. Varios estudios aleatorizados han sugerido que las estre-ches uretrales son frecuentes con esta técnica, siendo un posible factor contribuyente el calibre del resectoscopio (27Fr), el tipo de electrodo de retorno y la mayor densidad de corriente²². Sin embargo, la más reciente revisión de la literatura no mostró diferencia estadísticamente significa-tiva entre los brazos de tratamiento monopolar y bipolar (1,7 vs 2,4, respectivamente)¹⁸. Es posible que estudios con un número mayor de pacientes puedan cambiar estos resul-tados. 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%)¹⁷ no se diferenciaron entre la técnica bipolar y monopolar.

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.

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	1a	A
La RTUP bipolar alcanza resultados a corto plazo comparables con la RTUP monopolar	1a	A
La ITUP es el tratamiento de elección en hombres con síntomas obstructivos bajos y próstatas menores a 30 ml, sin lóbulo medio	1a	A

Bibliografía

- Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, et al. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: The dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol*. 2008;180:241–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499180>
- Elmalik EM, Ibrahim AI, Gahli AM, et al. Risk factors in prostatectomy bleeding: Preoperative urinary tract infection is the only reversible factor. *Eur Urol*. 2000;37:199–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
- Scholz M, Luftenegger W, Harmuth H, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: A prospective randomised trial. *Br J Urol*. 1998;81:827–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
- Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: A meta-analysis. *J Urol*. 2002;167 2 Pt 1:571–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792921>
- Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: A systematic review. *J Urol*. 2005;173:1175–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758736>
- Bootsma A, Laguna Pes M, Geerlings S, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: A systematic review. *Eur Urol*. 2008;54:1270–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
- Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol*. 2006;49:970–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: Minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2005;174:1887–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330>
- Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: A 10-year follow-up. *Prostate*. 2004;58:248–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743463>
- Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol*. 1999;83:227–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
- Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess*. 2008;12:1–146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
- Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: A nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol*. 2005;47:499–504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249>
- Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1989;320:1120–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015>
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP) —incidence, management, and prevention. *Eur Urol*. 2006;50:969–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429>
- Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol*. 2001;166:162–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435847>
- Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al., The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med*. 1995;332:75–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
- Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: Bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol*. 2008;22:1587–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041>
- Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: The 'golden standard' reclaims its leading position. *Curr Opin Urol*. 2009;19:26–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057207>
- Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette J. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Urol*. 2009;56:798–809. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
- Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, et al. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: A prospective, randomised comparison. *J Urol*. 2005;174:1339–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145415>
- Autorino R, de Sio M, d'Armiento M. Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Evidence beyond marketing hype? *BJU Int*. 2007;100:983–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578467>
- Rassweiler J, Schlze M, Stock C, et al. Bipolar transurethral resection of the prostate — technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16:11–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673>

Prostatectomía abierta

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.

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 transversa 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 perioperatorio. Se deben tratar las infecciones urinarias conocidas, previo a la cirugía^{3,4}. El uso rutinario de antibióticos profilácticos es controversial. Sin embargo, se recomienda el uso de antibióticos durante el cateterismo previo a la cirugía.

Eficacia

La adenomectomía abierta es el tratamiento de elección para próstatas de gran tamaño (> 80-100 ml). Así mismo se deben incluir indicaciones como grandes cálculos intravesicales o divertículos vesicales⁵⁻⁷. Tres estudios de control aleatorizados han demostrado que la enucleación y la vaporización prostática mediante láser de holmio arrojan resultados similares comparados con la adenomectomía abierta en hombres con grandes volúmenes prostáticos, con una tasa de complicaciones inferior⁸⁻¹⁰.

Resultados del tratamiento. SOUB: la adenomectomía abierta resulta en mejoría de los SOUB entre el 63 y el 86%. La calidad de vida en el IPSS, entre el 60 y el 87%⁹⁻¹¹.

Uroflujometría: hay mejoría del flujo máximo en el 375%^{7,9-11}.

Hay reducción del RPM del 86 al 98% luego de la adenomectomía abierta⁹⁻¹¹.

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 años⁹⁻¹¹.

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 al 0,25% en series contemporáneas. El requerimiento estimado de transfusión sanguínea es del 7-14%¹⁰⁻¹².

Complicaciones a largo plazo. Las complicaciones a largo 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%⁸⁻¹⁰.

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 holmio provee resultados similares, pero con menor morbilidad. En ausencia de instrumental endourológico y de láser de holmio, la cirugía abierta parecer ser el tratamiento de elección para próstatas mayores de 80-100 ml y resistentes al tratamiento médico. La decisión de la técnica quirúrgica depende de la experiencia del cirujano.

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 holmio	1a	A

Bibliografía

1. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, et al. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. J Urol. 1999;162:1307-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492185>
2. Pickard R, Emberton M, Neal DE, National Prostatectomy Audit Steering Group. The management of men with acute urinary retention. Br J Urol. 1998;81:712-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634047>
3. ElMalik EM, Ibrahim AI, Gahli AM, et al. Risk factors in prostatectomy bleeding: Preoperative urinary infection is the only

- reversible factor. *Eur Urol.* 2000;37:199–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
4. Scholz M, Luftenegger W, Harmuth H, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomised trial. *Br J Urol.* 1998;81:827–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
 5. Tubaro A, Carter S, Hind A, et al. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2001;166:172–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435849>
 6. Mearini E, Marzi M, Mearini L, et al. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *Eur Urol.* 1998;34:480–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831789>
 7. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, et al. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: A contemporary series of 1800 interventions. *Urology.* 2002;60:623–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385922>
 8. Naspro R, Suardi N, Salonia A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol.* 2006;50:563–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713070>
 9. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, et al. 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.* 2008;22:2333–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837655>
 10. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. 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.* 2008;53:160–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
 11. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology.* 2004;64:306–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302484>
 12. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: Results of a prospective multicenter study. *J Urol.* 2007;177:1419–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382744>

Termoterapia transuretral con microondas

Mecanismo de acción

La termoterapia transuretral con microondas (TUMT) funciona mediante la emisión de radiación de microondas a través de una antena intrauretral 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 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.

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 calentamiento¹. Otras diferencias menos importantes entre los dispositivos se encuentran en la construcción del catéter, en los sistemas de refrigeración, en el tiempo de tratamiento y en el seguimiento de los efectos TUMT².

Eficacia

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 3)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 Q_{max} (119%) vs TUMT (70%), (DMP de 5,44 ml/s en favor de la RTUP)³.

Del mismo modo, un análisis combinado de 3 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 RTUP⁴. Además, los datos del IPSS indicaron una mejoría no inferior con PLFT en comparación con la RTUP⁴. Sin embargo, el análisis de IC 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 Q_{max} .

Anteriormente, la retención urinaria fue considerada como una contraindicación para TUMT. Actualmente, 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 espontánea⁵⁻⁷. 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 del 37,8% en el grupo de retención, con un riesgo acumulado del 58,8% a los 5 años⁸.

Por otro lado, en un estudio aleatorizado se comparó TUMT con el α 1-bloqueador terazosina⁹. Después de 18

Tabla 3 Eficacia de TUMT. Los cambios absolutos y relativos comparados con el valor basal son enumerados para síntomas (IPSS), máximo flujo urinario (Q_{max}) residuo postmiccional (RPM) y volumen prostático (PVol)

Estudios	Duración (semanas)	Pacientes (n)	Cambio IPSS (% absoluto)	Cambio Q_{max} (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)	-2,4 ^a (58,5)	ND	ND	1a
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) ¹⁹	260	100	-13,6 ^a (-61,5)	3,8 ^a (50,0)	-3,2 ^a (-74,4)	-36,0 (-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)	-4,0 ^a (-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)	2,8 ^a (35,0)	-2,1 ^a (-50,1)	ND	ND	2b

ND: no disponible; NS: no significativo.

^a Significativa en comparación con el valor basal.

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 Q_{max} ¹⁰.

Durabilidad. La TUMT de baja energía tiene resultados decepcionantes en cuanto a la durabilidad. Varios estudios han reportado una tasa de retratamiento tan alta como del 84,4% a los 5 años después de TUMT de baja energía¹¹⁻¹⁴, 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 TUMT³. 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 retratamiento fue de 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 RTUP¹⁹. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Q_{max} e IPSS entre los 2 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).

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 la 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 aleatorizados³, 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 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}.

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 invasivo²¹. 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 tratamiento²². Sin embargo, se debe recordar que un factor predictivo para un dispositivo en particular puede no necesariamente ser aplicado a otros.

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 retratamiento comparado con TUMT	1a	A

Bibliografía

- Bolmsjo M, Wagrell L, Hallin A, et al. The heat is on — but how? A comparison of TUMT devices. *Br J Urol.* 1996;78:564–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944513>
- Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: Separating truth from marketing hype. *J Urol.* 2004;172 4 Pt 1:1249–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371817>
- Hoffman RM, Monga M, Elliot S, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/179438114>
- Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M, et al. 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.* 2005;174:1002–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094023>
- Schelin S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. *Eur Urol.* 2001;39:400–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306877>
- Naqvi SA, Rizvi SA, Hasan AS. High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. *J Endourol.* 2000;14:677–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411>
- Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M, et al. Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004;64:703–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491705>
- Gravas S, Laguna P, Kiemeny LA, et al. 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.* 2007;69:854–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482921>
- Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, et al. Prospective randomised comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1999;161:139–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037386>
- Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology.* 2001;57:66–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164146>
- Keijzers CB, Francisca EAE, d'Ancona FC, et al. Long-term results of lower energy TUMT. *J Urol.* 1998;159:1966–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598499>
- Tsai YS, Lin JSN, Tong YC, et al. Transurethral microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long term durability with Prostatecare. *Eur Urol.* 2001;39:688–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464059>
- Terada N, Aoki Y, Ichioka K, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: Response durability and variables potentially predicting response. *Urology.* 2001;57:701–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306384>
- Ekstrand V, Westermarck S, Wiksell H, et al. Long-term clinical outcome of transurethral microwave thermotherapy (TUMT) 1991-1999 at Karolinska Hospital, Sweden. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36:113–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028684>
- Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C, et al. Long-term follow-up of randomised transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol.* 2001;165:1533–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342912>
- D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, et al. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol.* 1998;81:259–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488070>
- Thalmann GN, Mattei A, Treuthardt C, et al. Transurethral microwave therapy in 200 patients with a minimum follow-up of 2 years: Urodynamic and clinical results. *J Urol.* 2002;167:2496–501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992066>
- Miller PD, Kastner C, Ramsey EW, et al. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Durability of results obtained with the Targis System. *Urology.* 2003;61:1160–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809888>
- Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: A prospective randomised multicenter study. *Urology.* 2007;69:91–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270624>
- De la Rosette JJ, Laguna MP, Gravas S, et al. Transurethral microwave thermotherapy: The gold standard for minimally invasive therapies or patients with benign prostatic hyperplasia? *J Endourol.* 2003;17:245–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816589>
- D'Ancona FC, van der Bij AK, Francisca EA, et al. The results of high energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anaesthesiologists operative risk classification (ASA). *Urology.* 1999;53:322–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933048>
- D'Ancona FC, Francisca EAE, Hendriks JC, et al. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Criteria to predict treatment outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999;2(2):98–105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496846>

23. Trock BJ, Brotzman M, Utz WJ, et al. Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia results at three months through four years. *Urology*. 2004;63:716–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072887>

Ablación transuretral de próstata con aguja (TUNA™)

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 todavía poco estudiado, puede haber un efecto neuromodulador.

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 solo 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.

Eficacia

Varios ensayos clínicos no aleatorizados han demostrado la eficacia clínica de la TUNA™ con bastantes resultados consistentes¹⁻⁵. La mejoría sintomática ha oscilado entre el 40 y el 70%. Las mejoras en el Q_{max} 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 del 41%. Sin embargo, el 21,2% de los pacientes requieren tratamiento adicional⁹.

Estudios aleatorizados. La TUNA™ ha sido comparada con la RTUP en diferentes estudios aleatorizados⁶⁻⁹ 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 Q_{max} después de TUNA™ (tabla 4). Comparaciones más detalladas entre TUNA™ y RTUP se pueden encontrar en algunas revisiones sistemáticas de alta calidad y en metaanálisis^{10,11}.

Impacto en la obstrucción del tracto urinario. Siete estudios clínicos sobre el impacto de la TUNA™ en la obstrucción del tracto urinario^{12,13} han demostrado una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la presión máxima del detrusor o la presión máxima del detrusor a Q_{max}, 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™⁴. Los informes recientes han sugerido que la resonancia magnética con gadolinio puede ser una herramienta útil para evaluar los efectos relacionados con el tratamiento¹⁴.

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 RTUP¹⁵. Un informe reciente describe una tasa de fracaso (re-tratamiento) de hasta el 50% en un periodo de 20 meses¹⁶.

Tolerabilidad y seguridad

La TUNA™ se realiza generalmente como un procedimiento ambulatorio con anestesia local, aunque a veces es necesario utilizar sedación¹⁵. La retención urinaria postoperatoria se observó en el 13,3 al 41,6% de los pacientes durante 1-3 días; al plazo de 1 semana, el 90-95% de pacientes estaban sin catéter¹⁵. Los síntomas urinarios irritativos son comunes

Tabla 4 Resumen de niveles de evidencia (TUNA vs RTUP)

	TUNA™	RTUP	TUNA™ vs RTUP IC 95%	NE
Síntomas (IPSS): media (% mejoría)				
3 meses ^{6,8}	-12 (56%)	-14 (62%)	-2 (-0,9 a 3,1)	1b
1 año ⁷⁻⁹	-12 (55%)	-15,5 (70%)	3,4 (2,1 a 5,2) ^a	1b
3 años ^{7,9}	-10 (45%)	-15 (67%)	4,8 (4,2 a 5,4) ^a	1b
Puntuaciones de calidad de vida: media (% mejoría)				
3 meses ^{6,8}	-4,5 (54%)	-3,7 (48%)	-0,8 (-1,3 a 0,5)	1b
1 año ⁷⁻⁹	-4 (50%)	-4,3 (56%)	0,63 (0,1 a 1,2) ^a	1b
3 años ^{7,9}	-4,2 (50%)	5,2 (67%)	1 (0,2 a 1,9) ^a	1b
Q_{max} (ml/s): media (% mejoría)				
3 meses ^{6,8}	4,7 (54%)	11,5 (150%)	-5,8 (-6,3 a -5,4) ^a	1b
1 año ⁷⁻⁹	6,5 (76%)	12,2 (160%)	-5,9 (-7,7 a -4,1) ^a	1b
3 años ^{7,9}	5,6 (66%)	10,8 (141%)	-5,3 (-6,8 a -3,9) ^a	1b
RPM (ml): media (% mejoría)				
1 año ^{8,9}	-20 (22%)	-42 (41%)	22 (-18 a 27) ^a	1b

IPSS: escala internacional de síntomas prostaticos; Q_{max}: máximo flujo urinario; RPM: residuo postmiccional.

^a RTUP significativamente mejor comparado con TUNA™.

en las primeras 4 a 6 semanas¹⁷. La continencia no se ve afectada.

Consideraciones prácticas

Pocos criterios de selección de pacientes se han identificado hasta la fecha. Sin embargo, la TUNATM es adecuada para pacientes con volúmenes prostáticos > 75 ml u obstrucción del cuello de la vejiga. Debido a que la TUNATM 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 TUNATM en los hombres que recibieron aspirina y anticoagulantes. La TUNATM 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 TUNATM.

Recomendaciones

	NE	GR
La ablación transuretral de próstata con aguja (TUNA TM) 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

Bibliografía

- Ramon J, Lynch TH, Eardley I, et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A collaborative multicentre study. *Br J Urol.* 1997;80:128-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240192>
- Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter US study. *Urology.* 1998;51:415-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510346>
- Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology.* 1995;45:28-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529447>
- Minardi D, Garafolo F, Yehia M, et al. Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int.* 2001;66:89-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223750>
- Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, et al. 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.* 2003;44:89-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814680>
- Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, et al. 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.* 1998;159:1588-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554360>
- Chandrasekar P, Viridi JS, Kapasi F. Transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A prospective, randomised study, long term results. *J Urol.* 2003;169:s468.
- Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. 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.* 2003;17:103-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689404>
- Hill B, Belville W, Bruskewitz R, et al. 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.* 2004;171 Pt 1:2336-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126816>
- Bouza C, Lopez T, Magro A, et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral needle ablation in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *MBC Urology.* 2006;6:14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790044>
- Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess.* 2008;12, iii, ix-x, 1-146, 169-515. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
- Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, et al. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: A clinical and urodynamic evaluation. *Urology.* 1997;49:847-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187689>
- Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: A urodynamic based study with 2-year follow-up. *J Urol.* 1997;158:1834-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334612>
- Mynderse LA, Larson B. Characterizing TUNA ablative treatments of the prostate for benign hyperplasia with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J Endourol.* 2007;21:1361-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042031>
- Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1999;35:119-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933805>
- Benoist N, Bigot P, Colombel P, et al. TUNA: Clinical retrospective study addressing mid-term outcomes. *Prog Urol.* 2009;19:54-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135643>
- Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of four minimally invasive treatment alternatives. *J Urol.* 1997;158:105-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186334>

Consideraciones prácticas para Colombia

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed/Medline, ScienceDirect y Cochrane de artículos publicados en inglés entre febrero de 2010 hasta mayo de 2014 incluyendo los términos «Transurethral Needle Ablation (TUNATM) 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 artículos¹⁻³, 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.

Bibliografía

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2011;185:1793–803.
2. Mohamad Al-Ali BE, AuPrich 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). *Eur Urol Suppl.* 2010;9:625.
3. Mynderse LA, Roehrborn CG, Partin AW, Preminger GM, Coté EP. 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.* 2011;186:355.

Tratamientos con láser para HPB

Enucleación con láser de Holmio (HoLEP) y resección con láser de holmio (HoLRP)

Mecanismo de acción. El holmio: ytrio-aluminio-granate (Ho:YAG) es un láser de energía pulsada (2.140 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 urinarias¹. 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 hemostasis². 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 de 60 ml, y la enucleación se usa para próstatas más grandes.

Procedimiento quirúrgico. La técnica requiere el uso de una fibra de cuarzo de disparo frontal de 550 μm y un Ho:YAG láser de 80 W. 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 especial⁴.

Eficacia. El procedimiento fue por primera vez descrito en 1998 en Nueva Zelanda por Peter Gillig et al.⁵, quienes presentaron 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 min) y con mejoría sintomática y urodinámica equivalentes en ambos grupos de tratamiento. En 2004 se publicaron resultados con tiempo promedio de seguimiento de 4 años⁶ que mostraron que no había diferencia entre la RTUP y el HoLRP en los parámetros urodinámicos.

Gilling et al. reportaron seguimiento a 6,1 años, indicando que los resultados del HoLEP son duraderos y la mayoría de los pacientes se muestran satisfechos con los resultados del procedimiento⁷. Dos metaanálisis que analizaron los resultados de estudios clínicos aleatorizados comparando el RTUP con el HoLEP^{8,9} reportaron un tiempo significativo de duración mayor del procedimiento HoLEP, con mejoría equivalente en los síntomas urinarios; sin embargo, el Q_{max} a los 12 meses fue significativamente mejor en el grupo HoLEP que en el de RTUP⁹. En próstatas > 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 seguimiento¹⁰.

Seguridad y tolerabilidad. No se han descrito complicaciones intraoperatorias mayores, pero la técnica quirúrgica requiere habilidades especiales con una curva de aprendizaje prolongada¹¹. No existen limitantes específicas para su realización. Los pacientes en retención urinaria o recibiendo anticoagulación pueden ser tratados con seguridad¹². La disuria fue la principal complicación perioperatoria, con una incidencia aproximada del 10%^{2,5,13}. Comparándola con la RTUP, la HoLRP tiene un tiempo de cateterización significativamente menor (20 vs 37,2 h), menor tiempo de hospitalización (26,4 vs 47,4 h) y menor morbilidad perioperatoria⁵. La función eréctil, la continencia, el puntaje de síntomas y la morbilidad mayor a 48 meses fueron idénticos entre la RTUP y la HoLRP⁶. La eyaculación retrógrada se presentó del 75-80% de los pacientes y no se ha reportado impotencia en el postoperatorio². Ambos metaanálisis 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^{8,9}.

Vaporización con láser verde (Green Light) PVP

Mecanismo de acción. La vaporización del tejido prostático se logra con incremento súbito de la temperatura tisular de 50 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 y 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, y ello 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.

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° y un cistoscopio con lente de 30°. 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 a ápex. El rayo láser visible permite evidenciar la ablación tisular

Eficacia. Se han publicado numerosos estudios principalmente utilizando los equipos láser de 80 W de potencia: Con el propósito de disminuir el tiempo quirúrgico y hacer más eficiente la técnica operatoria, se ha evolucionado a los equipos de 120 W y recientemente a los de 180 W. Aún faltan datos para sacar conclusiones a largo plazo. Una mejoría significativa en los síntomas y los parámetros miccionales, con una tasa de re-operación comparable a la RTUP, fue reportada en un estudio a 5 años con 500 pacientes¹⁴. Otro estudio reciente sobre 11.645 egresos hospitalarios en Estados Unidos mostró una tasa de re-tratamiento a 4 años del 8,3% para RTUP y del 12,8% para láser, un 37% menor para el grupo de RTUP¹⁵. A pesar de estar con anticoagulación oral en el 45% de ellos (n=225), no se presentaron complicaciones intraoperatorias severas. El tiempo promedio de catéter fue de 1,8 días, y el de hospitalización, de 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 fue de 1,3 y el Q_{max} fue de 18,4 ml/s. La tasa de re-tratamiento fue del 6,8%; la estrechez de la uretra y del cuello vesical se observaron en el 4,4 y el 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 seguimiento¹⁶.

Un estudio a un año de seguimiento mostró equivalencia de los resultados con la RTUP¹⁷, en ambos grupos con aumento significativo en el flujo urinario. En el grupo de RTUP, el Q_{max} subió de 8,7 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 metaanálisis que incluyó 1.398 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 fueron menores que en la RTUP¹⁸.

Estudios recientes han comparado la RTUP vs el láser de 120 W, demostrando idénticos resultados en mejoría de parámetros miccionales y complicaciones a 2 años de seguimiento¹⁹.

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 > 80 ml^{20,21}. En cuanto a la seguridad intraoperatoria, ha sido reportada como superior a la RTUP en algunos ensayos^{22,23}. 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 h vs 44,7 h. 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, respectivamente²⁴.

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, conllevan así mismo destrucción tisular. Los resultados funcionales entonces serán diferentes dependiendo del manejo operatorio y 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.

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

Bibliografía

1. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. *Eur Urol*. 1999;35:155–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933809>
2. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, et al. Combination Holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: Initial clinical

- experience. *J Endourol.* 1995;9:151–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476>
3. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium:YAG laser. *Tech Urol.* 1995;1:217–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118394>
 4. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium: YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: Preliminary results. *Eur Urol.* 1998;33:69–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471043>
 5. Gilling PJ, Fraundorfer MR, Kabalin JB. 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.* 1997;157:149A.
 6. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, et al. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomised trial with 4-year minimum long-term followup. *J Urol.* 2004;172:616–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247745>
 7. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CF, et al. Holmium laser enucleation of the prostate: Results at 6 years. *Eur Urol.* 2008;53:744–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475395>
 8. Tan A, Liao C, Mo Z, et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg.* 2007;94:1201–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384>
 9. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al., Benign Prostatic Enlargement Team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 2008;337:a449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932>
 10. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. 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.* 2008;53:160–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
 11. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique and short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. *Eur Urol.* 2007;52:1632–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689002>
 12. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, et al. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. *J Endourol.* 1997;11:291–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376851>
 13. Le Duc A, Anidjar M, Teillac P, et al. The Holmium YAG laser in the transurethral resection of prostate. *Br J Urol.* 1997;80 Suppl 2:A773.
 14. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, et al. GreenLight laser vaporisation of the prostate: Single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol.* 2008;54:893–901. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486311>
 15. 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. *J Urol.* 2012;187:1341–5.
 16. Hamann MF, Naumann CM, Seif C, et al. Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): Urodynamic findings within 12 months follow-up. *Eur Urol.* 2008;54:902–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502565>
 17. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, van Appledorn S, et al. KTP laser versus transurethral resection: Early results of a randomised trial. *J Endourol.* 2006;20:580–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819>
 18. Ding H, Du W, Lu ZP, Zhai ZX, Wang HZ, Wang ZP. Photoselective green-light laser vaporisation vs. TURP for BPH: Meta-analysis. *Asian J Androl.* 2012;14:720–5.
 19. Capitán C, Blasquez C, Martín D, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight 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. *Eur Urol.* 2011;60:734–9.
 20. Reich O, Bachmann A, Siebels M, et al. High power (80W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporisation of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol.* 2005;173:158–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063>
 21. Rajbabu K, Chandrasekara SK, Barber NJ, et al. Photoselective vaporisation of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100ml. *BJU Int.* 2007;100:593–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771>
 22. Bachmann A, Schürch L, Ruszat R, et al. Photoselective vaporisation (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): A prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol.* 2005;48:965–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126327>
 23. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, et al. 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.* 2008;102:1432–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671785>
 24. Bouchier-Hayes DM, van Appledorn S, Bugeja P, et al. 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.* 2010;105:964–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196>

Endoprótesis prostática (stent)

Mecanismo de acción

El uso de una prótesis para mantener la permeabilidad es un concepto bien establecido desde que en 1980 Fabian describiera por primera vez la colocación de un dispositivo en la uretra prostática para aliviar la obstrucción¹. 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 pasiva⁴. 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 invasivos⁴.

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 hayan desplazado, se encuentren incrustadas o exista mucho crecimiento del epitelio; en esos casos se requiere anestesia general. En general, su colocación no requiere el uso prolongado de antibióticos, con excepción de aquellos casos en que se ha documentado la presencia de infección.

Eficacia

Existen diversos estudios con series pequeñas de casos usando dispositivos con diferentes diseños y materiales. La tasa de abandono ha sido significativa^{2,5,6}. Existe solo un estudio aleatorizado que compara de manera ciega la colocación de prótesis⁷, 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 del 85%; el segmento bulbar causa mayor malestar⁷. El BSP-2 tiene mejores resultados en el puntaje de síntomas y en la función miccional, pero solo el Q_{max} 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 la seguridad⁷.

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 prótesis⁸. Diez de los estudio 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 puntos⁸. Adicionalmente, el cambio promedio en el Q_{max} se incrementó entre 4,2 y 13,1 ml/s después de la colocación. Datos extraídos de los estudios mostraron que, en pacientes con sonda a permanencia, 148 de 176 (84%) lograron orinar de manera espontánea después de la postura de la prótesis, con Q_{max} en el rango de 8,8 a 20 ml/s. A los 12 años de seguimiento el IPSS era de 10,82, el Q_{max} de 11,5 ml/s y el residuo urinario de 80 ml⁹.

Endoprótesis temporales (Memokath). Esta es una prótesis autoexpandible cuya eficacia se puede extraer de una revisión sistemática que incluye 839 pacientes en 14 estudios¹⁰. Siete de estos muestran una reducción de 11 a 19 puntos en el IPSS y de 9 en la escala de Madsen-Iversen, pero las evaluaciones fueron realizadas en diferentes momentos de su aplicación. De la misma forma, el Q_{max} se incrementó de 3 a 11 ml/s en diferentes momentos de la evaluación desde el momento de su colocación.

Seguridad y tolerabilidad

En general, las prótesis endouretrales están sujetas a desplazamiento, migración, incrustación, pobre tolerancia e incremento posterior de síntomas urinarios⁴. 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 situ⁸. En el estudio con mayor seguimiento, el 18% de los pacientes completaron un año con el UroLume (11 pacientes), 29 prótesis fueron removidas (falla del 47%) y 22 pacientes (34%) murieron por enfermedades no relacionadas.

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.

Recomendaciones

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

Bibliografía

- Fabian KM. The intra-prostatic 'partial catheter' (urological spiral) [artículo en alemán]. *Urologe A*. 1980;19:236-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414771>
- Guazzoni G, Montorsi F, Coulangue C, et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: A European Multi-center Study. *Urology*. 1994;44:364-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521092>
- Corica AP, Larson BT, Sagaz A, et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. *BJU Int*. 2004;93:346-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
- Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2007;17:1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143103>
- Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic obstruction in high risk patients: Longterm experience with the Memotherm stent. *J Urol*. 1998;160:72-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628608>
- Van Dijk MM, Mochtar CA, Wijkstra H, et al. The bell-shaped Nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: Experience in 108 patients. *Eur Urol*. 2006;49:353-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426738>

7. Kijvikai K, van Dijk M, Pes PL, et al. Clinical utility of 'blind placement' prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study. *Urology*. 2006;68:1025-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113894>
8. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, et al. epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: A Systematic review of the literature. *J Urol*. 2007;177:1619-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437773>
9. Masood S, Djaladat H, Kouriefs C, et al. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2004;94:1271-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610103>
10. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, et al. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: A systematic review. *BJU Int*. 2006;98:806-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879446>

Inyecciones intraprostáticas de etanol

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 aún no está 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 cavidades¹⁻⁴. La necrosis tisular fue típicamente cuneiforme⁴. 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 días³.

Procedimiento

El etanol deshidratado líquido o en gel es inyectado en el parénquima prostático con una aguja 20-22 G transuretral, transrectal o transperitoneal. El abordaje transuretral (TEAP o TUEIP) se ha usado más frecuentemente⁵⁻¹⁵ que el transperineal^{11,16,17} o el transrectal¹¹.

Se han desarrollado dispositivos específicos para la liberación transuretral de etanol (InecTx en Estados Unidos y Prostaject en Europa)¹⁸. No hay consenso en el número de inyecciones o en los volúmenes de inyección, los cuales dependen del volumen prostático, de la longitud uretral y/o de la presencia de lóbulo medio, y varían de 2 a 25 ml de etanol por paciente en diferentes estudios (siendo el volumen de inyección mayor del 42% del volumen de la próstata).

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

Eficacia

Hasta ahora se han publicado 13 estudios⁵⁻¹⁷, la mayoría investigando hombres refractarios a tratamiento médico. Solo un estudio investigó pacientes con retención urinaria¹⁰. 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 Q_{max} (+35% a +155%) y en la calidad de vida (IPSS QoL -47% a -60%). El volumen prostático disminuyó significativamente en cerca de 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 en 1-2 años posoperatorios, aunque los SOUB y el flujo urinario pico se mantuvieron en mejoría⁸. 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 una tasa de retratamiento del 41%⁸.

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.
- Eyacuación 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 perineal¹, pero estas complicaciones no se han reportado en humanos^{16,17}. Un hombre desarrolló un gran cálculo vesical 6 meses después del tratamiento, probablemente debido a la calcificación de las masas prostáticas necróticas¹⁹. Se han reportado 2 casos de complicaciones severas después de la inyección de etanol, necrosis vesical que requirió cistectomía y derivación urinaria⁹.

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.

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

Bibliografía

- Littrup PJ, Lee F, Borlaza GS, et al. Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd:YAG laser. *Invest Radiol.* 1988;23:734-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056869>
- Levy DA, Cromeens DM, Evans R, et al. Transrectal ultrasound-guided intraprostatic injection of absolute ethanol with and without carmustine: A feasibility study in the canine model. *Urology.* 1999;53:1245-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367863>
- Zvara P, Karpman E, Stoppacher R, et al. Ablation of canine prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection. *Urology.* 1999;54:411-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475344>
- Plante MK, Gross AL, Kliment J, et al. Intraprostatic ethanol chemoablation via transurethral and transperineal injection. *BJU Int.* 2003;91:94-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614259>
- Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: Preliminary report on application of a new technique. *J Urol.* 1999;162:383-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411043>
- Ditrolio J, Patel P, Watson RA, et al. Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction. *J Urol.* 2002;167:2100-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956449>
- Plante MK, Bunnell ML, Trotter SJ, et al. Transurethral prostatic tissue ablation via a single needle delivery system: initial experience with radio-frequency energy and ethanol. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5:183-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496979>
- Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol.* 2004;172:1017-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311027>
- Grise P, Plante M, Palmer J, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol.* 2004;46:496-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363567>
- Mutaguchi K, Matsubara A, Kajiwara M, et al. Transurethral ethanol injection for prostatic obstruction: An excellent treatment strategy for persistent urinary retention. *Urology.* 2006;68:307-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904442>
- Larson BT, Netto N, Huidobro C, et al. Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *ScientificWorldJournal.* 2006;6:2474-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619720>
- Plante MK, Marks LS, Anderson R, et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007;177:1030-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296405>
- Magno C, Mucciardi G, Gali A, et al. 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.* 2008;40:941-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478352>
- Sakr M, Eid A, Shoukry M, et al. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: Four-year follow-up. *Int J Urol.* 2009;16:196-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054163>
- Faruque MS, Ullah MA, Rahman MH, et al. Evaluation of transurethral ethanol ablation of prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Mymensingh Med J.* 2012;21:265-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561769>
- Savoca G, de Stefani S, Gattuccio I, et al. Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: Preliminary report. *Eur Urol.* 2001;40:504-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752856>
- Chiang PH, Chuang YC, Huang CC, et al. Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction. *Urology.* 2003;61:797-801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670568>
- Ditrolio J, Patel P, Watson RA, et al. An endoscopic injection device: A potential advance in the transurethral treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int.* 2003;92:143-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823400>
- Ikari O, Leitao VA, d'Ancona CA, et al. Intravesical calculus secondary to ethanol gel injection into the prostate. *Urology.* 2005;65:1002, e24-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882750>

Inyecciones intraprostáticas de toxina botulínica

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 (es 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 (p. ej., acetilcolina o norepinefrina) de los nervios presinápticos^{1,2}. 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 prostático²⁻⁵, la inhibición de las neuronas sensoriales en la próstata y la reducción de las señales aferentes al sistema nervioso central⁴, y/o la relajación de las células del músculo liso en el parénquima prostático y la reducción de la obstrucción prostática⁵⁻⁷. La regulación negativa de los receptores adrenérgicos 1A en la próstata puede contribuir a la relajación de las células del músculo liso⁴. Los últimos 2 mecanismos se resumen como

denervación química que posiblemente tiene una influencia negativa en el crecimiento prostático².

Procedimiento

Bajo visión ecográfica, la TXB-A puede ser inyectada en el parénquima prostático por vía transperineal, transuretral o transrectal, usando una aguja 21-23 G. El abordaje transperineal se ha descrito más frecuentemente⁸⁻¹⁶; las rutas transuretral^{6,17} y transrectal^{15,18,19} también se han usado, pero menos frecuentemente. El Botox (Allergan) se empleó en todos, excepto un estudio¹⁴.

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 ml¹⁰. Para Dysport, se usaron 300 U para próstatas < 30 ml, y 600 U para próstatas > 30 ml¹⁴. La mayoría de los pacientes fueron tratados sin anestesia, anestesia local o sedación.

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^{6,15,18-20}. Solo 3 estudios fueron aleatorizados, uno contra inyección de SSN⁸, otro contra tratamiento con alfa bloqueadores¹³ y otro con placebo¹⁵.

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 (Q_{max} +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 Q_{max} , 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 tratamiento⁸. No hubo diferencias significativas en los resultados entre dosis de 100 U y 200 U²⁰. En un estudio se compararon dosis de 100 U vs 300 U con resultados similares²¹. Un solo estudio mostró resultados similares entre toxina y placebo a las 12 semanas¹⁵.

En pacientes con retención urinaria antes de las inyecciones de TXB-A, el 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, y los resultados y efectos secundarios fueron similares²².

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^{12,18} a pesar de las mejorías estables en síntomas, Q_{max} y el RPM²³. Las tasas de retratamiento con TXB-A fueron tan altas como el 29%.

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 postoperatorio temprano (una semana a un mes)^{9,18}.

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 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.

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

Bibliografía

- Smith CP, Franks ME, McNeil BK, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*. 2003;169:1896-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686869>
- Chartier-Kastler E, Mehnert U, Denys P, et al. Botulinum neurotoxin A for male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2011;21:13-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099691>
- Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, et al. Botox-induced prostatic involution. *Prostate*. 1998;37:44-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721068>
- Chuang YC, Huang CC, Kang HY, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol*. 2006;175 3 Pt 1:1158-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469644>
- Chuang YC, Tu CH, Huang CC, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urology*. 2006;6:12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620393>
- Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection — an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor

- surgical candidates. *Urology*. 2005;65:670–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833506>
7. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol*. 2007;52:582–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386969>
 8. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: Results of a randomised, placebo-controlled study. *Urology*. 2003;62:259–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893330>
 9. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, et al. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology*. 2005;66:775–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230137>
 10. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, et al. 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*. 2006;98:1033–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956361>
 11. Park DS, Cho TW, Lee YK, et al. 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*. 2006;47:706–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066515>
 12. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, et al. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2009;73:90–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995889>
 13. Kuo HC, Liu HT. 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*. 2009;43:206–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308807>
 14. Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol*. 2010;44:151–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201752>
 15. Marberger M, Chartier-Klaster E, Egerdie B, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63:496–503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098762>
 16. Sacco E, Bientinesi R, Marangi F, et al. Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic OnabotulinumtoxinA: 3-month results of a prospective single-armed cohort study. *BJU Int*. 2012;110 Pt C:E837–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712582>
 17. Hadimi Madani A, Enshaei A, Heidarzadeh A, et al. Transurethral intraprostatic botulinum toxin-A injection: A novel treatment for BPH refractory to current medical therapy in poor surgical candidates. *World J Urol*. 2013;31:235–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411419>
 18. Silva J, Silva C, Saraiva L, et al. 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*. 2008;53:153–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825981>
 19. Silva J, Pinto R, Carvalho T, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients with benign prostatic enlargement: Duration of the effect of a single treatment. *BMC Urology*. 2009;9:9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682392>
 20. Arnouk R, Suzuki Bellucci CH, Benatuil Stull R, et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Randomized study comparing two doses. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:463574. Epub 2012 Sep 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997495>
 21. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, et al. 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*. 2011;186:965–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791356>
 22. Yokohama T, Yamamoto Y, Suzuki T, et al. Intraprostatic botulinum neurotoxin type A injection for benign prostatic hyperplasia: preliminary results with a newly purified neurotoxin. *Acta Med Okayama*. 2012;66:291–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918201>
 23. De Kort LM, Kok ET, Jonges TN, et al. Urodynamic effects of transrectal intraprostatic Onabotulinum toxinA injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2012;80:889–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22854138>