

Suplemento

1

Volumen 77
Año 2012

Revista Argentina de
UROLOGÍA

Órgano de la Sociedad Argentina de Urología

FUNDADA EN 1932

Director: Contreras, Pablo Nicolás

<i>Asesores del Director</i>	Chéliz, Germán Rovegno, Agustín
<i>Investigación en Urología</i>	Mazza, Osvaldo
<i>Urología Pediátrica</i>	Podestá, Miguel
<i>Comité de Editorial</i>	Favre, Gabriel Ferraris, Federico
<i>Comité de Redacción</i>	Albino, Germán Brzezinski, Mariano Dellavedova, Tristán Palazzo, Carlos Sanguinetti, Horacio Tobia González, Ignacio Pablo

CONSEJO EDITORIAL NACIONAL
NATIONAL EDITORIAL COMMITTEE

Ameri, Carlos; Cap. Fed.	Mazza, Osvaldo N.; Cap. Fed.
Bechara, Amado J.; Cap. Fed.	Mingote, Pablo; Cipoletti
Becher, Edgardo F.; Cap. Fed.	Minuzzi, Gustavo; Córdoba
Bernardo, Norberto; Cap. Fed.	Pautasso, Oscar; Córdoba
Bogado, Humberto E.; Ba. Blanca	Podestá, Miguel L.; Cap. Fed.
Borghi, Marcelo; Cap. Fed.	Rey Valzacchi, Gastón; Cap. Fed.
Casabé, Alberto R.; Cap. Fed.	Romano, S. Víctor; Cap. Fed.
Costa, Miguel; Cap. Fed.	Rovegno, Agustín; Cap. Fed.
Frattini, Gustavo; Mar del Plata	Rozanec, José J.; Cap. Fed.
Garrido, Gustavo; Cap. Fed.	Saézn, Carlos; Cap. Fed.
Giúdice, Carlos R. (h); Cap. Fed.	Villaronga, Alberto; Cap. Fed.
Gueglio, Guillermo; Cap. Fed.	Zeno, Lelio; Rosario
López Laur, José Daniel; Mendoza	

CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL INTERNATIONAL EDITORIAL COMMITTEE

Arap, Sami; Brasil	Landman, Jaime; EE.UU.
Artibani, Walter; Italia	Lobel, Bernard; Francia
Bianco, Fernando; EE.UU.	Morales, Álvaro; Canadá
Boccon-Gibod, Laurent; Francia	Palma, Paulo; Brasil
Carroll, Peter; EE.UU.	Patel, Vipul; EE.UU.
Castillo Cadiz, Octavio; Chile	Rhoden, Ernani Luis; Brasil
Dénes, Francisco Tibor; Brasil	Rodrigues Netto, Nelson (Jr.); Brasil
Escovar, Paul; Venezuela	Russo, Paul; EE.UU.
García Guido, Luis; Uruguay	Scardino, Peter T.; EE.UU.
Glina, Sidney; Brasil	Schulman, Claude; Bélgica
González, Ricardo; EE.UU.	Soloway, Mark; EE.UU.
Hernández Fernández, Carlos; España	Thompson, Ian; EE.UU.
Jaureguizar, Enrique; España	Valdivia-Uría, José G.; España
Jiménez Cruz, Fernando; España	Vallancien, Guy; Francia
Jordan, Gerald; EE.UU.	Villavicencio, Humberto; España
Kavoussi, Louis; EE.UU.	

DIRECTORES ANTERIORES FORMER DIRECTORS

Bernardino Maraini, Arturo Serantes (1932)	Héctor G. Berri (1969-1970)
Bernardino Maraini, Luis Pagliere (1933-1937)	Rolando Hereñú (1971-1974)
A. Martín López, Juan Salleras (1938)	Carlos Scorticati (1975)
Bernardo Maraini (1938-1939)	Carlos Giúdice (1976-1980)
Francisco E. Grimaldi (1940)	Eduardo Aza Archetti (1980-1981)
Enrique Castaño (1940)	Antonio Villamil (1982)
Isidoro Gálvez (1941)	Ivan Seoane (1983)
Alberto E. García (1941)	Roberto Barisio (1984-1986)
Jose L. Monserrat (1941)	Carlos Acosta Güemes (1987-1991)
Alejandro Astraldi (1942-1946)	Antonio Villamil (1992-1994)
Juan Irazu, Alonso Pujol, Evaristo B. Bottini (1947)	Ubaldo C. Iturralde (1995-1996)
Armando Trabuco (1950-1959)	Miguel A. Rivero (1997-1998)
Juan A. Goldaracena (1960-1962)	Elías Jorge Fayad (1999-2002)
Alberto J. Claret (1963-1964)	Carlos Ameri (2003-2008)
Juan A. Goldaracena (1965)	

SAU SOCIEDAD ARGENTINA DE UROLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA 2012-2013

<i>Presidente:</i>	Dr. Alberto Ricardo Casabé
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Ubaldo César Iturralde
<i>Secretario Científico:</i>	Dr. Roberto Esteban Hernández
<i>Prosecretario Científico:</i>	Dr. Emilio Miguel Longo
<i>Secretario Administrativo:</i>	Dr. José Vázquez
<i>Prosecretario Administrativo:</i>	Dr. Norberto Raúl Lafos
<i>Vocales Titulares:</i>	Dr. Alberto Andrés Deparci; Dr. Federico Ferraris; Dr. Raúl Néstor Galigniana; Dr. Adrián Momesso; Dr. Carlos Sebastián Palazzo; Dr. José Juan Rozanec
<i>Vocales Suplentes:</i>	Dr. Gerardo Martín Del Sordo; Dr. Sebastián Tobia González
<i>Órgano de Fiscalización:</i>	Dr. Miguel Angel Costa; Dr. Horacio Alfredo Levati; Dr. Miguel Luis Podestá

COMITÉS DE LA SAU

COMITÉ DE BIBLIOTECA

Dr. Claudio Ariel Koren

COMITÉ DE BIOÉTICA

Dr. César E. Aza Archetti

COMITÉ DE CONGRESOS Y JORNADAS

Dr. Miguel Ángel Costa

COMITÉ COLEGIO ARGENTINO DE URÓLOGOS

Dr. Carlos Andrés Santiago Giúdice

COMITÉ DE DEFENSA DE LOS INTERESES PROFESIONALES

Dr. Horacio Manuel Rey

COMITÉ DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Prof. Dr. Salomón Víctor Romano

COMITÉ DE ESPECIALIDADES UROLÓGICAS

Dr. Osvaldo Néstor Mazza

COMITÉ DE ÉTICA

Dr. Horacio A. Levati

COMITÉ DE INTERIOR

Dr. Carlos A. Acosta Güemes

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Dr. Alberto Ricardo Villaronga

COMITÉ DE PUBLICACIONES Y SESIONES CIENTÍFICAS

Dr. Pablo Nicolás Contreras

COMITÉ DE RELACIONES INTERNACIONALES

Dr. Alejandro Ramón Nolzco

COMITÉ DE RESIDENCIAS MÉDICAS EN UROLOGÍA

Dr. Alberto Andrés Deparci

Revista Argentina de Urología
Vol. 77, Suplemento 1, año 2012

Propietario Editor Responsable
Sociedad Argentina de Urología

Director
Pablo Nicolás Contreras

Domicilio legal
Pasaje De la Cárcova 3526, (1172)
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: 4963-8521/4336/4337
E-mail: sau@sau-net.org

Derecho de Propiedad Intelectual
N° 501.013/2006

Derecho de autor
Expediente 900999 del 29.12.2010

Edición online
www.revistasau.org
ISSN: 1853-418X

Coordinación General
María del Valle Salomón

Corrección
María Cristina Ghisolfo

Diagramación
chinno diseño | info@chinno.com.ar
www.chinno.com.ar

Edición: Enero-Marzo de 2012
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

**Revista Argentina de Urología
indexada en la Base de datos
de LILACS.**

MV Comunicación & Marketing®
Director: Máximo J. Oberländer
Tel./Fax: (54-11) 4719-6399
E-mail: info@mvcomunicacion.com

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno electrónico o mecánico, incluyendo: las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del Copyright. La Revista de Urología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina. La Revista de Urología es un publicación de la Sociedad Argentina de Urología. Pasaje De la Cárcova 3526 - (1172) Ciudad de Buenos Aires.

Editada por
MV Comunicación & Marketing®

Recomendaciones para el tratamiento de LUTS por HPB

EDITORES

Dr. Amado Jose BECHARA
Dr. Alberto Ricardo CASABÉ
Dr. Miguel Angel COSTA
Dr. Miguel Alfredo RIVERO

COLABORADORES

Dr. Carlos Alberto ACOSTA GÜEMES (Buenos Aires)	Dr. Ricardo Alberto JUANEDA (Córdoba)
Dr. Francisco Marcos AMERIO (Santiago del Estero)	Dr. Norberto Raúl LAFOS (Buenos Aires)
Dr. José Luis AMORONE (Buenos Aires)	Dr. Emilio Miguel LONGO (Buenos Aires)
Dr. Raúl César ANGELONI (Misiones)	Dr. José Daniel LOPEZ LAUR (Mendoza)
Dr. Edgardo Fabián BECHER (Buenos Aires)	Dr. Osvaldo Nestor MAZZA (Buenos Aires)
Dr. Rubén Guillermo BENGIO (Córdoba)	Dr. Pablo Alfredo MINGOTE (Neuquén)
Dr. Carlos Armando BILLORDO PERES (Corrientes)	Dr. Federico MINUZZI (Córdoba)
Dr. Marcelo Osvaldo BORGHI (Buenos Aires)	Dr. José Luis MONTAGNA (Buenos Aires)
Dr. Lucas BRITTEZ (Buenos Aires)	Dr. Alejandro Ramón NOLAZCO (Buenos Aires)
Dr. Adolfo Ricardo CASABÉ (Buenos Aires)	Dr. Carlos Sebastián PALAZZO (Tucumán)
Dr. Fernando Francisco CENICE (Tucumán)	Dr. Oscar Santiago PAUTASSO (Córdoba)
Dr. Victor Gabriel CHERNOBILSKY (Buenos Aires)	Dr. Alberto José PUSCINSKI (Buenos Aires)
Dr. Christian Héctor COBREROS (Buenos Aires)	Dr. Salomón Víctor ROMANO (Buenos Aires)
Dr. Eduardo Dante COSTABEL (La Pampa)	Dr. Agustín Roberto ROVEGNO (Buenos Aires)
Dr. Walter Osvaldo DE BONIS (Buenos Aires)	Dr. Oscar David SANGUINETTI (Santa Fe)
Dr. Gerardo Martín DEL SORDO (Buenos Aires)	Dr. Fernando Mauricio SANTOMIL (Buenos Aires)
Dr. Elías Jorge FAYAD (Buenos Aires)	Dr. Carlos Humberto SCORTICATI (Buenos Aires)
Dr. Federico FERRARIS (Buenos Aires)	Dr. Esteban Sergio STANELONI (Buenos Aires)
Dr. Miguel Angel GARCES (Buenos Aires)	Dr. Juan Carlos TEJERIZO (Buenos Aires)
Dr. Gustavo Luis GARRIDO (Buenos Aires)	Dr. Federico TIRAPAGUI (Buenos Aires)
Dr. Mariano Sebastián GONZÁLEZ (Buenos Aires)	Dr. Cesar Edgardo TRUCHET (Chaco)
Dr. Matías Ignacio GONZÁLEZ (Buenos Aires)	Dr. Lelio Alfredo ZENO (Santa Fe)
Dr. Roberto Esteban HERNANDEZ (Buenos Aires)	

Índice

Capítulo I | Introducción

Capítulo II | Tratamiento conductual

1. El tratamiento conductual de la espera vigilante
2. La selección del paciente
3. La educación y la supervisión periódica
4. Los consejos sobre el estilo de vida
5. Las consideraciones prácticas
6. Las conclusiones
7. Referencias bibliográficas

Capítulo III | Tratamiento farmacológico

1. Los α -bloqueantes

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

2. Los inhibidores de la 5- α -reductasa

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

3. Los antagonistas del receptor muscarínico

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

4. La fitoterapia | Los extractos de las plantas

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

5. La vasopresina y sus análogos | La desmopresina

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

6. Las terapias de combinación

1. Los α -bloqueantes más los inhibidores de la 5- α -reductasa
 - a. El mecanismo de acción
 - b. Los fármacos disponibles
 - c. La eficacia
 - d. La tolerancia y seguridad
 - e. Las consideraciones prácticas
 - f. Las conclusiones
 - g. Referencias bibliográficas

2. Los α -bloqueantes más los antagonistas de los receptores muscarínicos

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

7. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (c/s α -bloqueantes)

- a. El mecanismo de acción
- b. Los fármacos disponibles
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

Capítulo IV | Tratamiento quirúrgico

1. La resección transuretral de la próstata (RTUP) y la incisión transuretral de la próstata (TUIP)

- a. El mecanismo de acción
- b. El procedimiento quirúrgico
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

2. La resección transuretral bipolar de la próstata

- a. El mecanismo de acción
- b. El procedimiento quirúrgico
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

3. La adenomectomía prostática

- a. El mecanismo de acción
- b. El procedimiento quirúrgico
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

4. La terapia transuretral con microondas (TUMT)

- a. El mecanismo de acción
- b. Tecnología disponible
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

5. La ablación transuretral con aguja (TUNA)

- a. El mecanismo de acción
- b. Tecnología disponible
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

6. Los tratamientos de la próstata con láser

1. La enucleación prostática con Láser Holmium (HoLEP)
 - a. El mecanismo de acción
 - b. El procedimiento quirúrgico
 - c. La eficacia
 - d. La tolerancia y seguridad
 - e. Las consideraciones prácticas
 - f. Las conclusiones
 - g. Referencias bibliográficas

2. La vaporización de la próstata con láser verde

- a. El mecanismo de acción
- b. El procedimiento quirúrgico
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

7. Los stents prostáticos

- a. El mecanismo de acción
- b. El procedimiento quirúrgico
- c. La eficacia
- d. La tolerancia y seguridad
- e. Las consideraciones prácticas
- f. Las conclusiones
- g. Referencias bibliográficas

8. Los tratamientos con sustancias inyectables intraprostáticas

1. El etanol
 - a. El mecanismo de acción
 - b. El procedimiento quirúrgico
 - c. La eficacia
 - d. La tolerancia y seguridad
 - e. Las consideraciones prácticas
 - f. Las conclusiones
 - g. Referencias bibliográficas
2. La toxina botulínica
 - a. El mecanismo de acción
 - b. El procedimiento quirúrgico
 - c. La eficacia
 - d. La tolerancia y seguridad
 - e. Las consideraciones prácticas
 - f. Las conclusiones
 - g. Referencias bibliográficas

Capítulo V | Los controles postratamientos

Apéndice | Glosario

I. Introducción

El objetivo de estas recomendaciones es orientar al urólogo en la elección, de acuerdo con las evidencias científicas, del tratamiento más adecuado para la terapéutica de los síntomas del tracto urinario inferior secundario a la hiperplasia prostática benigna (LUTS/HPB).

Los síntomas del tracto urinario inferior en las mujeres y en los niños, así como aquellos producidos por causas diferentes a la hiperplasia benigna de próstata, fueron excluidos de estas recomendaciones. Sin embargo, se asignó un capítulo destinado a la poliuria nocturna, debido a su prevalencia y su asociación con LUTS/HPB.

Para cumplir el objetivo propuesto, fueron convocados un total de 54 urólogos de diferentes ciudades del país. Ellos fueron distribuidos en grupos (con un Coordinador) a los cuales se les asignó la elaboración de un capítulo determinado y recibieron las pautas específicas de confección para mantener la homogeneidad del texto.

Posteriormente, este panel de expertos se reunió en la Sede de la Sociedad Argentina de Urología, donde se efectuó la revisión, discusión y corrección de todos los capítulos para concluir con la elaboración del texto final.

En las directivas para la confección de los capítulos se remarcó la búsqueda bibliográfica de las principales evidencias científicas publicadas preferentemente en los últimos 5 a 10 años y con una revisión minuciosa de las Recomendaciones/Guías publicadas por otras sociedades científicas internacionales al 1 de diciembre de 2011.

Las conclusiones fueron sustentadas conforme a los Niveles de la Medicina basados en la Evidencia (NE) del Oxford Centre y que van desde el metaanálisis (NE: 1a, nivel de evidencia más alto) hasta la opinión del experto (NE: 5, nivel de evidencia más bajo)¹ y con un Grado de Recomendación (GR) que va desde el extremadamente recomendable (Grado A) hasta el insuficiente (Grado C).

1. 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. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed January 2011].

Comité Editorial

II. Tratamiento conductual

II.1. El tratamiento conductual de la espera vigilante

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una patología frecuente del hombre mayor, que compromete a la mayoría de los varones a partir de los sesenta años. Aunque los síntomas (LUTS) no siempre guardan una relación directa con la edad, un 10,6% de los hombres entre los 40-49 años presentan síntomas moderados a severos (IPSS 8-35), mientras que a mayor edad (70-79 años), la sintomatología moderada/severa (IPSS 8-35) se presenta en el 40,4%¹.

Tampoco existe una relación directa entre la existencia de HPB como patología y los síntomas, y se observa que la HPB afecta al 50% de los hombres mayores de 50 años y al 80% de los mayores de 80 años. La HPB es una enfermedad progresiva, con un crecimiento de los síntomas del 17% en los pacientes sin tratamiento y con controles a los cuatro años²⁻³.

En la actualidad, existen distintas modalidades terapéuticas para el paciente con LUTS causado por HPB como la conducta expectante, el tratamiento médico, el quirúrgico y otros tratamientos alternativos, muchos de ellos en desarrollo clínico.

Antes de indicar un tratamiento, debemos tener en cuenta tres factores: en qué grado el paciente se ve perturbado por los síntomas; qué tipo de tratamiento es de su preferencia y cuán seguro resulta la abstención para un tratamiento activo.

Muchos pacientes que no presentan síntomas importantes de LUTS, son adecuados para un manejo conductual o espera vigilante.

Este manejo conservador requiere incluir componentes de educación, contención, supervisión periódica y sugerencias sobre estilo de vida y cambios de hábito.

El tratamiento conductual es una estrategia de abordaje en la que el paciente es monitoreado pero no recibe una intervención activa sobre su patología⁴.

II.2. La selección del paciente

Las indicaciones para la observación vigilada no están bien definidas, pero corrientemente se considera prudente recomendar esta estrategia a los pacientes con síntomas leves o moderados-severos de LUTS que reúnen ciertas condiciones⁵.

Antes de formular cualquier indicación terapéutica pasiva o activa, los pacientes deben ser evaluados para detectar las posibles complicaciones que contraindiquen la observación bajo vigilancia.

Los hombres con sintomatología de LUTS leves o moderados-severos, sin complicaciones y cuya sintomatología no les ocasione perturbaciones o modificaciones en su calidad de vida, resultan candidatos adecuados para una vigilancia⁴.

En términos generales, se espera que el 85% de los hombres seguirán estables al cabo de un año, deteriorándose progresivamente hasta un 65% a los cinco años⁶⁻⁷.

En cuanto a los pacientes con síntomas moderados (IPSS 8-15 puntos) o severos (IPSS 16-35), no deberán seleccionarse cuando presenten una percepción molesta de sus síntomas o se vea afectada sustancialmente su calidad de vida⁶.

Asimismo, se deberán excluir los pacientes con síntomas moderados o severos que presenten un residuo postmiccional importante, ya que el mismo es predictor de un alto índice de fracasos de la observación vigilada. Sin embargo, no está establecido cuál es el volumen residual límite para indicar un tratamiento activo⁷.

Finalmente, la uroflujometría constituye un parámetro a tener en cuenta toda vez que resulte inferior a los límites normales de 15 ml por segundo⁸. No obstante, la estrategia conservadora no debe basarse solamente en estos tres factores en forma aislada para los pacientes con síntomas moderados o severos.

II.3. La educación y la supervisión periódica

Cuando se decide por esta estrategia conservadora de manejo del LUTS por HPB, debemos comenzar por esclarecer al paciente sobre todos los pormenores de su enfermedad y darle la seguridad de que los síntomas no están ocasionados por una patología neoplásica⁹.

La actitud pasiva, en cuanto a la ejecución de tratamientos, debe constituirse en una verdadera vigilancia, donde cualquier modificación sobre la sintomatología basal o aparición de perturbaciones en su calidad de vida pueden reconducir al paciente a una escala siguiente de tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, por lo cual se debe controlar al paciente en forma periódica, ya sea semestral o anual, según la evolución¹⁰.

En cada visita, el interrogatorio acerca de los síntomas (preferentemente evaluar IPSS), el examen físico y los análisis de laboratorio como el examen de orina y el dosaje de la creatinina plasmática deben ser ejecutados; y otros deben ser tenidos en consideración, como la flujometría y la determinación del residuo postmiccional mediante ecografía.

Habida cuenta que un volumen prostático superior a 31 gramos, los valores del flujo máximo inferiores a 12 ml/seg y el nivel de antígeno prostático específico superior a 1,6 ng/ml son predictores de evolución en cuanto a Retención Aguda de Orina (RAO) o a una indicación del tratamiento quirúrgico, cada paciente deberá ser advertido de estas posibilidades, teniendo en cuenta sus variables individuales¹¹.

II.4. Los consejos sobre el estilo de vida

Los pacientes deberán ser instruidos acerca de ciertos cambios de hábitos o precauciones que deben observar, a la hora de recibir tratamientos por otras patologías o la necesidad de corregir algunas modalidades habituales de su vida, que puedan optimizar los resultados de la espera vigilante y evitar que deban ser tratados activamente¹².

En general, se recomienda a los pacientes que se abstengan de ingerir bebidas alcohólicas o café después de cenar, a los efectos de reducir la nocturia; y asimismo evitar las comidas condimentadas, para atemperar sus efectos irritativos¹³.

Reducir la ingesta de líquidos a partir de las últimas horas de la tarde o antes de ausentarse por largo tiempo de su domicilio, para reducir la nocturia o la frecuencia diurna.

Evitar la ingesta única de grandes volúmenes de líquidos.

Usar técnicas de relajación y doble vaciado vesical para evitar el goteo y la impregnación de la ropa con orina.

Recomendar laborterapia u otras actividades de distracción en aquellos pacientes que presentan aumento de la frecuencia miccional y urgencia.

Reeducación vesical, tratando de aumentar los intervalos intermiccionales, con el objeto de aumentar su capacidad.

Adecuar el horario de ciertos medicamentos con efectos que se produzcan durante el día, y así evitar una perturbación en las horas de sueño, como indicar la administración de diuréticos en la primera hora del día y evitar su administración vespertina.

Instruirlo acerca de los efectos adversos de ciertos medicamentos sobre los síntomas, como los anticolinérgicos, simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, etc., cuya administración rutinaria puede ocasionar un empeoramiento de los síntomas.

Corregir la constipación, evitar la permanencia prolongada en cama y estimularlo a realizar actividad física en la medida de sus posibilidades. Evitar el sobrepeso y la obesidad.

Evitar el frío, el stress y el nerviosismo, ya que los mismos pueden aumentar la frecuencia miccional. No conducir durante más de dos o tres horas sin detenerse a orinar.

Instruir al paciente para la realización de ejercicios de Kegel, con el propósito de fortalecer su musculatura pelviana y evitar las fugas involuntarias de orina.

II.5. Las consideraciones prácticas

Antes de considerar cualquier modalidad terapéutica,

todo paciente con LUTS debe ser evaluado mediante su anamnesis y la categorización de los síntomas con IPSS, la evaluación clínica completa que incluya el examen digito rectal de la próstata, los análisis de rutina (dosaje de creatinina en sangre y el análisis completo de orina), el dosaje del antígeno prostático específico, la evaluación ultrasonográfica del árbol urinario con la determinación del residuo postmiccional y la uroflujometría¹⁴⁻¹⁵.

Todo paciente con LUTS leve o moderado-severo, sin complicaciones o alteraciones en su calidad de vida, es candidato a un tratamiento conductual expectante.

La observación bajo vigilancia constituye una estrategia activa del urólogo frente al paciente, que incluye cambios de estilos de vida y de hábitos, bajo un programa de seguimiento periódico.

Al plantear esta opción de tratamiento expectante, debe tenerse en consideración el deseo y aprobación del paciente.

El paciente debe estar perfectamente ilustrado con respecto de todos los distintos aspectos de su afección, que incluyan los evolutivos de su patología y debe erradicarse el temor a la existencia de una patología cancerosa.

El enfermo bajo terapia conductual expectante debe poseer una detallada información sobre las posibilidades de agravamiento o las complicaciones que puedan surgir durante el mismo, y tener en cuenta especialmente los factores de riesgo individuales¹⁶.

El paciente debe ser comprometido a concurrir en forma periódica para su control o en forma inmediata en el caso de su agravamiento clínico o la aparición de complicaciones (RAO, infecciones urinarias, hematuria, etc.)

II.6. Las conclusiones

- El tratamiento conductual expectante es una actitud segura en pacientes con LUTS leve (**NE 1. GR A**) o moderado-severo sin complicaciones (**NE 3. GR C**).

- Todos los pacientes deben ser evaluados inicialmente con examen digito rectal de la próstata combinado con el análisis del antígeno prostático específico (**NE 1b. GR B**). Algunos análisis permiten descartar complicaciones funcionales renales como el dosaje de la

creatinina plasmática. Es aconsejable su solicitud en la evaluación de LUTS (**NE 4. GR C**). El análisis de orina es inocuo y grafica diversas patologías urinarias. (**NE 4. GR C**).

- Existe una relación directa entre los valores de PSA y el volumen prostático. Todos los pacientes que ingresen a cualquier tipo de tratamiento deben poseer una ecografía de vejiga y próstata para determinar el volumen y residuo postmiccional (**GR C**). También es aconsejable completar la evaluación urológica con una ecografía renal.

- Se recomienda una uroflujometría a todo paciente que inicia cualquier modalidad terapéutica (**GR C**).

- A los varones con LUTS se les debe ofrecer asesoramiento sobre los hábitos de vida antes del tratamiento o junto con éste (**GR A**).

- El alcohol y las infusiones (café, té, mate, etc.) tienen efecto diurético e irritante. Su restricción mejora los síntomas (**GR C**).

- Aproximadamente el 17 por ciento de los pacientes presentará una progresión de su enfermedad a cuatro años. Es necesario el control anual del paciente (**GR B**).

II.7. Referencias bibliográficas

1. Boyle P, Robertsen C, Mazzetta C, y col. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int* 2003;92:409-14.
2. Black L, Naslund MJ, Gilbert TD Jr, y col. An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Manag Care* 2006;12(4 Suppl):S99-S110.
3. Crawford E, Wilson S, McConnell J, y col. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006;175:1422.
4. Madsen FA, Bruskewitz RC. Textbook of BPH. Pág. 233. Isis Medical Media. Oxford, 1996.
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, y col. The effect of finasteride on the risk of acute urinary

- retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
6. Watson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, y col. 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(2):75-9.
 7. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, y col. Evaluations of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptoms score followed up by watchful waiting. *Urol* 1999;53(2):314-6.
 8. Abrams PH. Prostatism and prostatectomy: the value of urine flow rate measurement in the preoperative assessment for operation. *J Urol* 1977;117:70-71.
 9. Brown GT, van der Meulen J, Mundy AR, y col. Defining the components of self-management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004;46(2):254-63.
 10. Madsen FA, Bruskewitz RC, Textbook of BPH. Pág. 235. Isis Medical Media. Oxford, 1996.
 11. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, y col. 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.
 12. Brown CT, Yap T, Cromwell DA, y col. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. *BMJ* 2007 6;334(7583):25.
 13. Abrams P, Chapple C, Khoury S, y col. Evaluation and Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Older Men. *J Urol* 2009;181:1779.
 14. Chatclain CH, Denis L, Foo JKT, y col. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of LUTS in older men. In Benign Prostatic Hyperplasia Editors: Health Publication 2001:519-531.
 15. De La Rosette J, Perachino M, Thomas D, y col. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In *EAU guidelines* 2001:1-63.
 16. Mary K, Roehrborn A, Avins A, y col. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185:1793-1803.
 17. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, y col. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.

III. Tratamiento farmacológico

III.1. LOS α -BLOQUEANTES

III.1.a El mecanismo de acción

Los receptores adrenérgicos α_1 han sido divididos en 3 subtipos: α_{1ac} , α_{1b} , y α_{1d} , de acuerdo a la aplicación de métodos biológicos moleculares^{1,2}.

En términos de Síntomas del Tracto Urinario Inferior (STUI - LUTS) atribuibles a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), la expresión de los receptores α_{1ac} es importante en próstata, médula espinal, uretra y vejiga, con especial predominio en el estroma prostático (70-100%)³. El bloqueo de estos receptores resulta en la relajación del músculo liso prostático, lo que modifica el componente dinámico de la HPB, aunque el alivio de la obstrucción y la mejora de los síntomas tienen una correlación relativa cuando se bloquean estos receptores y disminuye la resistencia del tracto de salida vesical⁴. Estos receptores tienen también un efecto sobre el arco reflejo medular (en particular en cuello vesical, uretra prostática y médula espinal) que modificaría la expresión de los LUTS.

Los receptores localizados en el músculo detrusor de la vejiga son predominantemente los α_{1d} , y se ha confirmado su sobreexpresión y función en la hipertrofia de este músculo, proveyendo una explicación para los síntomas irritativos asociados a los LUTS. Además, jugarían un rol en la modulación simpática de la actividad parasimpática, lo que mejoraría la inestabilidad del detrusor con el bloqueo de los mismos^{4,5}.

Estas localizaciones extraprostáticas de los α receptores contribuirían a explicar los efectos beneficiosos de los α -bloqueantes en el tratamiento de los LUTS, en especial los irritativos^{4,6}.

Los receptores α_{1b} se encuentran en el corazón, pulmones, riñones, bazo y músculo liso de los vasos sanguíneos, como así también en la glándula prostática, aunque en menor medida que los α_{1ac} ^{1,7}.

La localización de los subtipos de α_1 receptores y su acción han sido el objetivo de los tratamientos de la hiperplasia prostática benigna. Al bloquear estos receptores, en especial los α_{1ac} , se ha logrado reducir el tono del músculo liso prostático y mejorar la dinámica de la micción^{2-4,6}.

La afinidad de los α -bloqueantes por los distintos subtipos específicos de receptores α_1 explicará la acción de la droga en los sitios urinarios y extraurinarios, y, por lo tanto, su eficacia en la mejoría de los LUTS y la mayor o menor incidencia de efectos colaterales^{5,7}.

III.1.b Los fármacos disponibles

Considerando su afinidad por los subtipos de receptores, podemos considerar dos grupos de fármacos con efecto bloqueante $\alpha^{3,5}$.

Los antagonistas selectivos de receptores α_1 incluyen al prazosin, la terazosina, la doxazosina y la alfuzosina. Los tres últimos son empleados habitualmente en la práctica urológica y actúan tanto sobre receptores α_{1ac} como α_{1b} . A las dosis equivalentes, exhiben niveles comparables de eficacia. Los efectos cardiovasculares son más evidentes, por lo que algunos de estos han sido empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los antagonistas selectivos de subtipos de receptores α_1 son la tamsulosina y la silodosina (esta última no disponible aún en nuestro país) y que presentan mayor afinidad por los receptores α_{1ac} , y por lo tanto, sus efectos vasodilatadores son limitados^{8,9}.

La **Tabla 1** resume las principales características farmacocinéticas de los α -bloqueantes disponibles en nuestro país.

Tabla 1

Druga	T _{máx}	T1/2	Dosis diaria recomendada
Alfuzosina	9 hs	11 hs	10 mg/día
Doxazosina	8-12 hs	20 hs	4 mg/día
Terazosina	1-2 hs	8-14 hs	5-10 mg/día
Tamsulosina	6 hs	10-13 hs	0,4 mg/día
Tamsulosina OCAS	4- 6 hs	14-15 hs	0,4 mg/día

T_{máx}: tiempo de la concentración plasmática máxima. T1/2: vida media de la eliminación.

III.1.c La eficacia

En general, los distintos trabajos publicados demuestran que todos los α -bloqueantes presentan una eficacia similar en las dosis terapéuticas administradas¹⁰. Se caracterizan por una rápida mejoría de los LUTS, que son evidenciables en horas o días de comenzado el tratamiento. Hay estudios controlados que muestran una mejora de hasta el 35-40% en la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) y un incremento en la tasa máxima de flujo urinario ($Q_{máx}$) en un 20-25%^{10,11}. Estos resultados han sido observados tanto en pacientes con síntomas leves como en moderados y severos, sin encontrar diferencias significativas entre las distintas drogas empleadas¹². La eficacia de los α -bloqueantes no fue dependiente del tamaño de la glándula prostática¹³ ni de los grupos etarios evaluados¹². En los distintos estudios no se objetivó una disminución del tamaño de la próstata ni alteraciones significativas en los valores del Antígeno Prostático Específico (APE - PSA) y, si bien mantienen la eficacia a lo largo del tiempo, no previenen la retención aguda de orina, y la tasa de indicaciones de tratamiento quirúrgico no se modificaron en relación con la administración de placebo, aunque sí se observó una postergación de las mismas¹⁴.

El primer trabajo que se llevó a cabo para demostrar la eficiencia de los α -bloqueantes fue realizado por el Grupo de Estudios de la Hiperplasia Prostática de los Veterans Affairs en 1996, donde se compararon placebo, terazosina, finasteride, y la combinación de ambos. Allí se puso en evidencia la mejoría en el score de síntomas y en el flujo máximo de los pacientes tratados con terazosina, en tanto que el finasteride no demostró ser superior al placebo en un período corto de seguimiento¹⁵. Resultados similares se observaron en el estudio PREDICT usando doxazosina¹⁶. En ninguno de estos estudios se advirtieron ventajas de la

combinación de α -bloqueantes con finasteride, pero el período de observación fue menor al año.

Es interesante destacar que la combinación de inhibidores de 5- α -reductasa y α -bloqueantes han mostrado resultados favorables superiores a los observados empleando estas drogas por separado, y en especial en la prevención de la retención urinaria y en la progresión de la enfermedad en estudios a largo plazo (MTOPS: doxazosina y finasteride, y CombAT: tamsulosina y dutasteride)¹⁷⁻¹⁹.

En el estudio SMART (Manejo de los Síntomas Luego de la Reducción de la Terapia) se evaluaron pacientes con terapia combinada de tamsulosina y dutasteride tratados por 24 semanas, y se observó que al discontinuar la terapia de tamsulosina, los pacientes con síntomas leves a moderados (menos de 20 de score sintomático) no experimentaron mayores molestias, pero el 42% de los pacientes con síntomas severos requirieron reinstalar la tamsulosina por empeoramiento de los LUTS²⁰.

III.1.d La tolerancia y seguridad

Los efectos adversos más comúnmente observados con el empleo de los α -bloqueantes son astenia, mareos e hipotensión ortostática. Estos efectos cardiovasculares son más pronunciados con la doxazosina y menos marcados con la alfuzosina y la tamsulosina^{5,10,11}. Por este motivo, los pacientes con comorbilidades cardiovasculares o medicación antihipertensiva e incluso aquellos que empleen inhibidores de la fosfodiesterasa para el tratamiento de la disfunción eréctil deberán ser prevenidos por la posibilidad de desarrollar accidentes por hipotensión brusca o síncope. La mayoría de estos efectos adversos se observaron dentro de los 3 primeros meses de tratamiento y fue mayor en pacientes de la 4° y 5° década que en los mayores²¹.

También se ha señalado un efecto adverso ocular, denominado iris flácido intraoperatorio (IFIS) en el contexto de cirugía de cataratas. Esto causa prolapso del iris hacia el sitio de la incisión, lo que puede provocar rotura capsular posterior con pérdida del cuerpo vítreo²². Aunque el IFIS se ha observado con todos los α -bloqueantes, la mayor parte de los reportes se han relacionado con la tamsulosina, aunque no está clara la causa. También se han reportado casos de desprendimiento de retina, pérdida de la lente y endoftalmitis. Por tal motivo, no se aconseja el inicio de un tratamiento antes de una cirugía de cataratas o en el curso del postoperatorio de la misma²³. No hay evidencia de que sea necesario interrumpir un tratamiento en

curso. Sin embargo, si bien la ocurrencia de IFIS complica y hace técnicamente más compleja la cirugía de cataratas, no existen informes de un mayor riesgo en la salud de estos pacientes.

Con relación a la actividad sexual, no se ha observado que los α -bloqueantes impacten negativamente en la libido, y tendrían un efecto beneficioso sobre la erección²⁴. Lo que sí se ha reportado son alteraciones en la eyaculación, que se pensaba debidas a una eyaculación retrógrada, pero datos más recientes sugieren que se trataría de una aneyaculación, observada mayormente con la tamsulosina⁵. Este efecto se ha reportado tanto con la tamsulosina como con la silodosina, lo que sugiere que sería mediado por los receptores α_{1ac} , aunque no está completamente corroborado este mecanismo²⁵.

III.1.e Las consideraciones prácticas

Los α -bloqueantes representan el tratamiento farmacológico de primera línea para el tratamiento de los LUTS atribuibles a HPB²⁶⁻²⁷. Todos los α -bloqueantes están disponibles en formulaciones adecuadas para su administración una vez por día y no tienen diferencias significativas en cuanto a eficacia y efectos adversos. Para iniciar el tratamiento con terazosina y doxazosina, y con el objeto de disminuir los efectos adversos, se recomienda titular las dosis. Esto no es necesario para el inicio de tratamiento con alfuzosina y tamsulosina. Debido a su rápido inicio de acción, en pacientes con síntomas leves a moderados, puede plantearse el uso intermitente de los α -bloqueantes de acuerdo a la intensidad fluctuante de los síntomas.

Para los tratamientos por períodos menores a un año, la terapia combinada con inhibidores de la 5AR no es superior a la de α -bloqueantes solos. El estudio CombAT demostró mayor mejoría sintomática a partir de los 9 meses con respecto a ambas monoterapias, ofreciendo mayores ventajas en tratamientos de más de un año y con próstatas de más de 30 cc, donde a la mejora de síntomas se le agrega prevención de la progresión de la enfermedad.

III.1.f Las conclusiones

Los α -bloqueantes deben ofrecerse como tratamiento de primera línea a pacientes con síntomas moderados a severos.

NE 1a. GR A.

III.1.g Referencias bibliográficas

1. Roehrborn, Claus G. Efficacy of α adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary symptoms. *Rev Urol* 2009;11:S1-S8.
2. Chen Q, Takahashi S, Zhong S, Hosoda, y col. Function of the lower urinary tract in mice lacking $\alpha 1d$ -adrenoceptor. *J Urol* 2005;174:370-374.
3. Laborde Eric E, Mc Vary Kevin T. Medical management of lower urinary tract symptoms. *Rev Urol* 2009;11:S19-S25.
4. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, y col. Do $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30.
5. Lepor Herbert. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2011;13:20-33.
6. Malloy B, Price D, Price R, y col: Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937-942.
7. Michel MC, Vrydag W. $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - and β -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006;147:S88-S119.
8. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, y col. Tamsulosine, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosine Study Group. *Eur Urol* 1996;29:155-67.
9. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-24.
10. Djavan B, Chapple C, Milani S, y col. State of the art on the efficacy and tolerance of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:1081-8.
11. 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.

12. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, y col. Comparison of tamsulosine efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998;1:332-5.
13. Roehrborn CG. Three months' treatment with the α 1-blocker alfuzosina does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:121-5.
14. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, y col. The long-term effect of doxazosine, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
15. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, y col. The efficacy of terazosine, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-539.
16. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, y col; for the 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;61:119-126.
17. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, y col; for the 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;349:2387-2398.
18. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, y col. for the 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;57:123-131.
19. Barkin J. Review of dutasteride/tamsulosin fixed-dose combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence* 2011;5:483-490.
20. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, y col. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003;44:461.
21. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, y col. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005;4:19-28.
22. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosine. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-73.
23. Abdel-Aziz S, Mamalis N. Intraoperative floppy iris syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:37-40.
24. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Fármacos* 2006;66:287-301.
25. Lepor H, Hill LA. Silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia: pharmacology and cardiovascular tolerability. *Pharmacotherapy* 2010;30:1303-1312.
26. Oelke M (Presidente), Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. Directrices sobre el tratamiento de los STUI no neurogénicos en el varón. *European Association of Urology* 2011.
27. Mc Vary KT, Roehrborn AL, Alvins MJ, y col. Update on AUA Guideline on management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2011;185:1793-1803.

III.2. LOS INHIBIDORES DE LA 5- α -REDUCTASA

III.2.a El mecanismo de acción

El efecto androgénico sobre la próstata es ejercido a través de la testosterona (T) y uno de sus metabolitos, la dihidrotestosterona (DHT). Ambos se unen a un receptor androgénico, y es la DHT quien lo hace con mayor afinidad por lo que se la considera el esteroide androgénico más potente². Una vez que los complejos T/DHT-receptor androgénico alcanzan el núcleo de la célula prostática, mediante procesos de transcripción y traslación promueven el crecimiento celular. La hiperplasia prostática benigna (HPB) resulta de un desbalance entre crecimiento y apoptosis o muerte celular a favor de crecimiento, con aumento de la masa celular y consecuentemente del volumen prostático¹.

La enzima 5- α -reductasa facilita la conversión de T a DHT en las células del estroma prostático existiendo 2 isoenzimas: *tipo 1* con menor expresión y actividad en la próstata pero predominantemente activa en tejidos extraprostáticos como hígado y piel, y *tipo 2* con expresión y actividad predominante en la próstata².

Los inhibidores de la 5- α -reductasa (5ARI) reducen la concentración de DHT en la próstata lo que conduce a una reducción del estímulo androgénico para el crecimiento, con incremento de la apoptosis y atrofia lo que desemboca en una contracción del órgano entre un 15 y 25% en 6 meses. La atrofia es más pronunciada en el componente epitelial de la glándula, fuente de producción del antígeno prostático específico (PSA), asociándose entonces una disminución de 50% en los niveles séricos de PSA¹.

III.2.b Los fármacos disponibles

Para el uso clínico hay disponibles dos 5ARI: el finasteride que inhibe exclusivamente la isoenzima tipo 2 y el dutasteride que inhibe ambas (inhibición dual). El rol clínico de la inhibición dual no está aclarado, pero la diferente actividad entre ambos conduce a una reducción de los niveles séricos de DHT de 70% con finasteride y 95% con dutasteride. Como en los tejidos prostáticos, la isoenzima de 5- α -reductasa tipo 2 es marcadamente más común que la tipo 1, la reducción de los niveles de DHT en ellos es de 80% con finasteride y 94% con dutasteride³.

La vida media en suero de finasteride es de 6 a 8 horas mientras que para dutasteride es de 3 a 5 semanas³. Esta diferencia farmacocinética puede tener implicancias en adaptabilidad al tratamiento como en la persistencia de efectos adversos³. La dosis recomendada para dutasteride es 0,5 mg/día y para finasteride 5 mg/día.

III.2.c La eficacia

Los efectos clínicos de la administración de 5ARI cuando se los compara con placebo se hacen evidentes al cabo de 6 a 12 meses de tratamiento. Después de 2 a 4 años de recibirlos, los hombres con LUTS por agrandamiento prostático experimentan una reducción sintomática del 15 al 30% medida por IPSS acompañada de una mejoría en los parámetros de calidad de vida, una reducción del volumen prostático del 18 al 28% y un aumento del flujo máximo en la uroflujometría libre de 1,5 a 2 ml/seg².

La administración de finasteride reduce los síntomas por HPB si el volumen prostático al iniciar el tratamiento es ≥ 40 gramos⁴, en cambio con dutasteride el efecto puede aparecer con volúmenes prostáticos ≥ 30 gramos⁵. Sin embargo, según comparaciones indirectas entre estudios individuales, finasteride y dutasteride son igualmente efectivos en el tratamiento de LUTS por HPB².

Comparando finasteride con α -bloqueantes, el primero reduce los síntomas en forma más lenta y menos efectiva. Con dutasteride, la reducción de síntomas es igual o mejor que con el α -bloqueante tamsulosina, según puso en evidencia un ensayo clínico denominado CombAT en el que se comparan dutasteride, tamsulosina y la administración combinada de ambos fármacos⁶.

El alivio sintomático causado por los 5ARI es más rápido y más pronunciado cuanto mayor es el volumen prostático (o el valor del PSA) al inicio del tratamiento².

Los 5ARI reducen el riesgo a largo plazo de retención aguda de orina y necesidad de un tratamiento quirúrgico del adenoma por un progreso de la enfermedad. El mecanismo preciso por el que logran este efecto no se ha determinado, aunque se presume secundario a la reducción en la resistencia al vaciamiento vesical².

Los ensayos clínicos abiertos en hombres tratados con finasteride, como mínimo durante 3 meses, demostraron una mejoría en los parámetros del vaciamiento vesical luego de su reevaluación con un estudio urodinámico computarizado².

III.2.d La tolerancia y seguridad

Los efectos adversos más relevantes de los 5ARI están relacionados con la función sexual e incluyen disminución o pérdida de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación, como eyaculación retrógrada o disminución del volumen del semen. Para finasteride se reportó 5,9% más hombres con disfunción eréctil en comparación con el grupo placebo, 5,5% más en disminución o pérdida de libido y 13% más en disminución del volumen eyaculatorio siempre comparado con el grupo placebo⁷. Con dutasteride, la disfunción eréctil se halló en 3,3% más hombres en comparación con el grupo placebo, disminución o pérdida de libido en 2,3% más y disminución del volumen eyaculatorio en 1,2% más que el grupo placebo. La ginecomastia se desarrolla en aproximadamente 1% más de los pacientes con dutasteride⁸.

Estudios clínicos diseñados para investigar prevención de cáncer de próstata con 5ARI^{7,8} mostraron que su administración dio lugar a una reducción relativa del diagnóstico de cáncer de próstata de 23 a 25% a expensas de una menor incidencia de cáncer prostático de bajo grado, este resultado se asoció a un incremento absoluto en la incidencia de cánceres de próstata de alto grado (0,7% con finasteride y 0,5% con dutasteride)⁹.

III.2.e Las consideraciones prácticas

El tratamiento con 5ARI solo debe considerarse en los hombres con síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) y agrandamiento prostático mayor a 30 gramos o niveles de PSA mayores a 1,4 ng/ml¹⁰. Debido a su lento inicio de acción son adecuados particularmente para el tratamiento a largo plazo² y en aquellos hombres con alto riesgo de progresión de la HPB⁸.

Su efecto sobre la concentración sérica del PSA debe ser considerado para la detección del cáncer de próstata². El finasteride puede reducir la pérdida de sangre durante la resección transuretral de próstata probablemente debido a sus efectos sobre la vascularización prostática¹¹.

III.2.f Las conclusiones

Los 5ARI pueden ser ofrecidos a los hombres que tienen LUTS moderados a severos y agrandamiento prostático. Estos fármacos son capaces de prevenir la progresión de la enfermedad con respecto a la retención aguda de orina y la necesidad de un tratamiento quirúrgico. **NE 1b. GR A.**

III.2.g Referencias bibliográficas

1. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Revised 2010. Panel Members: Kevin T. McVary (Chair); Claus G. Roehrborn (Co-Chair); Andrew L. Avnis; Michael J. Barry; Reginald C. Bruskewitz y col. www.auanet.org/. *Clinical Practice Guidelines*. Chapter 3. Pag 29-33.

2. Guidelines on the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. M. Oelke (Chairman); A. Bachmann; A. Descazeaud. M. Emberton y col. *European Association of Urology* 2011. www.uroweb.org/ Online Guidelines. Chapter 3.2. Pag 12-15.
3. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Revised 2010. Panel Members: Kevin T. McVary (Chair); Claus G. Roehrborn (Co-Chair); Andrew L. Avnis; Michael J. Barry; Reginald C. Bruskewitz y col. www.auanet.org/. *Clinical Practice Guidelines*. Chapter 1. Pag 13-15.
4. 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(1):17-25.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, y col. 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(25):2387-98.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, y col. 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(1):123-31.
7. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, y col. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
8. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, y col. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
9. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice, y col. The risks and benefits of 5 α -reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *N Engl J Med* 2011;365:97-9.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. May 2010 Lower urinary tract symptoms. *The management of lower urinary tract symptoms in men*. www.nice.org.uk/guidance/CG97/FullGuidance
11. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, y col. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002;168(5):2024-6.

III.3. LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

III.3.a El mecanismo de acción

La acetilcolina es el principal neurotransmisor involucrado en la contractilidad del detrusor, ejerciendo su efecto a través de su interacción con los receptores muscarínicos (M2 y M3) en las células musculares lisas del detrusor.

Se reconocen hasta 5 subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5) de los cuales los subtipos M2 y M3 son los predominantes en la vejiga humana, ambos acoplados a una proteína G de membrana pero con diferentes vías de transducción; sin embargo, en ambos casos su activación determina una elevación de las concentraciones intracelulares de Ca² desde el retículo sarcoplasmático determinando la activación sarcomérica que conduce a una contracción del mioblasto¹.

Los receptores M3 son los más relacionados con la contractilidad vesical, si bien están presentes en una relación 1:4 con los M2. Estos últimos, si bien no cumplen un rol tan importante en la contracción vesical como los M3, su función podría hacerse más relevante en algunas patologías vesicales como por ejemplo la vejiga neurogénica².

Los receptores muscarínicos también están presentes en otras estructuras vesicales tales como el urotelio, la lámina propia y fibras nerviosas (terminales presinápticos), pero su función y mecanismo de acción en estas ubicaciones aún no es claro.

Los antimuscarínicos actúan a través del bloqueo competitivo y acople del receptor muscarínicos presente en los mioblastos del músculo liso de la vejiga durante la fase de llenado, disminuyendo la frecuencia y la potencia de la contracción vesical. Estudios en animales han demostrado que varios compuestos antimuscarínicos (como la oxibutinina, la darifenacina y la tolterodina) actúan también a través de una reducción de la actividad de las fibras aferentes C y Aδ. Estos hallazgos son consistentes con los reportes de que los antimuscarínicos en dosis terapéuticas incrementan la capacidad vesical durante la fase de llenado³.

III.3.b Los fármacos disponibles

Actualmente están disponibles para su uso en humanos los siguientes fármacos:

Clorhidrato de oxibutinina (oxibutinina), bromhidrato de darifenacina (darifenacina), tartrato de tolterodina (tolterodina), succinato de solifenacina (solifenacina), cloruro de trospio, fumarato de fesoteridina (fesoteridina) y clorhidrato de propiverina (propiverina) (estos dos últimos no se comercializan en Argentina a la fecha).

Las principales características de estos compuestos están detalladas en la **Tabla 1** al pie de este subcapítulo.

III.3.c La eficacia

Son pocos los trabajos que se encuentran con un diseño aceptable para ingresar en este estudio. Sin embargo, en la **Tabla 2** se puede ver un resumen de los estudios más significativos realizados en pacientes con LUTS y síntomas relacionados con vejiga hiperactiva. La mayoría alcanza un nivel de evidencia 1b demostrando disminución estadísticamente significativa de la nocturia, el IPSS y la incontinencia de orina de urgencia⁴⁻⁸.

Sin embargo, es importante remarcar la necesidad de verificar el residuo postmiccional en estos pacientes en donde el uso de un anticolinérgico puede conducir a una retención aguda de orina o llevar al paciente al autocateterismo limpio intermitente (Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C.)

III.3.d La tolerancia y seguridad

Las drogas antimuscarínicas son seguras con un porcentaje de abandono por eventos adversos del 4 al 6%, que es similar al observado con placebo en el mismo grupo de estudio. Los eventos adversos más frecuentes son sequedad bucal (16%), mareos (5%), constipación (4%), nasofaringitis (3%) y dificultad miccional (2%). Estos eventos adversos disminuyen su frecuencia e intensidad si se utilizan formas de liberación prolongada que evitan los picos séricos asociados a la dosificación múltiple diaria.

En el caso de pacientes de la tercera edad, es recomendable el uso de cloruro de trospio que limita algunos eventos adversos (como trastornos cognitivos, alucinaciones, pérdida de la memoria) por su menor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica⁹.

En pacientes con trastornos cardiovasculares, los antimuscarínicos del tipo de la darifenacina o la solifenacina, cuya composición química permite una mayor selectividad por los M3 a nivel vesical, son opciones más viables para evitar trastornos como la prolongación del Q-T, arritmias, etc.

III.3.e Las consideraciones prácticas

Si bien la mayoría de los estudios de asociación de un α -bloqueante con un anticolinérgico fueron hechos con tolterodina y fesoteridina, es válido pensar que los restantes anticolinérgicos presentarán respuesta similar¹⁰. Por ende, se sugiere tener en cuenta el factor vesical ante la coadyuvancia de drogas anticolinérgicas con otro tipo de drogas que se utilicen para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna hasta que existan estudios con cohortes más importantes y resultados con mayor nivel de evidencia.

III.3.f Las conclusiones

Los anticolinérgicos tienen una recomendación grado B en pacientes con LUTS moderados o severos con síntomas predominantes en la fase de llenado, y una recomendación grado C en aquellas con LUTS con síntomas predominantes en la fase de vaciado.

NE 1b. GR B.

III.3.g Referencias bibliográficas

1. Olke M, Bachman A, Descazeaud A, y col. Guidelines on conservative treatment in non-neuro-

genic male LUTS. *European Association of Urology* 2010;15-19.

2. Braverman A, Doumanian L, Ruggieri M. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(2):875-80.
3. Tyagi S, Thomas CA, Hayashi Y. The Overactive bladder: Epidemiology and Morbidity. *Urol Clin N Am* 2006;33:433-438.
4. Dmochowski R, Abrahams P, Marschall-Kehrel D. Efficacy and tolerability of tolterodina extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;51(4):1054-64.
5. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, y col. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):999-1004.
6. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, y col. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010;75(5):1149-55.
7. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, y col. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006;97(5):1003-6.
8. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES y col. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28.
9. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, y col. 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(9):1133-9
10. Höfner K, Burkart M, Jacob G, y col. 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(6):627-33.

Tabla 1. Drogas anticolinérgicas: características principales.

DROGA	Composición química	Presentaciones	Farmacodinamia	Farmacocinética	Metabolismo
Oxibutinina	Amina terciaria	Comprimidos de 5, 10 y 15 mg Comprimidos de liberación lenta de 5, 10 y 15 mg Jarabe (100 mg en 100 ml de solución)	Bloquea en forma competitivamente receptores muscarínicos M3 y M1, con mayor afinidad a glándulas salivales que en vejiga	Alcanza picos plasmáticos a las 4-6 horas de administrado. Las fórmulas de liberación lenta evitan esos picos que se relacionan con los eventos adversos	Absorción gastrointestinal con metabolización hepática (CP450) en un metabolito activo, relacionado con la mayoría de los eventos adversos
Tolterodina	Amina terciaria	Comprimidos de 2 mg de liberación inmediata Comprimidos de 4 mg de liberación prolongada	Bloquea competitivamente los cinco receptores M, sin selectividad específica por alguno de ellos	El pico de concentración sérica lo realizan a la 1-2 horas después de la administración oral	Metabolizado casi totalmente en un primer paso hepático (CP450) y convertido en un metabolito activo con iguales propiedades a la tolterodina, se excreta en su mayoría en 24 horas por vía urinaria en un 77% y 17% en las heces.
Darifenacina	Amina terciaria	Comprimidos de 7,5 y 15 mg	Altamente selectivo por los M3 (por lo cual su baja afinidad por los M2 le confiere menos eventos adversos cardiovasculares por la estimulación del nervio vago)	Pico plasmático a las 7 horas, se une a proteína plasmática en un 98% con una vida media de 12 horas	Metabolización hepática por la CP450 (por lo cual se requiere regular la dosis en insuficientes hepáticos o en pacientes que ingieren inhibidores de la CP450)
Solifenacina	Amina terciaria	Comprimidos de 5 mg y 10 mg	Al igual que la darifenacina tiene alta selectividad por los M3, predominantemente vesicales	Pico plasmático a las 6 horas, con una vida media de 45 horas y una concentración sérica estable alcanzada luego de 10 días de tratamiento	Se absorbe un 95%, con gran biodisponibilidad y se metaboliza casi exclusivamente a nivel hepático (CP450)
Cloruro de Trosipio	Amina cuaternaria	Comprimidos de 15 y 30 mg	Bloqueo competitivo de receptores M1 y M3 con baja actividad sobre M2	Pico plasmático a los 4-5 horas de ingesta, su baja biodisponibilidad es consecuencia de su baja absorción (9,6% contra 15% de la darifenacina y 95% de la solifenacina)	Se absorbe solo un 10% de la dosis por vía gastrointestinal metabolizándose por una esterasa hepática con excreción casi exclusiva renal en su forma activa

Tabla 2. Estudios con antimuscarínicos realizados en una población de edad avanzada con obstrucción infravesical y síntomas de vejiga hiperactiva.

ESTUDIOS	DURACIÓN (SEMANAS)	TRATAMIENTO	n	Frecuencia de vaciado (%)	Nocturia (%)	I.O.U. (%)	IPSS (%)	Nivel de evidencia
Kaplan y col.	25	Tolterodina en 4 mg/día luego de fracaso con α -bloqueantes	43	-35,7	-29,3	-	-35,3	2b
Roherbon y col.	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Tolterodina 4 mg/día	77	-12	-	-71	-	
Kaplan y col.	12	Placebo	374	-7,9	-17,6	-	-	1b
		Tolterodina 4 mg/día	371	-10,8	-18,8	-	-	
Kaplan y col.	12	Placebo	215	-13,5	-23,9	-13	-44,9	1b
		Tolterodina 4 mg/día	210	-16,5	-20,1	-85	-54	
Dmochowski y col.	12	Placebo	374	-5,6	-17,6	-	-	1b
		Tolterodina 4 mg/día	371	-8,7	-18,8	-	-	
Hofner y col.	12	Tolterodina 4 mg/día	741	-20	-42,9	-100	-37,9	2b
Herschorn y col.	12	Placebo	124	-10,2	-	-59,3	-	1b
		Fesoteridina 4 mg/día	111	-13,2	-	-84,5	-	
		Fesoteridina 8 mg/día	109	-15,6	-	-100	-	

IPSS: Score Internacional de Síntomas prostáticos; n: población; I.O.U.: Incontinencia urinaria de urgencia.
Modificado de M. Olke, A. Bachman, A. Descazeaud y col.¹

III.4. LA FITOTERAPIA – LOS EXTRACTOS DE LAS PLANTAS

La fitoterapia comprende el uso de varios extractos de diferentes plantas, en el marco del tratamiento médico de LUTS/HPB.

Históricamente han sido consideradas como medicinas complementarias y de alternativa para el tratamiento de la HPB.

A pesar de su amplio uso, la seguridad y eficacia a largo plazo no es clara.

Se han descrito cerca de 30 componentes fitoterápicos en el tratamiento de los LUTS/HPB.

III.4.a El mecanismo de acción

Existe controversia sobre los componentes activos de estos extractos vegetales. Madersbacher¹ menciona los siguientes compuestos:

- Fitoesteroles
- β -sitosterol
- Ácidos grasos diversos
- Lectinas

Los principales mecanismos analizados *in vitro*^{2,3} son:

- Efectos antiinflamatorios, antiandrogénicos o antiestrogénicos
- Disminución de la globulina fijada a hormona sexual (SHBG, *sexual hormone binding globulin*)
- Inhibición de la aromataasa, lipoxigenasa, y el factor de crecimiento celular prostático
- Inhibición de adrenoceptores, 5- α - reductasa, colinoceptores muscarínicos, y receptores dihidropiridina o vainilloides
- Mejoramiento de la función del detrusor
- Neutralización de radicales libres

Estos efectos *in vitro* no han sido confirmados *in vivo*⁴

III.4.b Los fármacos disponibles

Los componentes fitoterapéuticos mencionados como activos para LUTS son:

- Semillas de calabaza
- β -sitosterol en extracto de la Papa salvaje Africana
- *Pygeum africanum* (Corteza del ciruelo)
- Polen del grano de centeno (Cernilton)
- *Serenoa repens* (Saw Palmetto)
- Extracto de hojas de ortiga
- Otros: licopeno, té verde, vitamina E, selenio

No existe una uniformidad en las técnicas de extracción ni en los efectos biológicos de un mismo principio de diferentes laboratorios, y otros elementos que impiden corroborar eficientemente un determinado efecto biológico^{5,6}.

III.4.c La eficacia

La *Serenoa repens* fue examinada en un metaanálisis de Cochrane⁷, que llegó a la conclusión de que la misma no es más efectiva que el placebo para el tratamiento de LUTS.

Asimismo, y según un análisis de la Cochrane, el *Pygeum africanum* fue evaluado en las décadas del 70 y 80 en cohortes pequeñas y por cortos períodos de seguimiento, y sin utilizar instrumentos de evaluación validados como el IPSS. Sus conclusiones no son por lo tanto aplicables actualmente, debido a su falta de comparación con otros principios activos⁸.

De los elementos obtenidos en herboristerías o similares, no hay indicaciones uniformes de preparación y administración, y en muchos casos los supuestos efectos benéficos son ambiguos o excesivamente amplios.

El estudio STEP (Saw Palmetto Treatment of Enlarged Prostate) de un año de duración, que la comparó con placebo, no mostró efectos específicos en los síntomas urinarios. Posteriormente, el estudio CAMUS (Complementary and Alternative Medicines for Urological Symptoms Study), que fue controlado con placebo, tampoco demostró importantes evidencias⁹.

En la Argentina, existen formas comerciales de algunos de ellos (*Pygeum africanum* y *Serenoa repens*), mientras que los demás son obtenidos en comercios de herboristería o similares y/o fueron discontinuados de su elaboración.

Basados en una revisión de datos y por consenso del Panel, la American Urological Association (AUA)¹⁰ concluye:

- *Serenoa repens* (Saw Palmetto) no tiene efectos clínicamente significativos en los LUTS secundarios a HPB, y se esperan nuevos aportes de los trabajos actualmente en progreso.

- *Urtica dioica* (Extracto de hojas de ortiga) no tiene evidencia para ser recomendada a favor o en contra del tratamiento de LUTS secundario a HPB.

La Canadian Urological Association (CUA) en 2010¹¹ indica como opcional que el paciente pueda ser

asesorado, que tanto *Serenoa repens* (Saw Palmetto) como *Pygeum africanum* han demostrado alguna eficacia en pequeñas series clínicas (Nivel Evidencia 3, Grado Recomendación B), pero que un RCT sobre *Serenoa repens* (Saw Palmetto) falló en demostrar una diferencia significativa sobre el placebo (Nivel Evidencia 2, Grado Recomendación B).

Por su lado, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹² realizó una revisión de la literatura sobre este tema en el año 2010, y concluyó que si bien en algunos casos el principio fitoterapéutico analizado fue mejor que el placebo, y que en comparación con α -bloqueantes y 5- α -reductasa los resultados en cuanto a IPSS, $Q_{\text{máx}}$ y QoL no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, los estudios presentaban problemas en su diseño, lo que hacía muy bajo su nivel de evidencia y por lo tanto el nivel de recomendación, en la consideración de la eficacia medicamentosa de los mismos. Esto, por supuesto, hace irrelevante las conclusiones de los referidos trabajos científicos.

El licopeno reduce la proliferación de células epiteliales prostáticas y mejoraría los síntomas de LUTS, sin embargo no hay publicaciones que soporten una evidencia sustancial¹³.

El selenio activa la glutatión peroxidasa y disminuye el estrés oxidativo, pero hay reportes que demuestran una acción de evidencia contradictoria. Un estudio italiano evalúa la asociación Saw Palmetto, selenio y licopeno en la próstata de ratas, donde solamente pudo demostrarse un efecto inhibitorio en la expresión de COX-2¹⁴.

III.4.d La tolerancia y seguridad

El Grupo de Desarrollo de las Guías Clínicas (GDG, Guideline Development Group) del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹² se muestra preocupado por los efectos secundarios derivados de posibles interacciones con otros fármacos, dado la menor rigurosidad de los ensayos clínicos diseñados para el estudio de los principios fitoterapéuticos.

También hay una falta de estandarización en la formulación, el origen o la cantidad de componentes activos y las dosis proporcionados por diferentes proveedores. No está claro si pueden obtenerse beneficios similares cuando se utiliza una formulación o marca diferente^{5,6}.

Debido a la falta de datos controlados con placebo

asociados con el uso de la fitoterapia, la GDG considera que esta intervención podría generar gastos innecesarios para tratar efectos secundarios¹².

III.4.e Las consideraciones prácticas

Debemos recordar que las Guías Clínicas son metaanálisis de la evidencia publicada, sobre los cuales elaboran, con una metodología rigurosa, una serie de recomendaciones basadas en los Niveles de Evidencia.

En la práctica diaria, esto debe servir como orientación general, pero es el profesional quien al conocer las condiciones e idiosincrasia de su paciente en particular, y en base a la información y evidencia conocidas, pueda asesorarlo sobre las ventajas e inconvenientes de un determinado criterio terapéutico, para que definitivamente sea el paciente quien pueda optar por tal o cual actitud.

En esta línea de pensamiento es que surge que si luego del análisis de los posibles resultados sintomatológicos, los efectos colaterales no bien determinados, los costos del tratamiento y las expectativas del paciente, se podría indicar opcionalmente algún producto fitoterapéutico elaborado por Laboratorios certificados y con autorización del ANMAT.

III.4.f Las conclusiones

Los datos de eficacia y seguridad, y la diversidad de los productos no permiten emitir una recomendación sobre la fitoterapia en los pacientes con LUTS/HPB. Sin embargo, esto no impide, en el marco de la práctica médica, la prescripción de aquéllos aprobados por las autoridades competentes.

III.4.g Referencias bibliográficas

1. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008;18(1):16-20.
2. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000;28(3):201-9.
3. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1792-9.

4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A. Guidelines on the Treatment of Non-Neurogenic Male LUTS, EAU 2011. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands 2011 Available from: URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf
5. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):195-200.
6. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5.
7. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001423.
8. Wilt T, Ishani A, Mac DR, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001044.
9. Moyad M. Complementary and alternative Medicine in Urology. *Urologic Clinics of North America*. Vol 38.N*3 August 2011
10. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, y col. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185(5):1793-803.
11. Nickel JC, Mendez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* 2010;4(5):310-6.
12. Jones C, Hill J, Chapple C. Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2354.
13. Bonvisissuto G, Minutoli L, Morgia G, y col. Effect of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium on pro-inflammatory phenotype activation an in vitro and in vivo comparison study. *Urology* 2011;77:248.

III.5. LA VASOPRESINA Y SUS ANÁLOGOS – LA DESMOPRESINA

Dentro de los síntomas del LUTS, la nocturia es el más frecuente y el que presenta mayor alteración en la calidad de vida de los pacientes. Se la define como la necesidad de levantarse a orinar, dos o más veces durante la noche, interrumpiendo el descanso y luego siguiendo con el mismo.

Este síntoma es común a muchas entidades tanto urológicas como no urológicas: hiperplasia prostática benigna, vejiga hiperactiva, reducción de la capacidad vesical, insuficiencia cardíaca, diabetes insípida o mellitus, deficiencia estrogénica, alteraciones del sueño, polidipsia primaria y poliuria nocturna. Esta última patología ha empezado a tomar importancia en estos últimos años y se la define como el aumento de la producción de orina durante la noche, correspondiendo el mismo a un porcentaje mayor del 20% de la diuresis diaria total en pacientes jóvenes y a un porcentaje mayor del 33% en pacientes mayores¹. Su etiología se debe a la alteración del ritmo circadiano de la vasopresina. Esta patología aumenta con la edad, presentándose en un 80% o más, en los mayores de 65 años^{2,3}. Por lo tanto, es esencial tener en cuenta la poliuria nocturna para poder realizar un correcto tratamiento de la nocturia del paciente.

El alto porcentaje de ocurrencia de poliuria nocturna y la consecuente coincidencia con la hiperplasia prostática y/o la vejiga hiperactiva nos ha motivado a incluir en este capítulo a la vasopresina y análogos.

III.5.a El mecanismo de acción

La hormona antidiurética, también conocida como arginina vasopresina (AVP), se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en la neurohipófisis hasta su liberación, la cual se produce en respuesta a la reducción del volumen del plasma y al aumento de la osmolaridad del mismo⁴.

La vasopresina ejerce sus efectos uniéndose a dos tipos de receptores ubicados en los túbulos colectores renales. Su unión a receptores V2 produce un aumento en la reabsorción de agua y en la osmolaridad urinaria y una disminución en la excreción de agua y en el volumen urinario total, efectos beneficiosos para manipular en forma terapéutica la cantidad de orina excretada. Sin embargo, al unirse a los receptores V1 produce efectos vasoconstrictores y favorece a la hipertensión. Esto último, sumado a que la hormona tiene una vida media muy corta, la hacen inadecuada para el tratamiento de la nocturia por poliuria nocturna⁵.

III.5.b Los fármacos disponibles

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina, disponible comercialmente desde 1974. Desde entonces, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de trastornos poliúricos tales como diabetes insípida y enuresis nocturna primaria. El efecto antidiurético inducido por la desmopresina es más potente que el de la vasopresina y posee alta afinidad por los receptores V2, no así para los V1 que son los responsables de la hipertensión⁶.

Se puede administrar en forma oral (la más frecuente) o nasal y es excretada principalmente por la orina (55%). Posee una vida media de 3 horas, pero los efectos clínicos duran entre 8 y 12 horas aproximadamente. Las dosis orales recomendadas van desde 0,1 a 0,4 mg cada 24 horas antes de acostarse^{7,8}. **Tabla 1**

III.5.c La eficacia

Se han realizado varios ensayos para probar su eficacia y últimamente ha sido aceptada por varios países para su utilización en el tratamiento de la nocturia por poliuria nocturna.

Tabla 1

FORMULACIÓN	COMPOSICIÓN	INDICACIONES	DOSIS	CARACTERÍSTICAS
TABLETA ORAL	ACETATO DE DESMOPRESINA 0,1 mg – 0,2 mg (100 ug o 200 ug)	NOCTURIA DIABETES INSÍPIDA ENURESIS NOCTURNA	0,1 mg al acostarse Aumentar por semana hasta 0,4 mg	Reemplaza a las formulaciones nasales
LIOFILIZADO ORAL	ACETATO DE DESMOPRESINA 60 ug 120 ug o 240 ug	NOCTURIA DIABETES INSÍPIDA ENURESIS NOCTURNA	60 ug SL al acostarse Aumentar por semana hasta 240 ug	Disolución instantánea Rápida biodisponibilidad

Los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo sobre la eficacia de esta droga utilizando en general preparados orales demostraron que la dosis de 0,2 mg es superior a la de 0,1 mg en lo que se refiere a reducción de volumen urinario y de la nocturia, no objetivándose mayores beneficios con la dosis de 0,4 mg⁹.

En un ensayo randomizado controlado a doble ciego sobre 127 pacientes durante 3 semanas se mostró que el 33% de los pacientes tratados con desmopresina versus el 11% de los del grupo placebo tuvieron una respuesta clínica favorable, definiendo a ésta como una reducción de la frecuencia urinaria nocturna mayor al 50%. Asimismo, la desmopresina redujo en un 40% la frecuencia urinaria nocturna media vs. 15% con placebo y prolongó el tiempo del período del primer sueño en 108 minutos. La calidad de vida también mejoró en los pacientes tratados con desmopresina⁶.

En otro estudio randomizado controlado sobre 151 pacientes se demostró también una respuesta clínica favorable en el 34% de los pacientes con desmopresina, una disminución de la frecuencia urinaria nocturna del 43% y un aumento del primer período del sueño del 59%¹⁰.

Un estudio a largo plazo durante 12 meses sobre 95 pacientes observó una disminución de la frecuencia de nocturia en 2 veces por noche y un aumento del primer sueño de 157 a 288 minutos al comparar los resultados con los valores previos y posteriores a la utilización del fármaco¹¹.

III.5.d La tolerancia y seguridad

El número total de efectos adversos en los pacientes tratados con desmopresina fue mayor que los de la

rama placebo, si bien cabe aclarar que los mismos fueron generalmente leves, destacándose cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal, sequedad de las mucosas, mareos e hiponatremia². En el ensayo a largo plazo también se reportaron edemas (2%) e hipertensión (5%).

Un metaanálisis que incluyó a 14 ensayos randomizados sobre pacientes añosos estimó una incidencia global de hiponatremia (sodio sérico <130 mmol/l) de 7,6%¹². La posibilidad de desarrollar hiponatremia es del 1% en pacientes <65 años, del 8% en pacientes >65 años con sodio previo normal y del 75% si estos últimos tienen sodio basal alterado¹³. Por este motivo no se recomienda administrar desmopresina a pacientes >65 años con sodio <130 mmol/l. De todas formas al indicar desmopresina en pacientes >65 años, por lo recién expuesto, debe dosarse el sodio basal, al 3º día, al 7º día y pasado el primer mes. Si la concentración de sodio se mantuvo en niveles normales se deberá repetir el dosaje del mismo cada 3-6 meses¹⁴.

Debemos tener presente e informar a los pacientes sobre los síntomas prodrómicos de hiponatremia (náuseas, vómitos, cefalea, insomnio, debilidad muscular, confusión) para realizar un diagnóstico y tratamiento rápido y oportuno de este efecto adverso que puede comprometer la vida de los pacientes.

III.5.e Las consideraciones prácticas

La desmopresina está indicada en el tratamiento de la nocturia cuando su etiología es la poliuria nocturna.

Se sugiere comenzar con dosis bajas (0,1 mg) e ir aumentando progresivamente hasta lograr la máxima eficacia sin sobrepasar los 0,4 mg.

Debe indicarse una dosis diaria antes de ir a dormir, evitando la ingesta de líquidos 1 hora antes y hasta 8 horas después de la toma de la desmopresina.

Debemos controlar a los pacientes >65 años por el riesgo de hiponatremia (basal, 3º día, 7º día, al mes y luego cada 3-6 meses).

III.5.f Las conclusiones

La desmopresina puede utilizarse para el tratamiento de la nocturia por poliuria nocturna^{15,16}.

NE 1b. GR A.

III.5.g Referencias bibliográficas

1. Asplund R. The nocturnal polyuria syndrome (NPS). *Gen Pharmacol* 1995;26:1203.
2. Weiss Jeffrey P. Prevalence of nocturnal polyuria in nocturia. *J Urol* 2009;181(4 Supp), (1504) Podium 36.
3. Abrams y col. Is nocturnal polyuria a key factor in nocturia? *Neurourol Urodyn* 2004;23:466-467.
4. Florez J, Armijo J, Africa M. *Farmacología Humana*, 983-994, Elsevier Masson, Barcelona, 2008.
5. European Association of Urology Guidelines, 2011 edition.
6. Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, y col. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007;52(1):221-9.
7. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, y col. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(6):397-402.
8. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, y col. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005;95(6):804-9.
9. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* 1998;82(5):642-6.
10. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, y col. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002;89(9):855-62.
11. Lose G, Mattiasson A, Walter S, y col. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004;172(3):1021-5.
12. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302-5.
13. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105-9.
14. NICE clinical guideline 97- The management of lower urinary tract symptoms in men, National Institute for Health and Clinical Excellence, Londres, 2010.
15. Sackett D y col. Oxford centre for Evidence-based medicine Levels of Evidence (modified march 2009).
16. In Abrams y col. (eds) *Incontinence; 4th International Consultation on Incontinence*. Paris: Health Publication Ltd, 2009.

III.6. LAS TERAPIAS DE COMBINACIÓN

III.6.1 Los α -bloqueantes más los inhibidores de 5- α -reductasa

En la búsqueda de una sinergia medicamentosa para el tratamiento del agrandamiento prostático, cuya expresión histopatológica más frecuente es la hiperplasia prostática benigna (HPB), se intenta combinar aquellos fármacos (un 5ARI y un bloqueante α adrenérgico) cuyos resultados terapéuticos potenciarían los resultados obtenidos con su monoterapia.

La obstrucción infravesical y sus complicaciones son la consecuencia directa de la acción sostenida en el tiempo por la HPB. Ésta se produce principalmente por un efecto mecánico expresado por el crecimiento prostático sobre el libre flujo de la orina en su pasaje por la uretra y por el efecto dinámico que el tono adrenérgico imprime sobre el músculo liso del cuello vesical, la cápsula prostática, la uretra prostática y por el componente muscular liso del complejo rabdoesfinter. Se ha ensayado la combinación de los efectos de un inhibidor de la 5- α -reductasa (5ARI) y un bloqueante α adrenérgico.

III.6.1.a El mecanismo de acción

Alfa-bloqueantes (Capítulo III.1)

5ARI (Capítulo III.2)

III.6.1.b Los fármacos disponibles

Se debe considerar la terapia de combinación de un α -bloqueante y un 5ARI en los hombres mayores de 50 años con LUTS/HPB, en ausencia de complicaciones o de patología severa asociada a la obstrucción infravesical, que por su alteración anatómica o compromiso funcional indiquen la necesidad de cirugía asociada. Deben padecer síntomas urinarios de moderados a severos según el score sintomático IPSS, con próstatas mayores a 30 g o un PSA mayor a 1,5 (NICE-2010).

Se consideran factores de riesgo evolutivo de la HPB a aquellos que luego de un período sintomático acrecentarán las posibilidades de padecer una retención urinaria aguda o requerirán una cirugía relacionada con la HPB (resección transuretral de próstata, cirugía a cielo abierto, fotoevaporación prostática con láser o diatermia).

Los estudios MTOPS (finasteride y doxazocina) y CombAT (dutasteride y tamsulosina) han demostrado con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A que la terapia combinada previene (cuando es administrada a largo plazo) las mencionadas complicaciones de la HPB. Se consideran factores de riesgo de progresión asociados a los LUTS al: 1) edad superior a 60 años, 2) PSA superior a 1,5 ng/ml, 3) índice sintomático superior a 12 en la puntuación IPSS, y 4) volumen prostático superior a 40 cc.

III.6.1.c La eficacia

Existen principalmente dos estudios que han investigado la eficacia de combinar un bloqueante α con un inhibidor de la 5- α -reductasa.

El MTOPS fue un estudio desarrollado sobre 3000 hombres con diferentes tamaños de próstata, randomizado entre placebo vs. doxazosina 4 mg/día u 8 mg/día vs. finasteride 5 mg/día vs. la combinación de doxazosina y finasteride. El tratamiento y seguimiento abarcó 5,5 años.

Los factores de progresión clínica fueron los cuatro factores establecidos más la incontinencia urinaria y la insuficiencia renal, encontrando una significativa reducción con doxazosina (39%) y finasteride (34%) en comparación

con placebo; pero esta reducción fue significativamente mayor con la terapia combinada (66%) en comparación con el placebo.

El riesgo de retención urinaria y cirugía se vio reducido con la terapia combinada y finasteride pero no con doxazosina.

El segundo estudio fue el CombAT sobre 4844 hombres, en forma randomizada, que recibieron tamsulosina 0,4 mg vs. dutasteride 0,5 mg vs. la combinación de ambas terapias por 4 años, quienes manifestaron LUTS, un volumen prostático mayor a 30 ml y PSA mayor a 1,4 ng/ml.

La combinación de la terapia produjo mejoría sintomática vs. dutasteride desde el tercer mes y tamsulosina desde el noveno mes; mientras que la mejoría en la calidad de vida se hizo ostensible a partir del mes 12.

En el MTOPS tras 4 años, el score en reducción sintomática fue de 4,9 en el grupo placebo, 6,6 en el grupo con doxazosina, 5,6 en el de finasteride y 7,4 en el grupo de terapia combinada.

En el CombAT, la disminución del score sintomático es de 6,2 con la terapia combinada vs. 4,9 y 4,3 con dutasteride y tamsulosina, respectivamente

III.6.1.d La tolerancia y seguridad

Si bien la comparación de las poblaciones evaluadas en los estudios MTOPS y CombAT eran similares en muchos aspectos como la edad (62,6 MTOPS vs. 66,1 CombAT), IPSS total (16,9 MTOPS vs. 16,4 CombAT) y Q_{max} (10,5 ml/seg MTOPS vs. 10,7 ml/seg CombAT), se establecieron otras diferencias que demostraron que el grupo de CombAT tenía rasgos de progresión superiores al grupo MTOPS, tales como el volumen prostático total de 36,3 cc MTOPS vs. 55,0 cc en el CombAT y el PSA sérico promedio, como expresión indirecta del volumen prostático, de 2,4 ng/ml MTOPS vs. 4,0 ng/ml para el estudio CombAT.

Por otra parte, la evaluación a 2 años demostró mejorías en el IPSS en el estudio CombAT vs. ninguna en el MTOPS y a los 4 años había una clara reducción en el riesgo de padecer una RAO, o de requerir una cirugía relacionada con HPB, en el estudio CombAT en contraste al estudio MTOPS, de confusa valoración dado la heterogeneidad de ítems evaluados a la progresión clínica del HPB.

Efectos adversos: En cuanto al MTOPS, los efectos adversos ocurrieron más frecuentemente con la doxazosina tales como astenia, hipotensión ortostática y as-

tenia, mientras que los efectos adversos más comunes en el grupo del finasteride en comparación con placebo fueron disfunción eréctil, disminución de la libido y disfunciones eyaculatorias. En el CombAT, los efectos adversos fueron numéricamente más comunes en la terapia combinada que en la monoterapia, la disfunción eréctil 7,4 vs. 6,0 (dutasteride) vs. 3,8 (tamsulosina). En eyaculación retrógrada, la terapia combinada tuvo un 4,2 vs. 0,6 para el dutasteride vs. 1,1 para la tamsulosina. En cuanto a disminución de la libido, la terapia combinada tuvo un 3,4 vs. dutasteride 2,8 vs. tamsulosina 1,7.

III.6.1.e Las consideraciones prácticas

Cuándo finalizar un tratamiento de combinación: La culminación de un tratamiento farmacológico está dada por el fracaso terapéutico que derivará en una cirugía relacionada con el agrandamiento prostático o en una mejoría sintomática con reducción del volumen glandular que induzcan a ensayar una supresión de la administración de fármacos. Sin embargo, en el caso particular del tratamiento combinado, se plantearía la posibilidad de que, ante una mejoría sintomática, pasar a un tratamiento con un solo fármaco. El estudio de cada uno de los brazos del MTOPS evidenció alguna superioridad del finasteride con respecto a la doxazosina en el largo plazo y en el control sintomático de los LUTS. Esto se demostró con mayor precisión en el estudio CombAT donde el grupo tratado con dutasteride igualó, a los 15 meses de iniciado el tratamiento, el descenso del score sintomático de la AUA con el logrado por el grupo tamsulosina y estableció una diferencia significativa a los 2 años. De igual forma, el grupo dutasteride alcanzó la mejoría de los registros de flujo máximo logrado por la tamsulosina a los 6 meses y lo superó de forma significativa a los 12 meses. El análisis de los subgrupos a los 2 años establece una diferencia significativa en el control sintomático con un nivel de evidencia 1b, lo que daría una base de recomendación para intentar un pase a la monoterapia con dutasteride luego de dos años de terapia de combinación.

III.6.1.f Las conclusiones

Se debe ofrecer como primera línea de tratamiento, la combinación de un α -bloqueante y un inhibidor de la 5- α -reductasa a los hombres con LUTS de moderados a severos, próstatas mayores de 30 gramos o niveles de PSA superiores a 1,5 ng/ml en un tratamiento no menor a un año.

NE 1b. GR A.

III.6.1.g Referencias bibliográficas

1. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, y col. 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.i
2. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007;29:387-98.
3. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, y col. 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.
4. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006;97:734-41.
5. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, y col. Directrices sobre el tratamiento de los STUI no neurogénicos en el varón. *European Association of Urology* 2011.
6. 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(10):1547-59.
7. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, y col. 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.
8. Marberger M, Harkaway R, de la Rosette J. Optimising the medical management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;45:411-19.
9. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, y col. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
10. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, y col. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
11. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, y col. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.
12. Clifford GM, Farmer RD. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 2000;38:2-19.
13. Roehrborn C, Heaton J. *Eur Urol Suppl* 2006;5:716-21.
14. Kirby RS, McConnell JD. Hiperplasia Prostática Benigna (Benign Prostatic Hyperplasia) Oxford: Health Press Ltd, 1999.
15. Roehrborn CG. En: Lepor H, editor. Enfermedades Prostáticas (Prostatic Diseases). Filadelfia: WB Saunders, 2000. p. 143-59.
16. Fitzpatrick JM, Mebust WK. In Walsh P, editor. Campbell's Urology. Filadelfia: WB Saunders, 2002. p. 1379-422.
17. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, y col. 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.

III.6. LAS TERAPIAS DE COMBINACIÓN

III.6.2. Los α -bloqueantes más los antagonistas de receptores muscarínicos

III.6.2.a El mecanismo de acción

La obstrucción infravesical causada por hiperplasia prostática benigna (HPB) genera signos y síntomas relacionados a factores mecánicos (obstructivos) y funcionales (irritativos). Estos últimos caracterizados por la necesidad imperiosa de orinar, con o sin incontinencia urinaria de urgencia y habitualmente acompañada con polaquiuria y nocturia^{1,2}. La prevalencia de esta hiperactividad vesical aumenta con la edad presentándose concomitantemente con LUTS hasta en el 60% de los hombres^{3,4}.

Esto fundamenta el agregado de un anticolinérgico al tratamiento con α -bloqueantes en el manejo de LUTS por HPB.

III.6.2.b Los fármacos disponibles

En la actualidad no existe una presentación farmacéutica que contenga ambos principios activos.

Las drogas disponibles en Argentina son:

α -bloqueantes: doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina (Ver tratamiento farmacológico. Antagonistas α -adrenoreceptores, Capítulo III.1)

Anticolinérgicos: oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina, cloruro de trospio (Ver tratamiento farmacológico. Antagonistas de receptores muscarínicos, Capítulo III.3)

III.6.2.c La eficacia

La HPB puede producir obstrucción infravesical que a menudo coexiste con vejiga hiperactiva (VH). Estos trastornos suelen generar alteraciones en el vaciado vesical, en el llenado o en ambos. En pacientes con LUTS severos, existe mayor riesgo de retención urinaria y progresión de la enfermedad. El temor de disminuir la contractilidad vesical y agravar los síntomas obstructivos retrasó el uso de anticolinérgicos en el tratamiento de LUTS secundarios a HPB, pero hoy la evidencia muestra un beneficio en los pacientes que presentan especialmente síntomas irritativos (urgencia miccional, incontinencia urinaria de urgencia, frecuencia) tratados con estas drogas⁵⁻⁷.

El antimuscarínico más estudiado para tratamiento de LUTS por HPB es la tolterodina. Los ensayos clínicos controlados con placebo, randomizados, doble ciego, que compararon la monoterapia con un α -bloqueante o un anticolinérgico vs. el tratamiento combinado (α -bloqueante más anticolinérgico) demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado respecto de la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con LUTS así como en el valor del IPSS, especialmente evidenciado en la disminución de la urgencia miccional, polaquiuria, nocturia, e incontinencia urinaria de urgencia⁵⁻⁹.

III.6.2.d La tolerancia y seguridad

Existe evidencia bibliográfica que en los varones con LUTS/HPB y síntomas de VH, el tratamiento con un α -bloqueante más un anticolinérgico es eficaz y bien tolerado sin encontrarse diferencias significativas entre las distintas combinaciones de estos dos grupos de drogas (ej.: tamsulosina-tolterodina, doxazosina-tolterodina, tamsulosina-oxibutinina, doxazosina-propiverina*, tamsulosina-propiverina). A pesar de que puede presentarse aumento en el residuo postmiccional, la posibilidad de retención completa de orina no es significativamente mayor que con el placebo⁶⁻¹¹

* Propiverina es un anticolinérgico no disponible comercialmente en Argentina.

III.6.2.e Las consideraciones prácticas

Es importante remarcar que los trabajos que evaluaron anticolinérgicos más α -bloqueantes en el tratamiento de LUTS/HPB incluyeron pacientes con síntomas leves-moderados y con bajo residuo postmiccional previo al tratamiento.

Además, el antimuscarínico fue agregado luego de por lo menos una semana de tratamiento previo con α -bloqueante.

III.6.2.f Las conclusiones

La combinación de α -bloqueante más anticolinérgico es segura, beneficiosa y eficaz para el tratamiento de pacientes con LUTS leves-moderados secundarios a HPB y VH asociada.

NE 1b. GR A.

III.6.2.g Referencias bibliográficas

1. Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, y col. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; (50):1306-14.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, y col. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-178.
3. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon Ta. Interactions between prostate volume, filling cystometric estimated parameters, and data from pressure-flow studies en 565 men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2001;20(5):579-590.
4. Knutson T, Edlund C, Fall M, y col. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001;20(3):237-247.
5. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, y col. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized controlled trial. *J Urol* 2003;169(6):2253-6.
6. Lee K, Choo M, Kim D, y col. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder end coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174:1334-8.
7. Kaplan S, Roehrborn C, Rovner E, y col. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(19):2319-28.
8. Kaplan S, Roehrborn C, Chancellor M, y col. 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 International* 2008;102(9):1133-9.
9. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, y col. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with α -blockers. *Eur Urol* 2009; 56(3):534-41.
10. Kaplan S, Walmsley K, Te A. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;179(5):483-5.
11. Lee J, Kim H, Lee S, y col. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU International* 2004;94(6):817-20.

III.7. LOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (C/S α -BLOQUEANTES)

III.7.a El mecanismo de acción

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de los varones con disfunción eréctil (DE) de variada etiología y severidad, al facilitar la erección por la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso (MLCC) y aumentar la perfusión vascular.

Su principal mecanismo de acción es incrementar la concentración de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y reducir los niveles de Ca^{++} intracelular por estímulo de la enzima proteinkinasa 1 (PGK1), lo que logra la mio-relajación¹.

La presencia de isoenzimas de fosfodiesterasa tipo I, V y XI ha sido demostrada por técnicas inmunohistoquímicas en el tejido cavernoso, vesical, vesículas seminales, uretra, próstata, testículo y en los vasos sanguíneos del tracto urogenital².

Se postula que los iPDE5 mejoran los síntomas urinarios en pacientes con HPB debido al incremento de la perfusión sanguínea en el tracto urogenital vía óxido nítrico (ON)/GMPc, lo que disminuye la isquemia y la inflamación del árbol urinario inferior. En forma adicional, los iPDE5 inhiben el sistema alternativo de contracción muscular vía RhoA/Rhokinasa, y así potenciar los mecanismos que aumentan la irrigación pelviana. La acción relajante sobre la musculatura vesical y prostática que ejercen los iPDE5 podrían complementar los efectos vasculares, al reducir la hiperactividad autonómica. Los estudios de investigación básica demostraron que los iPDE5 modulan además los impulsos miccionales mediados por la vía autonómica aferente y así disminuyen los deseos de micción asociados generalmente a la hiperactividad en pacientes con LUTS secundarios a HPB³.

Los α -bloqueantes constituyen una alternativa eficaz para el tratamiento del LUTS/HPB, y son la primera línea de tratamiento en pacientes sintomáticos como fue analizado en el Capítulo III.1.

Debido a evidencias científicas sobre la relación epidemiológica y fisiopatológica entre pacientes con LUTS/HPB y pacientes con DE, han comenzado a desarrollarse trabajos de investigación tendientes a evaluar el efecto terapéutico de los iPDE5 combinándolos con α -bloqueantes, postulando una acción sinérgica como consecuencia de sus diferentes mecanismos de acción sobre el tracto urogenital⁴.

III.7.b Los fármacos disponibles

iPDE5

En el mercado farmacéutico argentino existen 3 fármacos iPDE5. De acuerdo con su perfil farmacocinético se dividen en 2 grupos:

iPDE5 de vida media corta (3 a 5 hs)

1. Sildenafil (SLD) con dosis de 25, 50 y 100 mg
2. Vardenafil (VAR) con dosis de 10 y 20 mg

iPDE5 de vida media larga (17,5 hs)

Tadalafilo (TDL) con dosis de 20 mg en la toma a demanda y 5 mg de toma diaria

Alfa-bloqueantes (ver Capítulo III.1)

III.7.c La eficacia

iPDE5 vs. placebo

Los iPDE5 han demostrado eficacia terapéutica en pacientes con LUTS secundarios a HPB al disminuir significativamente el índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS) en comparación con el placebo, tanto en el subscore obstructivo, en el subscore de síntomas irritativos, como en la pregunta sobre calidad de vida.

Esta eficacia fue alcanzada independientemente de la severidad de los síntomas.

Los cambios del IPSS alcanzaron una disminución entre los 5 y 6,3 puntos.

NE 1 A

Por el contrario, los iPDE5 no han podido demostrar modificaciones en los parámetros urodinámicos medidos por flujometría ($Q_{\text{máx}}$) ni en los estudios que evalúan presión/flujo o sobre la presión o la capacidad de la vejiga. Tampoco, los iPDE5 demostraron haber modificado los volúmenes del residuo vesical postmiccional.

Un total de 2054 pacientes fueron incluidos en 5 estudios randomizados y controlados, que valoraron los cambios del IPSS comparados con placebo. Tres de ellos con TDL, uno con SLD y otro con VAR. Los grupos de pacientes fueron homogéneos.

El pool de los 5 estudios demostró un promedio de cambios del IPSS de -5,24 vs. -2,64 entre los iPDE5 y el placebo, y tanto la media como el índice de confianza (IC) fueron significativos a favor de los iPDE5 con una $P < 0,00001^{5-9}$.

GR A. NE 1 A

La eficacia terapéutica también fue valorada en los pacientes con LUTS secundarios a HPB y DE concomitante. Tres estudios (2 con TDL y uno con SLD) incluyeron 1054 pacientes con ambas comorbilidades y en grupos homogéneos, e investigaron los cambios del IPSS desde la línea basal. Se demostró que los cambios observados en el IPSS fueron estadísticamente significativos a favor de los iPDE5 en comparación con el placebo^{5-9,10}.

GR A. NE 1 A

Otros 4 estudios que incluyeron 1713 pacientes evaluaron el subscore de síntomas irritativos y síntomas obstructivos, tres de ellos con TDL y uno con VAR, demostrando también eficacia estadísticamente significativa con el uso de iPDE5.

La calidad de vida, con relación a los síntomas urinarios, fue evaluada en 3 estudios con 1697 pacientes, dos con TDL y uno con SLD, los cuales marcaron una diferencia significativa frente al placebo⁵⁻⁹.

Porst y col. evaluaron los cambios sintomáticos medidos por el IPSS del TDL 5 mg/día vs. placebo en la primera semana, y a las 4 y 12 semanas, demostrando que desde la primera semana existen modificaciones sintomáticas, pero que alcanzan significancia estadística en la 4ta semana manteniéndose hasta la semana 12¹¹.

Cinco estudios con un total de 2046 pacientes evaluaron los iPDE5 vs. placebo para investigar los cambios del $Q_{\text{máx}}$ de la flujometría, y no se hallaron cambios entre ningún iPDE5 con el placebo, al igual que 4 estudios que incluyeron 1615 pacientes en donde no se pudo demostrar que los iPDE5 sean superiores al placebo para disminuir el residuo vesical postmiccional⁵⁻¹⁰.

iPDE5 combinados con α -bloqueantes

Cuatro estudios clínicos controlados, desarrollados durante un período de 6 a 12 semanas compararon la eficacia de los iPDE5 con o sin α -bloqueantes en pacientes con LUTS/HPB. Se incluyeron 218 pacientes a quienes se les administró un α -bloqueante (alfuzosina 10 mg o tamsulosina 0,4 mg) con un iPDE5 (SLD 25 mg o TDL 20 mg día o día por medio).

Si bien se observaron mejorías en la flujometría y el residuo postmiccional en el grupo de pacientes que recibieron terapia combinada en comparación con aquellos tratados con monoterapia, la misma no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, con relación al score de síntomas prostáticos medidos por el IPSS, sólo la combinación de tamsulosina con TDL demostró ser más eficaz que la monoterapia tanto para los síntomas obstructivos como para los irritativos ($P < 0,5$)¹²⁻¹⁵.

Nivel de evidencia 1b

III.7.d La tolerancia y seguridad

Cinco estudios que incluyeron 2129 pacientes reportaron información sobre eventos adversos (EA). Tres estudios con TDL, uno con VAR y el otro con SLD. Los EA reportados no varían con relación a aquellos estudios realizados con iPDE5 para el tratamiento de varones con DE, y son: cefaleas, enrojecimiento facial, dispepsia y lumbalgia los más frecuentes reportados; todos de grado leve a moderado y generalmente transitorios.

De un total de 695 pacientes que reportaron EA (37,31% con los iPDE5 y 24,03% con el placebo) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 iPDE5, ni entre ellos y el placebo⁵⁻⁹.

La administración conjunta de iPDE5 y α -bloqueantes (tamsulosina, alfuzosina) no generan efectos adversos hemodinámicos clínicamente significativos^{16,17}. Varios estudios han evaluado la incidencia de EA cardiovasculares al combinar iPDE5 con α -bloqueantes, se observaron aislados episodios de hipotensión grave y síncope en las combinaciones que emplearon bloqueantes no selectivos (doxazosina o terazosina)¹⁸.

No existe en la actualidad contraindicación para el empleo simultáneo de iPDE5 con tamsulosina.

III.7.e Las consideraciones prácticas

La utilización de fármacos iPDE5 para el tratamiento de los LUTS secundarios a HPB han demostrado eficacia para mejorar el score de síntomas valorados por el IPSS, pero no han demostrado ser eficaces para mejorar los parámetros urodinámicos ($Q_{m\acute{a}x}$) ni mejorar el residuo postmiccional.

Si bien la eficacia fue demostrada en variada severidad sintomática, su indicación práctica estaría limitada a los pacientes con LUTS secundarios a HPB sin signos de progresión de enfermedad prostática y que padezcan en forma conjunta DE con una proyección de tener una vida sexual activa.

Los estudios demostraron que la monoterapia de iPDE5 no fue superior a la monoterapia con α -bloqueantes.

Los resultados de los ensayos clínicos no permiten concluir que la utilización en forma rutinaria de la combinación iPDE5 / α -bloqueantes sea superior a la monoterapia con α -bloqueantes para el tratamiento del LUTS/HPB.

III.7.f Las conclusiones

Los iPDE5 están recomendados en varones con LUTS/HPB leves a moderados y DE concomitante.

NE 1b. GR A.

La combinación de iPDE5 y α -bloqueantes resulta ser más eficaz que la monoterapia con iPDE5, mientras que TDL más tamsulosina es la única combinación recomendada.

NE 1b. GR A.

III.7.g Referencias bibliográficas

1. Briganti A, Salonia A, Deho F, y col. Clinical update on phosphodiesterase type-5 inhibitors for erectile dysfunction. *World J Urol* 2005;23:374-384.
2. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, y col. Phosphodiesterase type-5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of Tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011;8(10):2746-2770.
3. Andersson KE, De Groat WC, Mc Vary KT, y col. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism (s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011;30:292-301.
4. Wong P, Lawrentschuk N, Bolton M, y col. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the management of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: the best of both worlds. *Current Opinion in Urology* 2009;19:7-12.
5. Mc Vary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, y col. Tadalafil relieves lower urinary tracts symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:1401-1407.

6. Roehrborn CG, Mc Vary KT, Elion-Mbousa A, y col. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-1234.
7. Dmochowski R, Roehrborn CG, Klise S, y col. Urodynamic effects of once daily Tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12 weeks clinical trial. *J Urol* 2010;183:1092-1097.
8. Stief CG, Porst H, Neuser D, y col. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008;53:1236-1244.
9. Mc Vary KT, Monnig W, Camps JL, y col. 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;177:1071-1077.
10. Porst H, Mc Vary KT, Montorsi F, y col. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009;56:727-735.
11. Porst H, Kim E, Casabé, A y col. Efficacy and safety of Tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:1105-1113.
12. Bechara A, Romano VS, Casabe A, y col. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008;5(9):2170-8.
13. 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(6):1717-23.
14. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, y col. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin; an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6(2):544-52.
15. Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, y col. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus tamsulosin, and tamsulosin-only in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol Supplements* 2008;7 (3):171.
16. Kloner R, Jackson G, Emmick JT, y col. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitors tadalafil and 2 alfa-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004; 172:1935-40.
17. Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis MJ, y col. Hemodynamic interaction study between the alpha 1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006;67(6):1199-204.
18. Carson CC, Lue F. Phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005;96:257-280.

IV. Tratamiento quirúrgico

IV.1 LA RESECCIÓN TRANSURETRAL DE LA PRÓSTATA (RTUP) Y LA INCISIÓN TRANSURETRAL DE LA PRÓSTATA (TUIP)

Desarrollada en 1930 por Mc Carthy, utilizando la óptica forooblicua para resección bajo visión directa, fue con la evolución del sistema de fibras ópticas de Hopkins, en 1976, que se incorpora como tratamiento estándar quirúrgico de la HPB.

IV.1.a El mecanismo de acción

Consiste en la resección del tejido de la zona transicional de la próstata, para suprimir la obstrucción infravesical y reducir los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). La RTUP es considerada la opción terapéutica de elección para la HPB, en próstatas entre 30 y 80 ml aunque el umbral máximo está relacionado con la velocidad de resección y experiencia del cirujano. El descenso notorio en las últimas décadas en las tasas de RTUP se explica ante el desarrollo de múltiples procedimientos mínimamente invasivos y la eficacia de los nuevos tratamientos médicos¹. La incisión transuretral de próstata (TUIP) reduce la obstrucción infravesical sin eliminación de tejido, constituyendo un tratamiento alternativo a la RTUP en pacientes sintomáticos con tamaños prostáticos menores a 30 ml y sin presencia de lóbulo medio.

IV.1.b El procedimiento quirúrgico

La RTUP elimina fragmentos del tejido prostático hiperplásico transicional, mediante utilización de resectoscopios especiales y ansas de resección, permitiendo a la vez la coagulación de vasos sanguíneos. Las técnicas operatorias de Nesbit y Barnes tienen como primer paso común la resección del lóbulo medio inicialmente, para continuar con lóbulos laterales y apicales, en áreas superiores o inferiores respectivamente.

En la TUIP, se efectúan cortes con cuchilla de Collins, del parénquima y cápsula prostática, reduciendo así la resistencia uretral. La incisión unilateral (Christensen) se inicia en posición 6 y las bilaterales (Orandi) en posición 5 y 7, distalmente al orificio uretral y finalizando proximal al veru montanum². No se han hallado diferencias significativas entre ambas técnicas.

Los procesos infecciosos urinarios deben ser tratados antes de la RTUP o la TUIP^{3,4}.

IV.1.c La eficacia

Mejoría sintomática: La RTUP registra un 87% de resultados clínicos duraderos y en los parámetros urodinámicos en estudios de largo seguimiento (8 a 22 años), no habiendo datos similares sobre durabilidad de ningún otro tratamiento para la HPB⁵. Los fracasos registrados estaban asociados a disminución de la contractilidad del detrusor, más que con persistencia de obstrucción infravesical. Los índices de retratamiento en estudios con 8 años de seguimiento revelaron mayor probabilidad después de la TUIP (17,5%) que después de RTUP (9%)⁶.

Uroflujometría: El aumento medio de $Q_{\text{máx}}$ después de RTUP fue del 125% a 12 meses de la intervención con respecto a una mejoría del 70% para TUIP⁷.

Volumen postmiccional: Disminuye en un 60,5% con la RTUP versus un 45% del grupo post TUIP⁶.

IV.1.d La tolerancia y seguridad

Complicaciones intra y peroperatorias

La mortalidad intraoperatoria en RTUP ha disminuido significativamente en las últimas décadas y es inferior al 0,25% en series actuales^{8,9}. La tasa de mortalidad peroperatoria (dentro de los primeros 30 días) fue de 0,1% en un estudio sobre 10.564 pacientes, siendo la sepsis la causa más frecuente. La tasa de mortalidad a largo plazo después de RTUP, en comparación con la cirugía abierta, son casi idénticas.

La complicación intra y peroperatoria más frecuente es la hemorragia, siendo la incidencia de transfusión sanguínea del 8,4% en la RTUP y del 1,2% después de la TUIP¹¹⁻¹³.

El riesgo de síndrome de resección transuretral, también han disminuido a menos del 1,1%⁹. Los factores de riesgo asociados a tal síndrome son el sangrado con apertura de senos venosos, próstatas grandes y un tiempo quirúrgico prolongado.

Complicaciones postoperatorias

Aproximadamente el 15% de pacientes sometidos a RTUP presentan síntomas miccionales persistentes o recurrentes, que requieren tratamiento adicional¹⁰.

La probabilidad media de incontinencia urinaria de esfuerzo es del 2,2% luego de RTUP y del 1,8% post TUIP¹⁰.

Otras complicaciones a mencionar son:

Retención urinaria presente entre 2% y 8% según diversos ensayos clínicos^{14,15}. Infección urinaria presente en el 8 al 20% sin diferencias significativas entre la RTUP y la TUIP.

El riesgo de estenosis uretral es del 3,8% para RTUP, en especial con próstatas mayores de 70 ml y del 4,1% post TUIP⁷.

La estenosis del cuello vesical puede ocurrir en el 4,7% luego de RTUP y en el 8,7% luego de la TUIP.

En relación con la función sexual: la eyaculación retrógrada por resección del cuello vesical está presente en el 65% de los pacientes luego de RTUP⁷, siendo del 18,2% en el grupo post TUIP, en especial con la técnica de doble incisión. El único trabajo que ha comparado la RTUP con un grupo control, en estudio de la disfunción eréctil asociada a RTUP, refirió tasas idénticas en los mismos siendo del 6,5%.

IV.1.e Las consideraciones prácticas

Debe tenerse en cuenta que en la RTUP monopolar, en la que se usan irrigantes isosmóticos desprovistos de sodio, como la solución de glicina al 1,5%, se espera cierto grado de absorción endovenosa que será proporcional a la presión hidrostática que exista a nivel del lecho operatorio, al número y diámetro de los senos venosos que se abran y a la duración de la cirugía.

Para disminuir la absorción se debe colocar el irrigante a la menor altura posible respecto al pubis del paciente, la que sea suficiente para asegurar una buena visión, lo cual habitualmente se logra con unos 40 a 60 cm de desnivel y utilizar resectoscopios de flujo continuo.

Opcionalmente, en pacientes con muy mala condición hemodinámica o en próstatas de gran volumen, se podrá efectuar una punción vesical con el trócar suprapúbico de Reuter. Este recurso asegura una mínima presión hidrostática a nivel del lecho quirúrgico con una absorción prácticamente nula, una óptima visión y una mayor velocidad de resección.

La disminución de la resistencia al pasaje infravesical de la orina, se logra mediante una resección suficiente del tejido prostático de la zona transicional hipertrofiada, lo cual muchas veces puede obtenerse sin necesidad de que la misma sea completa, en especial cuando pretender hacerlo implica prolongar demasiado la operación o exponerse a traspasar la cápsula quirúrgica con la consiguiente apertura de grandes senos venosos y el aumento de la absorción.

La hemostasia debe lograrse en el quirófano. Inexcusablemente la de origen arterial. Para la de origen venoso, más allá de la que se obtenga con la electrocoagulación, el descenso de los miembros inferiores al plano horizontal, al disminuir la presión venosa pelviana, puede ayudar a conseguirla. En ocasiones es recomendable aplicar tracción de la sonda, con su balón inflado en vejiga con 30 a 50 cc presionando sobre la próstata durante 5 a 10 minutos hasta obtener una correcta hemostasia, pero retirando la tracción antes de que el paciente abandone el quirófano.

La duración de la operación no debería exceder a una hora incluyendo la resección y la hemostasia, pues más allá de ese lapso la absorción que pese a todas las precauciones existe en algún grado puede producir hipervolemia, hiponatremia e hiperamoniemia.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que cuanto más tiempo permanezca el resectoscopio en la uretra, mayor será la chance de que se produzcan estrecheces de la misma. La prevención de la estrechez uretral se-

cundaria a RTUP implica, además de una excelente lubricación, contar con un meato y una uretra de calibre adecuado. Esa información se puede obtener mediante uretroscopia inmediatamente previa a la cirugía y en caso de ser necesario, efectuar meatotomía, uretrotomía o dilatación con beniques. Nunca se debe pasar forzosamente el resectoscopio.

En caso de estrechez uretral más significativa se podrá efectuar una uretrotomía perineal para pasar el resectoscopio, o desestimar la vía transuretral.

Las ventajas de la TUIP son que produce un menor sangrado, su tiempo operatorio es menor, tiene bajo riesgo de eyaculación retrógrada, requiere un menor período de sondaje y hospitalización. La posibilidad de síndrome de reabsorción postquirúrgico es nula. Como desventajas, presenta una tasa más alta de recurrencias y reintervenciones¹⁶.

IV.1.f Las conclusiones

En pacientes con HPB y LUTS moderado a severo, la RTUP es el procedimiento quirúrgico estándar para pacientes con tamaño prostático de 30-80 ml, ofreciendo tasas de mejoría objetivas superiores a las de los tratamientos médicos o mínimamente invasivos¹¹.

GR A. NE 1a.

La TUIP es terapia quirúrgica de elección para pacientes con tamaño prostático inferior a 30 ml y sin lóbulo medio¹¹.

GR A. NE 1a.

IV.1.g Referencias bibliográficas

1. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, y col. Practice Patterns in Benign Prostatic Hyperplasia Surgical Therapy: The Dramatic Increase in Minimally Invasive Technologies. *J Urol* 2008;180(1):241-5.
2. Campbell-Walsh Urology. 9th Ed. Elsevier. 2007.
3. Elmalik EM, Ibrahim AI, Gahli AM, y col. Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary tract infection is the only reversible factor. *Eur Urol* 2000;37(2):199-204.
4. Scholz M, Luftenegger W, Harmuth H, y col. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998;81(6):827-9.

5. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and Long-Term Results of Surgical Procedures for BPH. *Eur Urol* 2006;49(6):970-8.
6. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, y col. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008;12(35):1-146.
7. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol* 1999;83(3):227-37.
8. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, y col. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989;320(17):1120-4.
9. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, y col. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP)—Incidence, Management, and Prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-79.
10. McConell JD, BarryMJ, Bruskewitz RC, y col. Benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guidelines N8 AHCPR publications, n 94-0582. Rockville. MD Agency for Health Care Policy and Research. 1994.
11. EAU European Association of Urology EAU Guidelines 11th edition, 2011. pag 4
12. Horninger W, Unterlechner H, Strasser H, y col. Transurethral prostatectomy. Mortality and morbidity. *Prostate* 1996; 28:195-200.
13. Schatzl G, Maderbacher S, lang T, y col. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. *J Urol* 1997;158:105-110.
14. Tkocz M, Praisner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurolog Urology* 2002; 21:112.
15. Riehmman M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskewitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995; 45(5):768-75.
16. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J, Pickard R. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010;28(1):23-32.

IV.2 LA RESECCIÓN TRANSURETRAL BIPOLAR DE LA PRÓSTATA

Actualmente se considera como el estándar de oro del tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna a la RTU monopolar, la prostatectomía retropúbica o la suprapúbica para las glándulas de gran tamaño con/sin litiasis vesical asociada y la incisión transuretral o cervicotomía para aquellas próstatas menores a los 30 gramos¹. La RTU monopolar es la técnica con la tasa más baja de retratamiento, comparada con otras terapias mínimamente invasivas. Entre los riesgos más serios relacionados con este tratamiento está el “síndrome de RTU” que ocurre por absorción de la solución de irrigación².

El desarrollo tecnológico facilitó la aparición de nuevas modalidades terapéuticas, entre las cuales se encuentra la RTU bipolar, con publicaciones que la avalan desde 2004, que permite la remoción del tejido prostático con solución fisiológica, lo que anula el riesgo del “síndrome de RTU” y permite prolongar los tiempos operatorios³. Esto, a su vez, posibilita tratar las glándulas de mayor volumen, y amplía la indicación quirúrgica a los pacientes no aptos para cirugía abierta o monopolar, como aquellos con comorbilidades importantes o anticoagulados⁴.

También existe la vaporización bipolar, la cual comparada con la cirugía monopolar tiene resultados equivalentes de mejoría a corto plazo en cuanto al “score” de síntomas, el flujo urinario y los índices de calidad de vida. Existen desventajas que limitan su uso como el de no obtener material para examen histopatológico, una importante tasa de retratamiento, la recateterización y una elevada incidencia de síntomas irritativos de vaciado, disuria y retención urinaria¹.

Estas nuevas alternativas quirúrgicas están utilizándose cada vez con más frecuencia, lo que ha provocado en la actualidad una disminución en la utilización de la RTU monopolar en los EE.UU.⁵

IV.2.a El mecanismo de acción

El fundamento técnico de la RTU bipolar de próstata es el uso de una corriente bipolar de alta frecuencia⁶, entre dos electrodos cercanos (activo y pasivo), lo que convierte a la solución de irrigación en una capa de vapor que disocia agua y tejidos orgánicos, y así genera el corte⁷. La descarga de electrones de los iones de sodio de la solución salina ocurre por la diferente impedancia entre la solución y el tejido, y se puede visualizar en la incandescencia del ansa. Esta reacción local se manifiesta por un efecto tisular preciso con un mínimo daño colateral; la temperatura de trabajo del equipo bipolar es < a los 70° C, mientras que la del monopolar es de 300 a 400° C, por lo que la lesión térmica del primero es < a 1 mm de profundidad⁶. El resultado final es un corte neto y localizado, con una mínima carbonización tisular y un efecto de coagulación limitado⁸.

Ante el contacto inicial de la corriente bipolar con el tejido existe una pequeña demora en el inicio del corte⁸ y la energía se dispersa localmente lo que resulta en la vaporización del material resecaado (10-20% del total); luego el arco eléctrico toma el camino de mayor impedancia, la solución salina y limita la lesión tisular¹.

IV.2.b El procedimiento quirúrgico

La RTU bipolar no difiere mayormente de la cirugía monopolar en cuanto al procedimiento en sí mismo, ya que es una modificación técnica del mismo. Se realiza bajo anestesia regional o general, con el paciente en posición de litotomía. Existen diferentes técnicas de resección que difieren entre sí en cómo abordar a la próstata, pero los principios quirúrgicos son comunes a los de la cirugía transuretral convencional.

IV.2.c La eficacia

Al evaluar una nueva técnica se busca que ofrezca resultados funcionales similares al “gold standard” existente y que, a su vez, ofrezca ventajas respecto al mismo⁹. La seguridad y eficacia de la RTU bipolar fue establecida ya en el año 2004, gracias a los trabajos iniciales de Patel⁷ y Dincel¹⁰.

Diferentes metaanálisis concluyen en que no hay diferencias en eficacia a corto plazo entre la resección mono y bipolar¹¹ (NE 1a), que no encuentran diferencias significativas entre las dos técnicas respecto a resultados funcionales, y la cirugía bipolar tiene una eficacia comparable a la monopolar¹² (NE 1a).

La mejoría en el flujo máximo ($Q_{\text{máx}}$) por uroflujo-metría es de 10,5 ml/min para RTU bipolar y de 10,8 para monopolar, y el “score” internacional de síntomas prostáticos (IPSS) disminuyó en 15,2 puntos tras la cirugía bipolar y 15,1 para la monopolar. En un seguimiento de 3 años, el IPSS se mantuvo en 6,6 para la bipolar y en 6,2 para la monopolar, en tanto que el $Q_{\text{máx}}$ fue de 20,5 y 21,5 respectivamente¹³.

IV.2.d La tolerancia y seguridad

Se demostraron diferencias significativas a favor del bipolar al compararlo con RTU monopolar referido a menor pérdida sanguínea, menor necesidad de transfusiones, menor disminución en el sodio sérico y menor tiempo de cateterización e internación¹² en estudios randomizados (NE 1b).

Distintos metaanálisis concluyen que la RTU bipolar es preferible a la monopolar por su mejor perfil de seguridad (menor retención por coágulos, ausencia de “síndrome de RTU” y menor tiempo de irrigación y cateterización)¹¹ (NE 1a); que los resultados peri y postoperatorios hasta 12 meses indican beneficio para los tratamientos quirúrgicos mínimamente invasivos¹⁴ (NE 1a) y que éstos logran morbilidad global estadísticamente comparable con RTU monopolar¹² (NE 1a).

A continuación se detallan las complicaciones según el momento en que ocurrieron, comparándolas con las de la cirugía monopolar (NE 1a)¹².

Complicaciones intraoperatorias:

La hemorragia, la perforación capsular, el síndrome de RTU, la conversión a monopolar y la lesión de mucosa vesical no se registraron con bipolar; mientras que las dos primeras sí ocurrieron con monopolar.

Transfusión: 1,9% (0-3,7%) vs. RTU monopolar 2,0 (0-9%).

Complicaciones perioperatorias:

La resección apical secundaria, la reintervención por hemorragia y la urosepsis: no se registraron con bipolar, sí con cirugía monopolar.

La retención urinaria y la recateterización: 3,6% (0-10%) vs. 4,5% (0-13%) para monopolar.

La retención por coágulos: 4,3% (0-16%) vs. 4,9% (0-39%).

La hemorragia secundaria: 0,5%, igual que la monopolar.

Hematuria: 1% (0-58%) vs. 3,5% (0-100) para monopolar.

Infección y fiebre: 2,6% (0-11%) vs. 4,1% (0-20%).

Complicaciones tardías:

La disuria transitoria y la incontinencia de esfuerzo: no se registraron, sí con monopolar.

La esclerosis de la lodge: 0,5% (0-4%) vs. 2% (0-21%) con monopolar.

La estenosis uretral: 2,4% (0,8%) vs. 4,1% (0-21%).

La necesidad de un tratamiento secundario: 0,2% (0-3%) vs. 0,5% (0-7%).

La urgencia: 0,2% (0-2%) vs. 2,2% (0-38%).

IV.2.e Las consideraciones prácticas

Una ventaja del resectoscopio bipolar en el intraoperatorio es la posibilidad de una mejor hemostasia^{8,15,16,17} con mejor visibilidad⁶, probablemente relacionado al hecho de que la interfase entre el ansa de resección y el tejido logra un corte más neto, suave y sin esfuerzo^{6,18}. Otra ventaja importante es que la RTU bipolar tiene una mínima curva de aprendizaje para quien está entrenado en cirugía endoscópica¹⁷. También se debe tener en cuenta que el costo del equipo bipolar, aunque superior al monopolar, es muy inferior al de los equipos de láser¹⁸.

Dado su mayor perfil de seguridad y al no presentar “síndrome de RTU”, es ideal tanto para resecar aquellas próstatas de gran tamaño como para la docencia y el entrenamiento de los médicos en formación. De ser necesario permite la resección completa de la glándula hasta la cápsula, lo cual lleva el PSA postoperatorio a valores muy bajos, y así facilita el manejo posterior de estos pacientes⁹.

IV.2.f Las conclusiones

Los resultados postoperatorios de la RTU bipolar son comparables a los de la monopolar en cuanto al alivio de los síntomas y al presentar menores complicaciones, entre ellas la anulación del “síndrome de RTU” (NE 1a)¹². Facilita una mayor y mejor resección, otorga la posibilidad de hacer una cuidadosa hemostasia y posibilita así un menor tiempo de internación y de sondaje vesical (NE 1a)¹².

NE 1a. GR A.

IV.2.g Referencias bibliográficas

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, y col. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), 54-73, revised 2010.
2. Siddiqui KM, Sur RL, Albala DM. Saline TURP, Evaluating safety and cost-effectiveness. *Cont Urol* 2005;11:18-24.
3. Mamoulakis C, Trompetter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: the “golden standard” reclaims its leading position. *Curr Opin Urol* 2009;19(1):26-32.
4. Dellavedova T, Minuzzi FG, Ponzano RM, y col. Resección transuretral bipolar de próstata. *Rev Arg Urol* 2009;74(2):59-68.
5. Ameri C, Contreras P. Tratamientos quirúrgicos mínimamente invasivos para la hiperplasia prostática benigna. *Rev Arg Urol* 2008;73(2):59-60.
6. Rassweiler J, De La Rosette J. Bipolar TURP treatment for BPH refractory to medication: the past, present and future surgical reference standard. *J Endourol* 2008;22(9):2111-2115.
7. Patel A, Adshead JM. First clinical experience with new transurethral bipolar prostate electro-surgery resection system: controlled tissue ablation (coblation technology®). *J Endourol* 2004;18(10):959-964.
8. Rassweiler J, Schulze M, Stock C, y col. Bipolar transurethral resection of the prostate-technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16(1):11-21.
9. Dellavedova T. En búsqueda del nuevo “gold-standard” para el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna. *Rev Arg Urol* 2010;75(4):178-184.
10. Dincel C, Samli MM, Guler C, y col. Plasmakinetic vaporization of the prostate: clinical evaluation of a new technique. *J Endourol* 2004;18:293-298.
11. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJMCH. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009;56(8):798-809.
12. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, y col. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58(9):384-397.
13. Oelke M, Bachmann A, Desczeaud A, y col. Guidelines on the management of non-neurogenic male LUTS. *European Association of Urology Guidelines*, 2011.
14. Burke N, Whelan JP, Goeree L, y col. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology* 2010;75(5):1015-1022.
15. Ho HS, Cheng CW. Bipolar transurethral resection of the prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol* 2008;18(1):50-55.
16. Bhansali M, Patankar S, Dobhada S, y col. Management of large (>60g) prostate gland: Plasmakinetic Superpulse (Bipolar) versus conventional (Monopolar) Transurethral Resection of the Prostate. *J Endourol* 2009; 23(1):141-145.
17. Kuntz RM. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2006;49:961-969.
18. Geavlete P. Is classical transurethral resection of the prostate, the gold standard endoscopic treatment for benign prostatic hyperplasia, in real danger of being replaced? *Eur Urol* 2010;58(9):356-359.

IV.3 LA ADENOMECTOMÍA PROSTÁTICA

Las opciones de tratamiento para LUTS/ HPB se ampliaron notablemente en los últimos veinte años con el desarrollo de tratamientos médicos y quirúrgicos mínimamente invasivos. Sin embargo, la adenomectomía a cielo abierto sigue teniendo un lugar importante en el tratamiento para este grupo de pacientes.

IV.3.a El mecanismo de acción

La exeresis quirúrgica del adenoma de la próstata (adenomectomía prostática) produce la desobstrucción de la vía urinaria baja y es el tratamiento más antiguo para la hiperplasia prostática benigna obstructiva.

IV.3.b El procedimientos quirúrgico

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico abierto son

- LUTS refractaria al tratamiento médico.
- Retención urinaria refractaria al tratamiento.
- Retención urinaria recurrente.
- Infección urinaria recurrente y refractaria al tratamiento.
- Hematuria de origen prostático refractaria al tratamiento médico.
- IRA o IRC obstructiva.
- Litiasis vesical.

También debe considerarse en pacientes con afecciones ortopédicas que impidan su colocación en posición adecuada para cirugía endoscópica.

Actualmente suelen utilizarse dos de las vías de abordaje: transvesical o retropúbica.

- a. Abordaje transvesical: Consiste en la enucleación del adenoma hiperplásico a través de una incisión extraperitoneal de la pared vesical anterior.

Técnicamente se efectúa un abordaje por incisión mediana infraumbilical. Cistotomía sobre la cara anterior de la vejiga. Disección digital o con tijera del adenoma buscando el plano entre la cápsula quirúrgica y el adenoma. Suturas hemostáticas en ambos ángulos posteriores y en la circunferencia posterior del cuello vesical. Sonda vesical de triple vía hematórica transuretral. Es opcional el uso de un catéter suprapúbico. La principal ventaja de esta vía es que permite una visión directa del cuello y mucosa vesical. En consecuencia, es ideal para el tratamiento de pacientes con un gran lóbulo medio de proyección intravesical, divertículos vesicales o litiasis vesical¹.

- b. Abordaje retropúbico: La enucleación del adenoma prostático se realiza a través de una incisión directa de la cápsula prostática anterior. Sus ventajas son una excelente exposición anatómica de la próstata, observación directa del adenoma durante la enucleación y de su sección en la zona distal así como una clara visión de la fosa prostática que facilita la hemostasia² siendo el traumatismo de la vejiga mínimo o nulo³. Técnicamente se efectúa abordaje por incisión mediana infraumbilical. Incisión transversa de la cápsula prostática anterior y enucleación del adenoma con el dedo índice. Cierre de la cápsula anterior. Sonda Fóley triple vía transuretral.

IV.3.c La eficacia

La adenomectomía prostática abierta es el tratamiento de elección para la hiperplasia prostática benigna de tamaño moderado a severo.

- En los LUTS: la adenomectomía prostática resulta en una mejoría de los síntomas obstructivos en un 63-86% y una mejoría del IPSS total entre un 60 y un 87%⁴.

- Uroflujometría: el incremento medio del $Q_{\text{máx}}$ luego de adenomectomía prostática es del 375% y en términos absolutos de 16 a 20 ml/seg.

- RPM: se observa un reducción de 86 a 98% del RPM luego de la adenomectomía prostática.

IV.3.d La tolerancia y seguridad

Las tasas globales de morbilidad y mortalidad asociadas con la adenomectomía prostática son cada vez más bajas⁵.

Complicaciones intraoperatorias: la mortalidad ha disminuido en las últimas dos décadas y es menor a 0,25%. La necesidad de transfusión intraoperatoria es del 7 al 14%⁶.

La infección urinaria y la extravasación de orina, esta última sobre todo en la vía transvesical, son las complicaciones postoperatorias precoces más frecuentes, mientras que las complicaciones alejadas más frecuentes son la estenosis uretral y esclerosis del cuello vesical (6%)⁷. La incontinencia de esfuerzo y la incontinencia total se presentan en forma excepcional.

Como complicaciones postoperatorias precoces, las más frecuentes son la infección urinaria y la extravasación de orina, esta última sobre todo en la vía transvesical.

Los efectos adversos no urológicos más frecuentes son trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La incidencia de cualquiera de estas complicaciones es de menos del 1%, y la tasa de mortalidad global asociada a esta operación es cercana a cero⁷.

IV.3.e Las consideraciones prácticas

La elección entre las distintas técnicas depende de la preferencia del cirujano

IV.3.f Las conclusiones

La adenomectomía prostática es la más invasiva, pero la más efectiva y durable modalidad de tratamiento para la HPB, y es el tratamiento de elección para hombres con indicación quirúrgica por HPB de tamaño moderado a severo.

NE 1b. GR A.

IV.3.g Referencias bibliográficas

1. Malament M. Maximal hemostasis in suprapubic prostatectomy. *SGO* 1965;120:1307.
2. Walsh PC y col. Improved hemostasis during simple retropubic prostatectomy. *J Urol* 1990;143:1203.
3. Millin R. Retropubic prostatectomy. *Lancet* 1945;2:693.
4. Gacci M y col. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy. *BJU Int* 2003;91:196.
5. Serreta V y col. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in the late 1990s. *Urology* 2002;60:623.
6. Tubaro y col. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;166:172.
7. Varkarakis I y col. Long term results of open transvesical prostatectomy. *Urology* 2004;64:306.

IV.4 LA TERAPIA TRANSURETRAL CON MICROONDAS (TUMT)

IV.4.a El mecanismo de acción

La TUMT (Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia) consiste en el tratamiento del HPB en forma mínimamente invasiva mediante la utilización de energía en forma de microondas para calentar y así destruir el tejido prostático. Los catéteres transuretrales utilizan la oscilación de los campos magnéticos y eléctricos que irradian energía electromagnética, con frecuencias de 300 a 1300 MHz, lo que produce la inducción a la oscilación de las moléculas dipolares. El calor resultante destruye el tejido local mediante la inducción de la coagulación y la necrosis^{1,2}. La lesión térmica está relacionada en forma lineal con el tiempo, pero de manera exponencial con la temperatura, lo que implica que pequeños aumentos de temperatura pueden llevar a grandes aumentos en la necrosis celular inducida por el calor.

Con las modalidades actuales, las temperaturas pueden alcanzar los 60° C en el estroma prostático sin dejar de ser menos de 45° C en la uretra y recto^{5,6,7}.

El tamaño óptimo de la próstata debe ser de 30 a 80 g, aunque las glándulas fuera de este rango han sido tratadas.

IV.4.b Tecnología disponible

Todos los dispositivos de TUMT utilizan un sistema basado en un catéter que contiene una antena de microondas para el suministro de energía. El catéter contiene un balón inflado en la vejiga para asegurar la posición correcta durante el tratamiento.

Además, muchos catéteres emplean un canal de agua para la refrigeración durante el tratamiento. Los dispositivos están equipados con sondas de temperatura para controlar áreas como el recto, el pene y la uretra. TUMT generalmente se realiza de forma ambulatoria, lo que contribuye a su ascenso como un "procedimiento de la oficina."

El control del dolor se realiza con el uso de anestésicos locales. Estos se complementan a menudo por una combinación de analgésicos orales y ansiolíticos.

Antenas de diseño

Estos dispositivos pueden emplear las de tipo monopolar coaxial o antenas bipolares en espiral. Las antenas bipolares representan un nuevo avance en la tecnología de las antenas, con una impedancia ajustable para reducir al mínimo los "backheating" no deseados.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento influye directamente en la dosis total térmica suministrada al tejido prostático. La duración del tratamiento en sí se ve influida por la eficiencia del dispositivo de calefacción, que depende de la tasa de absorción específica (SAR), una propiedad intrínseca de cada tejido, así como factores externos, tales como la presencia de un mecanismo de refrigeración activa.

Catéter vesical y Diseño

Los catéteres TUMT poseen un balón inflable para asegurar la colocación adecuada del catéter durante el tratamiento.

A pesar de que el balón queda generalmente fuera de la geometría de calefacción eficaz de la energía de microondas TUMT, tiene el potencial para actuar como un disipador de calor, degradando así la eficiencia global de calentamiento del dispositivo. La vejiga está generalmente llena de agua durante el tratamiento para disipar los efectos del calentamiento del globo del catéter.

En resumen, lograr la destrucción del tejido de la próstata es determinada por la duración y la cantidad de energía, el flujo de la sangre y los dispositivos refrigerantes.

Dispositivos aprobados por la FDA

- TMX-2000™ (TherMatrx®, American Medical Systems)

El sistema TMX-2000™ representa la potencia más baja (23W) TUMT dispositivo disponible, que opera a 915 MHz y carece de un mecanismo de enfriamiento¹².

El catéter ofrece distintas variables que irradian longitudes de bobina helicoidal: de 2,5 cm de longitud de la uretra prostática a 5 o 5,7 cm de longitud de la próstata. El TMX-2000 está contraindicado en pacientes que han recibido irradiación pélvica y es aprobado por la FDA sólo para el alivio de los síntomas.

- Prostatron® (Urologix, Inc.)

Opera a una frecuencia de 1296 MHz, significativamente mayor que otros sistemas de y es capaz de generar hasta 80W de potencia.

- Targis® (Urologix, Inc.)

Usa una antena bipolar con frecuencias en el rango de 902 a 928 MHz.

El balón de la sonda en el sistema de Targis® se infla con agua y se coloca 0,4 cm de distancia desde el extremo de la antena. Targis® es el único que utiliza agua de refrigeración a 8° C durante el tratamiento para proteger el cuello vesical, uretra y la vejiga. Las contraindicaciones para Targis® incluyen una longitud de la uretra prostática a menos de 3 cm y lóbulo medio importante. El ThermoCath® (CTC, Urologix, Inc.) es una actualización de tercera generación para el diseño. Targis® emplea un globo expandible uretral y logra enfriar con mayor eficacia la superficie de la uretra durante el tratamiento, lo que permite un mayor suministro de energía seguro para la próstata. El tiempo de tratamiento se ha reducido a 28,5 minutos.

- CoreTherm® (ProstaLund, Inc.)

CoreTherm® es el único dispositivo TUMT en utilizar una sonda intersticial con tres sensores para monitorear la temperatura intraprostática, proporcionando así un mecanismo para controlar y ajustar el volumen de la ablación de tejido⁴. Utiliza microondas a 915 MHz con tres sondas de diferentes longitudes: blanco (para la próstata mayor de 55 mm de longitud), azul (para próstatas de 30 a 55 mm) y amarillo (para próstatas de menos de 30 mm) y puede entregar hasta 100 W de potencia.

- Prolieve™ (Boston Scientific Corporation)

El sistema Prolieve™ utiliza una frecuencia de 915 MHz con una antena monopolar. Contiene un globo expandible uretral que se infla con agua que circula y mantiene a 34° C. A pesar de la pérdida esperada de energía que se prevé a partir de la disipación de calor con este gran volumen de agua de refrigeración, el sistema es capaz de correr a 50 W para alcanzar las temperaturas intersticiales de 41 a 46° C.

IV.4.c La eficacia

En general, los datos de un fabricante de un dispositivo no pueden aplicarse a los datos de otros dispositivos de otros fabricantes, ya que cada uno tiene sus propias características de la entrega de potencia, dando lugar a diferentes niveles de destrucción de los tejidos.

- Sistema TMX-2000™

Albala y col. en 2002¹³ realizaron un estudio multiinstitucional aleatorio con 119 pacientes. En el mismo encontraron una disminución estadísticamente significativa en el índice de síntomas AUA (AUASI), se observó un descenso de 22,4 a 10,6 a los 12 meses, aunque hubo una recateterización en un 16,8% de los pacientes. La tasa de flujo urinario máximo ($Q_{\text{máx}}$) aumentó de 8,9 a 13,5ml /seg.

- Prostatron®

Lau y col. revisaron los resultados de cinco años de Prostatron® 2.0 en 64 pacientes con HPB¹⁴. Se requirió retratamiento en el 50% de los pacientes. La media de puntuación de Madsen-Iverson se redujo de 12,9 a 5,7. El $Q_{\text{máx}}$ y residuo postmiccional (PVR) no se modificaron significativamente; 15,6% de los pacientes experimentaron una respuesta completa y el 23,5% una respuesta parcial.

Laguna y col. estudiaron 388 pacientes tratados con Prostatron 2.5 o 3.5¹⁵. Una mejora del 50% o más se observó en el IPSS, la puntuación de la calidad de vida (QoL), y $Q_{\text{máx}}$ en el 57%, 62% y 44% de los pacientes.

La más amplia experiencia Prostatron® la presenta Vesely y col., sobre 11 años de seguimiento de 452 pacientes tratados con ProstaSoft 2.0 (323 pacientes) o 3.5 (129 pacientes)¹⁶. Con la versión 2.0, el 67% de los pacientes se mostraron satisfechos con los resultados del tratamiento; 18% de los pacientes experimentó complicaciones, un 25% infecciones urinaria bajas, y el 16% retención urinaria. El retratamiento fue requerido en el 32% de los pacientes. Puntuaciones de IPSS

y la calidad de vida se redujeron de 15,9 y 2,9 a 12,0 y 2,1, respectivamente. Con Prostatsoft 3.5, el 82% de los pacientes se mostraron satisfechos. 17% tuvo complicaciones, a saber: un 25% de infecciones del tracto urinario, y el 26% de retención urinaria. En el 7% fue necesario repetir el tratamiento. Puntuaciones de IPSS y la calidad de vida se redujeron de 19,8 y 3,8 a 11,2 y 1,5, respectivamente.

- Targis®

Djavan y col. comparan 51 pacientes tratados con TUMT Targis® vs. 52 pacientes tratados con α -blockers¹⁷; mientras IPSS, $Q_{\text{máx}}$ y las puntuaciones de la calidad de vida mejoraron para ambos grupos, el grupo TUMT ha demostrado una mayor magnitud en la mejora. Diferencias entre los grupos fueron de 35%, 22% y 43% superior, respectivamente, para el grupo de TUMT.

En el mayor estudio con Targis® participaron 345 pacientes¹⁸. En este estudio, Kaplan y col. demostraron que el 65% de los pacientes mostraron al menos una reducción del 50% en las puntuaciones de los síntomas durante el primer año, con una mejoría del IPSS medio de 11,1 puntos.

- CoreTherm®

Gravas y col. muestran la experiencia de una sola institución con el tratamiento Feedback ProstaLund (PLFT)¹⁹. Con PLFT, a diferencia de los dispositivos de TUMT estándar, el IPSS disminuyó desde 21,9 hasta 7,1, mientras que $Q_{\text{máx}}$ aumentó de 8,4 a 17,8 ml/seg en 12 meses. El cambio medio en el volumen de la próstata fue de 19 ml en el mismo período de tiempo. No se observaron efectos adversos graves, aunque la capacidad de eyaculación fue ligeramente menor (78% a 51,4%). Los dispositivos más nuevos han aumentado la capacidad de la ablación del tejido a través de la generación de temperaturas cada vez más altas con sistemas de alta potencia y los mecanismos de enfriamiento más eficientes. TUMT es claramente capaz de mejorar los síntomas asociados con la HPB, a pesar de su menor tasa de efectos secundarios relacionados con el tratamiento, esto se refleja en el precio de menor eficacia en comparación con la RTUP. Esto ha dado lugar a mayores tasas de retratamiento (20-25%) con respecto a la RTUP.

IV.4.d La tolerancia y seguridad

El tratamiento es bien tolerado, aunque requiere tratamiento endovenoso del dolor durante el procedimiento.

Comparado con la RTUP, el TUMT tiene menor incidencia de hospitalización, hematuria, bloqueo por coágulos y estenosis de uretra. Pero es mayor el tiempo de sondaje, la incidencia de disuria/urgencia y retención urinaria. Los datos agrupados mostraron que el TUMT tiene menos impacto sobre la función sexual (disfunción eréctil, eyaculación retrógrada) que la RTUP^{20,21}.

IV.4.e Las consideraciones prácticas

Ventajas:

- + Tratamiento ambulatorio
- + Analgesia mínima o sedación
- + Bajas complicaciones
- + Buena tolerancia
- + Baja morbilidad
- + Operador independiente

Desventajas:

- + Cateterización prolongada
- + Disuria prolongada
- + No se obtiene tejido para patología
- + Tasa de re-tratamiento por definir
- + No indicados en presencia de lóbulo medio
- + No indicados en próstatas > a 80 g

IV.4.f Las conclusiones

Desde el punto de vista práctico, se puede recomendar el procedimiento a los pacientes que tienen síntomas moderados/importantes con una leve-moderada obstrucción y especialmente a los pacientes añosos con comorbilidades debido a que no es precisa la duración de la eficacia a largo plazo.

NE 2/3. GR B.

IV.4.g Referencias bibliográficas

1. Corvin, S, Boesch S, Maneschg C, y col. Effect of heat exposure on viability and contractility of cultured prostatic stromal cells. *Eur Urol* 2000;37:499.
2. Labonte S. Numerical model for radio-frequency ablation of the endocardium and its expe-

- rimental validación. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41:108.
3. Bhowmick S, Swanlund D, Bischof J. Supraphysiological thermal injury in Dunning AT-1 prostate. *J Biomech Eng* 2000;122:51.
 4. Bolmsjo M, Schelin S, Wagrell L, y col. Cell-kill modeling of microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2000;14:627.
 5. Ito K, Furuya K, Okano Y, y col. Development and characteristics of a biological tissue-equivalent phantom for microwaves. *Electron Commun Jap* 2001; Part 1, 84:67.
 6. Zhu L, Xu L, Chencinski N. Quantification of 3-D electromagnetic power absorption rate in tissue during transurethral prostatic microwave thermotherapy using heat transfer model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:1163.
 7. Laguna M, Muschte R, Debruyne F. Microwave thermotherapy: historical overview. *J Endourol* 2000;14:603.
 8. Abbou C, Payan C, Viens-Bitker C, y col. Transrectal and transurethral hyperthermia versus sham treatment in benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized multicentre clinical trial. BPH Hyperthermia. *BJU Int* 1995;76:619.
 9. Larson T, Blute M, Tri J, y col. Contrasting heating patterns and efficiency of the Prostatron and Targis microwave antennae for thermal treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol* 1998;51:908.
 10. Walmsley K, Kaplan S. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: separating truth from marketing hype. *J Urol* 2004;172:1249.
 11. Davidson S, Sherar M. Theoretical modeling, experimental studies and clinical simulations of urethral cooling catheters for use during prostate thermal therapy. *Phys Med Biol* 2003;48:729.
 12. FDA Premarket Approval for the Thermatrx TMX-2000.
 13. Albala D, Fulmer B, Turk T, y col. Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrx TMx-2000. *J Endourol* 2001;16:57.
 14. Lau K, Li M, Foo K. Long-term follow-up of transurethral microwave thermotherapy. *Urol* 1998;52:829.
 15. Laguna M, Kiemenev L, Debruyne F, y col. Baseline prostate specific antigen does not predict the outcome of high energy transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2002;167:1727.
 16. Vesely S, Knutson T, Dicuio M, y col. Transurethral microwave thermotherapy: clinical results after 11 years of use. *J Endourol* 2005;19:730.
 17. Djavan B, Seitz C, Roehrborn C, y col. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urol* 2001;57:66.
 18. Kaplan S, Blute M, Bruskewitz R, y col. Long term efficacy and durability in 345 patients treated with transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: five-year results. *J Urol* 2002;147:292.
 19. Gravas S, Laguna M, de la Rosette J. Efficacy and safety of intraprostatic temperature-controlled microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, openlabel, single-center study with 1-year follow-up. *J Endourol* 2003;17:425.
 20. Hoffman RM, Monga M, Elliot S, y col. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004135.
 21. Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M, y col. 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(3):1002-6.

IV.5 LA ABLACIÓN TRANSURETRAL CON AGUJA (TUNA)

La ablación con aguja transuretral (TUNA) es un procedimiento mínimamente invasivo para el tratamiento del adenoma de próstata.

El procedimiento, que fue realizado por primera vez en 1993¹, emplea un generador de radiofrecuencia, un sistema endoscópico y catéteres-aguja descartables con protectores aislantes que cubren la retracción y la salida a 90 grados de electrodos dobles de 22 mm de longitud.

IV.5.a El mecanismo de acción

El sistema aplica radiofrecuencia de bajo nivel de energía (460 kHz) directamente al tejido hiperplásico para producir necrosis focales por coagulación de forma ovalada alrededor de las puntas de la aguja que llega a alcanzar una temperatura entre 100-110°, preservando la uretra y otras estructuras adyacentes^{1,2}. Cada aguja, al mismo tiempo, emite energía de radiofrecuencia suficiente para calentar la próstata a una temperatura superior a la necesaria para causar la lesión tisular.

Las moléculas de agua dentro de las células, al resistir el paso de la corriente eléctrica, vibran, produciendo fricción entre las mismas, lo que llevaría a un aumento de la temperatura en el tejido glandular. El número de inserciones y el tiempo del procedimiento (aproximadamente 30 minutos) dependen del tamaño de la próstata y su forma.

Con el tiempo el tejido necrótico se absorbe, lo que reduciría el volumen glandular³.

Los pacientes requieren de sonda vesical por un par de días. Los síntomas irritativos van mejorando con el tiempo y pueden durar hasta 3 meses.

IV.5.b Tecnología disponible

Actualmente el dispositivo disponible en los Estados Unidos es el dispositivo de TUNA comercializado por Medtronic⁴.

IV.5.c La eficacia

La conclusión actual es que la reducción en el volumen de la próstata es menor de lo que inicialmente fue publicado. La arquitectura histológica de la hiperplasia glandular es sustituida en parte por una cicatriz, dejando una modesta reducción en el volumen³.

El Grupo Especial de la AUA Guidelines concluyó que el grado de incertidumbre en relación al TUNA, es debido a la escasez de estudios de alta calidad⁴.

Los intentos de identificar a los candidatos favorables para el TUNA, tanto en términos de respuesta a corto plazo como en la durabilidad de las mejoras, se volvieron difícil de justificar e inconsistente a la hora de fundamentar⁴.

IV.5.d La tolerancia y seguridad

El procedimiento TUNA parece ser superior a la RTUP en términos de morbilidad asociada, requisitos de anestesia y duración de la estancia hospitalaria⁵.

El procedimiento TUNA es seguro, con baja tasa de complicaciones peroperatorias y pocas posibilidades de disfunción eréctil posterior. Las complicaciones, como la impotencia sexual, eyaculación retrógrada o incontinencia urinaria, son infrecuentes¹.

IV.5.e Las consideraciones prácticas

Se desconoce la durabilidad de los resultados a largo plazo.

Los pacientes deben ser conscientes de que existen importantes tasas de repetición del tratamiento y pocas mejoras en los síntomas y en la calidad de vida.

IV.5.f Las conclusiones

La Ablación Transuretral con Aguja (TUNA™) es una alternativa en el tratamiento de pacientes con HPB sintomática.

NE 2a. GR B.

IV.5.g Referencias bibliográficas

1. Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS, Hourriez L, Noel JC, Edwards SD. Transurethral needle ablation (TUNA): safety, feasibility and tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993, 24:415-423.
2. FDA. 510(k) Summary of Safety and Effectiveness-VIDAMED TUNA (Transurethral Needle Ablation) System [<http://http://fda.gov/cdrh/sumoct96.html>]
3. Brian Hill, William Belville, Reginald Bruskewitz, Muta Issa, Ramon Perez-Marrero, Claus Roehrborn, Martha Terris and Michael Naslund. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004;171:2336-2340.
4. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) ©2010 American Urological Association Education and Research, Inc.
5. Bouza, C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urology* 2006; 6:14

IV.6 LOS TRATAMIENTOS DE LA PRÓSTATA CON LÁSER

IV.6.1 La enucleación prostática con Láser Holmium (HoLEP)

En 1992, A.J. Costello y colaboradores describieron por primera vez el uso de energía láser para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna, utilizando en ese momento el neodimio (Nd): YAG. En 1995, P. Gilling describió el uso del Láser Holmium para el tratamiento de la patología obstructiva prostática. A partir de este momento, el uso del láser se popularizó con el advenimiento de nuevas energías láser y mejoramiento de las técnicas.

IV.6.1.a El mecanismo de acción

El Láser Holmium (Ho: YAG) es un láser pulsado cuyo mecanismo de acción es de fotovaporización. La longitud de onda (2140 nm) es absorbida ampliamente por el agua, lo que hace que se transforme en vapor de agua con la subsecuente coagulación de los pequeños vasos y vaporización de los tejidos. Esto permite poca penetración en los tejidos, que llega a ser de tan solo 0,4 mm, lo cual evita la carbonización. Al tener alta afinidad por el agua, permite trabajar no solo en la presencia de tejido (próstata, estenosis uretrales, de uréter y en vejiga), sino también en las litiasis de la vía urinaria.

Con este láser se pueden utilizar fibras de Cuarzo de disparo frontal de diferentes diámetros (220-365-550 microm y 1 mm) y también fibras de disparo lateral para vaporización. Las fibras de disparo frontal son reutilizables, lo que permite abaratar los costos de los procedimientos.

IV.6.1.b El procedimiento quirúrgico

Las técnicas empleadas pueden llevar a la enucleación, vaporización o resección prostática

1. Eucleación Prostática con Láser Holmium (HoLEP).

Se utiliza un equipo de Láser Holmium de 100 W y una fibra de Cuarzo de 550 micrómetros de disparo frontal. Para esta técnica se necesita un resector de doble flujo con un elemento de trabajo modificado que consta de una varilla con canal que estabiliza la fibra del láser. Se requiere además de un morcelador de alta velocidad para la extracción de la vejiga de los lóbulos prostáticos. Se utiliza solución fisiológica como líquido de irrigación.

La técnica de enucleación prostática imita la realizada en la adenomectomía, al separar los lóbulos prostáticos de la cápsula prostática y luego morcelarlos dentro de la vejiga. Esto permite tratar las próstatas de gran volumen, las cuales antes solo podían ser tratadas con cirugías abiertas. La vaporización prostática puede ser utilizada en las próstatas pequeñas ya que habitualmente es un procedimiento más lento y la fibra de disparo lateral tiene un tiempo de uso limitado.

Si bien existen diferentes técnicas para llevar a cabo el procedimiento, una de las más difundidas es la descrita por Gilling, la cual ha sufrido diferentes modificaciones.

Eucleación del lóbulo medio:

Se realizan dos cortes en la hora 5 y 7 (unión entre lóbulo medio y laterales) desde el cuello de la vejiga hasta el veru montanum, los cuales delimitan el lóbulo medio. Estos dos cortes deben llegar hasta la cápsula prostática, la cual se identifica por su color nacarado y pequeños vasos que transcurren sobre la misma. A la altura del cuello vesical se encuentran las fibras circulares del cuello que son diferentes al resto de la cápsula prostática.

Una vez demarcados los límites laterales del lóbulo medio se realiza un corte que une los dos canales previamente tallados a la altura del veru montanum. Se procede a enuclear el lóbulo en forma retrógrada una vez que se encontró el plano de la cápsula prostática y siguiendo la guía de las canaletas iniciales.

La camisa del resector actúa como ayuda para ir levantando el lóbulo e ir viendo el plano entre la cápsula y el adenoma, el cual se va cortando y coagulando con el láser.

A la altura del cuello vesical se debe tener cuidado en no realizar un trayecto subtrigonal, mediante el control de cuál es el camino hacia la vejiga.

Una vez liberado el lóbulo medio se procede a tratar los lóbulos laterales.

Enucleación de los lóbulos laterales:

Se continúan con los cortes que habíamos realizado demarcando el lóbulo medio y el lateral a la altura del veru montanum ascendemos para seccionar la mucosa a nivel del lóbulo apical. Aquí vemos la importancia de las canaletas iniciales, ya que las mismas facilitan la identificación del plano entre el adenoma y la cápsula prostática.

La búsqueda de la cápsula prostática se realiza manteniendo la camisa del resector sobre el veru montanum para evitar lesionar el esfínter y se debe intentar no dejar el lóbulo apical lo que dificulta mucho la enucleación posterior.

Una vez identificado el plano, con la ayuda de la camisa del resector se va realizando la enucleación en forma retrógrada, desde el veru montanum hacia el cuello. En las próstatas de gran tamaño, esto es más complejo y es muy importante mantener siempre la disección por el plano para no realizar perforaciones de la cápsula, ni entrar en el adenoma lo cual hace que se pierdan las relaciones y que el procedimiento se demore mucho más.

Una vez liberados los lóbulos laterales, estos quedan solo adheridos por la mucosa de la cara anterior (hora 12), por lo que se puede hacer un corte en hora 12 para terminar de liberar los mismos.

Morcelación:

Ya con los lóbulos dentro de la vejiga se procede a la hemostasia del lecho y la morcelación de los lóbulos prostáticos con el morcelador de alta velocidad, se debe mantener la vejiga siempre distendida para evitar la lesión de la misma.

2. Vaporización con Láser Holmium (HoLAP).

Es una técnica en la cual se utiliza un cistoscopio de 23F y una fibra de disparo lateral (DuoTome). La técnica no varía con respecto a las de la vaporización prostática. Se comienza con la vaporización del lóbulo medio, tallando primero canales en hora 5 y 7 y luego se procede al tratamiento de los lóbulos laterales. Si

bien es una técnica más sencilla, tiene como desventajas la falta de material para anatomía patológica y el corto tiempo de duración de las fibras.

3. Resección con Láser Holmium (HoLRP).

Es una técnica en la cual se utiliza el mismo equipamiento que en la enucleación y lo que se hace es la resección de chips de próstata en forma retrógrada. Esto hace que sea un procedimiento lento y tedioso por lo que se usa poco en la actualidad.

IV.6.1.c La eficacia

Hoy en día el procedimiento quirúrgico para la próstata con el Láser Holmium es eficiente, ofrece resultados comparables con la RTUP y la Cirugía Abierta con una baja morbilidad y estadía hospitalaria¹⁻⁴.

Los resultados en cuanto a mejoría de los síntomas (IPSS) y los valores de flujometrías postoperatorias son comparables a la RTU y las cirugías abiertas, con menores porcentajes de complicaciones¹⁻⁴.

Como ya ha sido demostrado, el HoLEP es un procedimiento seguro para los diferentes tamaños prostáticos, siendo muy útil en las próstatas mayores a 100 gramos^{5,13}.

Otro de los puntos importantes es que estos resultados se mantienen en el tiempo⁶.

Se puede obtener material para su estudio histopatológico, con el conocimiento de que la incidencia de cáncer en las muestras obtenidas se encuentra entre el 2 y el 10%¹².

IV.6.1.d La tolerancia y seguridad

Los trabajos de la literatura muestran que es una técnica que tiene menor índice de sangrado, se puede realizar en forma ambulatoria o con pocas horas de internación y permite retirar la sonda vesical en menor tiempo (24-48 hs)^{1-4,13}.

Debido a que la HPB se asocia al envejecimiento de la población y esto se correlaciona con un aumento de las comorbilidades de estos pacientes, se ha postulado al HoLEP como una terapia efectiva en pacientes con alto riesgo quirúrgico o anticoagulados⁷.

Todas las series que comparan HoLEP con RTUP demostraron mayor tiempo operatorio para HoLEP que para RTUP; no obstante los tamaños de próstata resecados con HoLEP fueron mayores⁸.

La utilización de solución fisiológica evita el síndrome de absorción o post RTU.

La tasa de transfusión sanguínea reportada en la literatura es de aproximadamente del 2%^{9-10,13}.

Una revisión de la literatura post HoLEP entre los años 2006 y 2008 evidenció una incidencia de estenosis uretral del 1,4 al 4,1% y de tabique vesicoprostático del 1 al 5,4% de los casos^{11,13}.

IV.6.1.e Las consideraciones prácticas

Es una técnica con menor índice de sangrado, se puede realizar en forma ambulatoria o con pocas horas de internación y permite retirar la sonda vesical en menor tiempo.

Se utiliza solución fisiológica como líquido de irrigación, lo cual evita el síndrome de absorción post RTU. Permite tratar próstatas de grandes volúmenes.

Como desventajas, podemos decir que se prolonga el tiempo quirúrgico, que se requiere de un instrumental específico y de una curva de aprendizaje prolongada. Finalmente, no siempre se obtiene material para anatomía patológica.

IV.6.1.f Las conclusiones

El HoLEP es una alternativa terapéutica para el tratamiento mínimamente invasivo de LUTS causado por próstatas de gran volumen, con baja morbilidad y resultados comparables a la RTUP y/o Cirugía Abierta.

NE 1b. GR A.

IV.6.1.g Referencias bibliográficas

1. Ehab A y col. Holmium laser enucleation or prostate for patients in urinary retention. *J Urol* 2005;66(4):789-793.
2. Salonia A y col. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: An inpatient cost analysis. *J Urol* 2006;68:302-306.
3. Kuntz RM y col. 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(1):160-6.

4. Ehab A y col. Holmium laser enucleation of the prostate: a size independent new gold standard. *J Urol* 2005;66(5A):108-113.
5. Kunts RM y col. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-follow up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008;53:160-8.
6. Gilling P, Aho T, Frampton C, Holmium laser enucleation of the prostate: Results at 6 years. *Europ Urology* 2007;04:052
7. Elzayat E y col. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 2006;175(4):1428-32.
8. Kuntz RM y col. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate. A randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004;172:1012-16.
9. Kuntz RM y col. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2006;46:961-69.
10. Kuo RL y col. Holmium laser enucleation of the prostate: morbidity in a series of 206 patients. *Urology* 2003;62(1):59-63.
11. Naspro R y col. A review of the recent evidence (2006-2008) for 532 nm photoselective laser vaporisation and holmium laser enucleation of the prostate. *Eur Urol* 2009;55:1345-1357.
12. Naspro R, Suardi N, Salonia A. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of prostate. Are the histological finding comparable? *J Urol* 2004;171:1203-6.
13. González MS, Favre G, Martinez P, y col. Enucleación Prostática con Láser Holmium. *Rev Arg de Urol* 2011;76(4):159-166.

IV.6 LOS TRATAMIENTOS DE LA PRÓSTATA CON LÁSER

IV.6.2 La vaporización de la próstata con láser verde

IV.6.2.a El mecanismo de acción

La propiedad característica del láser de Potassium Titanyl Phosphate (KTP láser) es su máxima absorción de energía por parte de la oxihemoglobina, y su reducida absorción por el agua, lo que se traduce en una marcada vaporización del tejido adenomatoso con escasa pérdida de energía en el líquido de irrigación. Esta diferencia de absorción energética por los componentes tisulares se denomina fotosensibilidad. El láser verde opera a una longitud de onda de 532 nm, de color visible verde en el espectro electromagnético, presentando un coeficiente de absorción mayor que otros láseres utilizados en medicina (**Tabla 1**).

La elevada temperatura que produce el láser verde permite la evaporación del agua intracelular resultando en la vaporización del tejido tratado, con la formación de burbujas visibles así como la cauterización de los vasos sanguíneos superficiales produciendo escaso sangrado intraoperatorio.

Otra de sus características es lograr una penetración tisular de 0,8 mm, lo que permite una mínima difusión de calor y coagulación en los tejidos profundos minimizando el edema y la disuria posterior¹. La fibra láser presenta un disparo lateral, con un área de vaporización amplia y un disparo cuasi-continuo que también contribuye a minimizar la acumulación de calor y el daño tisular profundo. Inicialmente, los equipos de láser verde presentaban una potencia máxima de 60 W. Con el correr del tiempo se han desarrollado dispositivos con mayor potencia. En el país se encuentran disponibles los equipos de 80 W (GreenLight PV[®]) que utiliza un láser de Nd: YAG emitido a través del cristal de KTP con lo que dobla la frecuencia y disminuye a la mitad la longitud de onda, y el de 120 W (GreenLight HPS[®] - LBO laser) que utiliza un cristal de triborato de litio, manteniendo la longitud de onda de 532 nm con un incremento de la potencia. En Europa y los Estados Unidos de Norteamérica se ha incorporado un equipo más potente, de 180 W (GreenLight XPS[®]). La mayor potencia de vaporización permite realizar procedimientos en adenomas prostáticos de gran tamaño en un tiempo reducido.

IV.6.2.b El procedimiento quirúrgico

El procedimiento puede realizarse con anestesia general o espinal. Se utiliza un cistofibroscopio de 23 Fr de doble corriente continua con una óptica de 30°, con solución fisiológica como líquido de irrigación. Se identifican los meatos uretrales, el cuello vesical y el veru montanum. El proceso de vaporización debe realizarse en forma cercana al tejido prostático sin contactarlo. La aparición de burbujas marcará una eficiente vaporización. El láser de 80 W debe tener una distancia aproximada de 1 mm y el de 120 W de 3 mm.

Han sido descritas diferentes técnicas quirúrgicas: la técnica de Malek, la incisión medial, la técnica en espiral y la de inicio por la comisura anterior². La más utilizada es la primera. Comienza en hora 5 y 7, en la unión de los lóbulos laterales con el lóbulo medio a fin de crear un buen espacio de trabajo. Para la vaporización del lóbulo lateral derecho se realiza un barrido de hora 11 a hora 7 rotando lentamente la fibra. La aparición de burbujas indica una buena calidad de vaporización. Evidenciada las fibras capsulares se procede a realizar la misma sistemática en forma contralateral. El lóbulo medio es vaporizado comenzando por el sector del cuello vesical hasta llegar al comienzo del veru montanum. Los lóbulos apicales también serán vaporizados. Teniendo como reparo el veru montanum se fija el cistoscopio en esa posición y girando en forma circular la fibra, de hora 1 a 11, se logra una correcta vaporización del tejido prostático con mínimo riesgo de lesión esfinteriana. Finalizado el procedimiento, se coloca una sonda vesical 20 Fr. Dado que habitualmente la orina es clara no se deja lavado vesical. El paciente puede retirarse a las pocas horas o permanecer un noche y ser dado de alta a la mañana siguiente. La sonda es retirada dentro de las 12-24 hs.

En los últimos dos años se ha incorporado la técnica de enucleación prostática combinada con vaporización con el láser verde. Esta técnica consiste en separar los lóbulos adenomatosos del plano capsular prostático, para luego con un morcelador retirar ese tejido de la vejiga. La eliminación del probable tejido remanente así como la correcta hemostasia se logra con la vaporización posterior. Las ventajas comparativas con la vaporización pura son la mayor rapidez en el procedimiento, la posibilidad de tratar adenomas más grandes y la obtención de tejido para estudio histológico. Las desventajas son la necesidad de utilizar un cistoscopio de mayor calibre, 24 o 26 Fr, la necesidad de contar con el morcelador y un mayor sangrado intraoperatorio.

IV.6.2.c La eficacia

Estudios simples: La mayoría de los trabajos publicados

muestran resultados con el láser de 80 W, utilizado habitualmente en volúmenes prostáticos menores de 70 g. Con eficacia en la mejoría del IPSS, Q_{max} y el residuo postmiccional en el corto y mediano plazo²⁻⁸. Los estudios con el láser de 120 W son más recientes y con seguimiento más acotado. Los resultados informados son favorables incluso en próstatas de tamaño mayor a 70 cc⁹⁻¹¹.

Estudios comparativos: Los estudios comparativos, prospectivos, randomizados o no, de efectividad de la vaporización prostática con láser verde han sido en su mayoría versus la RTU. Los resultados han sido similares en la mejoría de los síntomas miccionales en ambos procedimientos. Algunos estudios han mostrado inicialmente un mayor tiempo operatorio en el láser, en particular con el de 80 W¹²⁻¹⁷. Un estudio que compara la adenomecтомía a cielo abierto con el láser ha mostrado resultados similares¹⁸.

Tabla 1. Coeficientes de absorción de los láseres. Nótese la mayor absorción por la hemoglobina y la menor por el agua del láser KTP obteniendo un mayor coeficiente de absorción. Distintos tipos de láser utilizados en especialidades médicas.

Tipo de láser	Longitud de onda nm	Cromóforo	Uso
Láser de Co2	10600nm (infrarrojo)	H2O intra-extracelular	Dermatología
Láser Erbio-YAG	2940 nm (infrarrojo)	H2O intra-extracelular	Dermatología
Láser Holmium YAG	2140 nm (infrarrojo)	H2O intra-extracelular	Urología
Láser Nd: YAG	1060 nm (infrarrojo)	H2O intra-extracelular	Dermatología /Urología
Láser de Argón	488-414 nm	Hemoglobina	Lesiones vasculares
Láser DYE pulsado	577-585 nm	Hemoglobina	Lesiones vasculares
Láser de rubí	694 nm	Hemoglobina	Dermatología
Láser de diodo	800 nm	Hemoglobina	Dermatología
Láser de alejandrita	755 nm	Melanina	Dermatología
Láser KTP	532 nm	Hemoglobina	Urología

IV.6.2.d La tolerancia y seguridad

El perfil de seguridad y la tolerancia de la técnica de vaporización con láser verde son un punto fuerte de este método, merced a las propiedades físicas del láser, lo reproducible del método y la corta curva de aprendizaje.

Varios estudios simples y comparativos muestran que las complicaciones más temidas como el sangrado, la incontinencia, la retención urinaria, la perforación capsular, la infección y la estrechez uretral son escasas. El uso de solución fisiológica como líquido de irrigación ha suprimido el síndrome absortivo^{3,9,15-20}. Con respecto a la aparición de retroeyaculación, diversos reportes la informan en el orden del 40 al 60%^{6,21}.

IV.6.2.e Las consideraciones prácticas

Los puntos destacados de la vaporización prostática con láser verde son:

- Escaso sangrado: dado que la hemoglobina es el elemento que presenta el mayor coeficiente de absorción hace que la vaporización con láser verde presente escaso sangrado. La disminución de la hemoglobina intraoperatoria es mínima. Esta característica hace del método una indicación en particular en el paciente antiagregado o anticoagulado.

- Ausencia del síndrome de absorción post resección transuretral (RTU): el hecho de que la energía utilizada sea un haz lumínico permite realizar la vaporización con solución salina en lugar de agua o glicina como líquido de irrigación y así evitar un posible síndrome de absorción post RTU.

- Rápida recuperación: el procedimiento puede ser realizado en forma ambulatoria o con una mínima internación. Habitualmente no es necesaria la utilización de lavado vesical continuo al postoperatorio. El paciente se reincorpora rápidamente a su vida habitual.

- Utilización de instrumental de fino calibre: la estrechez uretral es una complicación rara en este tipo de procedimientos. La utilización de instrumental de fino calibre (23Fr) sumado a la ausencia de energía eléctrica minimiza la injuria térmica y física en la uretra.

- La técnica de vaporización tiene una curva de aprendizaje más rápida en comparación con las técnicas de enucleación prostática.

IV.6.2.f Las conclusiones

La vaporización prostática con láser verde presenta muy buenos resultados a mediano plazo en cuanto a la mejoría de los síntomas miccionales en próstatas de

tamaño pequeño y medio. El sangrado operatorio, la incontinencia, la estrechez uretral y el síndrome absortivo son complicaciones infrecuentes. En próstatas de mayor tamaño con láser de mayor potencia, los resultados a corto plazo son similares a los informados en próstatas de menor tamaño (nivel de evidencia 2a).

La vaporización prostática con láser verde tiene indicación en particular en aquellos pacientes con LUTS y terapia antiagregante o anticoagulante.

NE 1b. GR A.

IV.6.2.g Referencias bibliográficas

1. Araki M, Lam P, Wong. High-power potassium-titanyl phosphate laser photoselective vaporization prostatectomy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2008; 22:1311-1314.
2. Sancha FG, Bachmann A, Choi B, y col. Photoselective vaporization of the prostate (GreenLight PV): lessons learnt after 3500 procedures. *Prostate Cancer and Prostatic Dis* 2007;10:316-322.
3. Ruszat R, Seitz M, Wyler S, y col. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol* 2008;54(4):893-801.
4. Sandhu J, Vanderbrink K, Egan C, y col. High-power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. *Urology* 2004;64:1155-1159.
5. Malek R, Kuntzmann R, Barrett D. High power potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy. *J Urol* 2000;163:1730-1733.
6. Te A, Malloy T, Stein B, y col. Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. *J Urol* 2004;172:1404-1408.
7. Volkan T, Ihsan T, Yilmaz O, y col. Short term outcomes of high power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate. *Eur Urol* 2005;48:608-613.

8. Becher E, Borghi M, Chernobilsky V, y col. Vaporización prostática fotoselectiva (PVP) con Green Light PV: Los 100 primeros casos. Abstract N° 0-31 *Congreso Argentino de Urología* 2007.
9. Gu X, Strom K, Spaliviero M, y col. Intermediate outcomes of GreenLight HPS™ laser photoselective vaporization prostatectomy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2011;25(6):1037-1041.
10. Taşçi A, İlbey Y, Luleci H, y col. 120-W GreenLight laser photoselective vaporization of prostate for benign prostatic hyperplasia: midterm outcomes. *Urology* 2011;78(1):134-140.
11. Wong C, Araki M, Tonkin J. High-power potassium-titanyl-phosphate or lithium triboride laser photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic approach. *J Endourol* 2007;21(10):1141-1144.
12. Ruszat R, Wyler S, Seitz M, y col. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two centre study. *BJU Int* 2008; 102:1432-1439.
13. Bouchier-Hayes D, Anderson P, Van Appledorn S, y col. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol* 2006; 20(8):580-585.
14. Tuğcu V, Taşçi A, Sahin S, y col. Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008;22(7):1519-1525.
15. Al-Ansari A, Younes N, Sampige V. GreenLight HPS120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol* 2010;58(3):349-355.
16. Bachmann A, Schürch L, Ruszat R y col. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol* 2005;48(6):965-971.
17. Cleynenbreugel B, Srirangam S, Van Poppel H. High performance system GreenLight laser: indications and outcomes. *Current Opin Urol* 2009;19:33-37.
18. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G. Eighteen-month results of arandomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol* 22(10):2333-2340.
19. Spaliviero M, Araki M, Wong C. Short-term outcomes of Greenlight HPS laser photoselective vaporization prostatectomy (PVP) for benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Endourol* 2008;22(10):2341-2347.
20. Araki M, Lam P, Wong C. High-power potassium-titanyl-phosphate laser photoselective vaporization prostatectomy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2008;22(6):1311-1314.
21. Yasuhide H, Isao K, Yoshiki S. Photoselective vaporization of the prostate using high power (80W) KTP laser: One year follow up of the first 101 patients in Japan. *Intern J Urol* 2008;15:1067-1071.

IV.7 LOS STENTS PROSTÁTICOS

IV.7.a El mecanismo de acción

La primera endoprótesis para preservar la permeabilidad luminal fue implantada por Hans Wallstent, en 1969, como prevención de la reestenosis después de una angioplastia transluminal¹. En 1980, Fabian implantó un stent en la uretra prostática para el mantenimiento de la luz uretral². Los stents prostáticos se diseñaron principalmente como una alternativa para los pacientes con sondaje permanente no aptos para cirugía debido a la presencia de comorbilidades y/o mal estado general que le impiden someterse a otros procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, también se han valorado los stents prostáticos en varios estudios como opción principal de tratamiento en pacientes sin comorbilidades significativas o como alternativa para evitar el uso de catéter uretral en pacientes obstruidos con buen estado de salud en lista de espera de cirugía prostática^{3,4}.

El stent prostático precisa una adecuada función del detrusor y ausencia de obstrucción distal.

Los pacientes portadores de litiasis vesical, lóbulo medio grande, cáncer de vejiga e infección urinaria están excluidos del implante del stent. Se ha comunicado el uso del stent prostático en pacientes obstruidos portadores de cáncer de próstata^{5,6}.

Los stents pueden ser temporales o permanentes. Los stents permanentes son biocompatibles y permiten el crecimiento del urotelio a través de la malla cubriéndola totalmente evitando las incrustaciones, calcificaciones, infecciones y migración. La prótesis endouretral UroLume® es actualmente el único stent prostático permanente aprobado por la FDA. Es una malla biocompatible, tubular, entretrejida de alambre fino de una aleación de acero inoxidable autoexpansible, hecha para su uso en la uretra con un diámetro al expandirse de 14 mm (42 Fr.). Está disponible en las longitudes de 15, 20, 25, 30, 35 y 40 mm. Una vez que se expande del sistema de liberación se mantiene estable y flexible. La fuerza expansiva radial de la malla hace que se adhiera y se incorpore en la pared y permite que la uretra en esta zona permanezca abierta.

Los stents temporales no promueven la epitelización y pueden ser bioestables o biodegradables.

IV.7.b El procedimiento quirúrgico

La inserción del stent UroLume se efectúa en la mayoría de los casos de forma ambulatoria y con sedoanestesia, aunque puede emplearse una anestesia local o loco-regional. Con el paciente en posición de litotomía, se realiza una cistouretroscopia con lente de 0° que permite medir la distancia del cuello vesical en hora 12 (donde la uretra prostática es más corta) y hasta el veru montanum, para seleccionar la longitud de la prótesis, se utiliza un catéter medidor con un balón de Foley en su extremo proximal. El instrumento de colocación del stent tiene un diámetro externo de 21 Fr. y contiene la prótesis en la porción distal, en un estado de compresión. Puede ser manipulado con una mano mientras con la otra mano se sujeta el pene. El asidero delantero se sostiene con el pulgar y el trasero con el dedo medio. El instrumento tiene dos sistemas de seguridad: el primer seguro se libera al estar ya dentro de la vejiga y permite un despliegue parcial del stent; el movimiento longitudinal distal de la lente dentro del dispositivo permite verificar la posición del stent, el cual debe cubrir la longitud de la uretra prostática para controlar en particular que esté posicionado desde la hora 12 del cuello (condición que previene la formación de incrustaciones) hasta el veru montanum. El stent puede ser reposicionado cuantas veces sea necesario. Una vez confirmada la posición del stent, se libera el segundo sistema de seguridad y queda completamente abierto. Antes de extraer el dispositivo de liberación es importante estar seguro de que el stent quede completamente libre de dicho dispositivo, aunque actualmente el dispositivo se ha perfeccionado y se libera con suma facilidad. Se debe verificar que la prótesis, ya colocada en la uretra prostática, no salga hacia el cuello de la vejiga o se extienda hacia el esfínter. Sólo entonces el sistema de liberación se extrae de la uretra. Si la uretra prostática es mayor de 40 mm, se deben colocar dos prótesis, con un mínimo de 5 celdas de la malla superpuestas sobre la primera prótesis.

Superado el mes de implante, en los casos de inserción inadecuada con eventual migración o incrustación o en caso de hiperplasia epitelial del stent, puede resultar dificultoso retirarlo y generalmente se necesita anestesia general.

IV.7.c La eficacia

Stents permanentes:

En 1993, en Europa, se presentó el primer ensayo clínico controlado sobre implante de stent vs. RTUP en 86 pacientes con un seguimiento de un año⁷. El grupo stent presentó menor tiempo quirúrgico e internación sin necesidad de transfusiones sanguíneas ni síndrome post RTUP. La mejoría en síntomas y calidad de vida fueron similares para ambos grupos, pero el grupo RUTP presentó mejor flujo urinario. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el residuo postmiccional y la presión media del detrusor. Similares resultados sobre stent vs. RTUP fueron comunicados por el Department of Health and Human Services de los EE.UU. en el año 1994⁸ (Tabla 1).

En el mismo año se publicó la experiencia norteamericana en un estudio multicéntrico con 126 pacientes con el diagnóstico de hiperplasia prostática obstructiva, de los cuales 95 tenían síntomas moderados o severos de prostatismo y 31 presentaban retención urinaria y que fueron seguidos 24 meses después de la implantación de la endoprótesis UroLume^{®9}. En los 95 pacientes el IPSS disminuyó 38%, la $Q_{\text{máx}}$ aumentó 70% y el volumen de orina residual postmicción disminuyó 55%. A los 12 meses de seguimiento, la mayoría de las prótesis estaban completamente cubiertas por el urotelio. Aunque sus complicaciones significativas a largo plazo fueron mínimas, se extrajeron el 13% de las prótesis.

Una serie europea fue publicada contando con 140 pacientes con un seguimiento de 18 meses: 94 pacientes con HPB sintomática y 46 con retención aguda de orina. El grupo no retencionista mostró un aumento significativo del 54% de su $Q_{\text{máx}}$ y el grupo retencionista presentó un $Q_{\text{máx}}$ de 13,5 ml/s. La disminución media de puntos de síntomas fue de 7,6 y 3 (Madsen-Iversen), respectivamente. Se le removió el stent al 10% de los pacientes: 11 por mala posición y 3 por disuria persistente¹⁰.

Tabla 1. Eficacia del stent UroLume: estudios fundamentales.

Stent UroLume	n	Síntomas		$Q_{\text{máx}}$ (ml/s)		Seguimiento (meses)
		Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op	
Grupo Europeo ⁷	94	9,3 ^a	17,3	15,8	7,6	18
	46	R	13,5	R	3	
Grupo Norteamericano ⁹	95	14,3 ^a	5,4	9,1	13,1	24
	31	R	4,1	R	11,4	
Grupo Latinoamericano ¹¹	23	23,6 ^b	6,1	8,67	15	12,5
Revisión sistemática ¹²	990	Disminución IPSS: 10-12,4 puntos		Aumento $Q_{\text{máx}}$: 4,2-13,1 ml/s		144

^a Escala de Madsen; ^b IPSS; R: retención con catéter uretral.

En 1997, el grupo Latinoamericano para el estudio de UroLume® reportó en la reunión de la American Urological Association su estudio en 23 pacientes con HPB obstructiva con un seguimiento promedio de 12,5 meses, el cual encontró mejoría en el 82,6%; el IPSS disminuyó 26% y el $Q_{\text{máx}}$ aumentó 58%¹¹.

Una reciente revisión sistemática identificó 20 series de casos, con un total de 990 pacientes a los que se les implantó el stent UroLume®¹². Los 10 estudios que informaron sobre la puntuación de los síntomas demostraron una mejoría sintomática después de la inserción del stent, aunque el intervalo de tiempo de valoración variaba entre estudios. La disminución comunicada de las puntuaciones de Madsen-Iversen oscilaba entre 7,9 y 14,3 puntos, mientras que la de la IPSS disminuía en 10-12,4 puntos. Además, la media de $Q_{\text{máx}}$ aumentaba entre 4,2 y 13,1 ml/s después de la inserción del stent. Los datos agrupados procedentes de estudios con pacientes que utilizaban catéter uretral permanente mostraron que el 84% de los pacientes (148/176) había recuperado la capacidad de vaciar espontáneamente después del tratamiento con UroLume® con una media de $Q_{\text{máx}}$ que oscilaba entre 8,8 y 20 ml/s. A los 12 años de seguimiento, las medias de IPSS, $Q_{\text{máx}}$ y RPM eran de 10,82; 11,5 ml/s y 80 ml, respectivamente.

Las ventajas de utilizar esta prótesis en forma permanente son numerosas: anestesia mínima, breve tiempo quirúrgico, procedimiento total bajo visión, nula o mínima internación, sangrado escaso o nulo, se mantiene la eyaculación anterógrada, no se observan estenosis de uretra, no modifica el PSA, permite endoscopia y resección endoscópica, no es magnético (Elgiloy® - R.M.N.-Rx – Ultrasonido), fácil aprendizaje (mínima experiencia) y no necesita de equipamiento especial y costoso. Constituye una muy buena opción en pacientes añosos con hiperplasia benigna de próstata, retencionistas crónicos y con alto riesgo quirúrgico con pluripatología y polimedicación o que rechazan la cirugía (Tabla 2).

Es el único procedimiento mínimamente invasivo que no requiere sonda, orinando el paciente inmediatamente después del implante del stent.

Stents temporales:

Están diseñados para uso a corto plazo en la uretra y se utilizan principalmente para el alivio temporal de la obstrucción, pero también pueden ser utilizados como herramienta diagnóstica. Estos stents tienen la ventaja de no requerir segundos procedimientos para su remoción. Al presentar pequeño calibre son más propensos a la obstrucción por sangre u otros restos.

Tabla 2. Stent: técnica comparada con RTUP^{7,8}.

	STENT	RTUP
Anestesia	No - mínima	Sí
Aprendizaje	<	>
Tiempo quirúrgico	< 15´	30-60´
Catéter uretral	No	Sí
Lavado vesical	No	Sí
Micción inmediata	Sí	No
Internación	No - < 24 hs.	72 hs.
Biopsia	No?	Sí
Mortalidad perioperatoria	0%	1,5%
Fallo a los 5 años	30%	10%
Micción imperiosa	Sí, durante 3 meses	12,1 %
Sangrado	No	Sí
Eyaculación anterógrada	> 70%	No (73,4 %)
Estenosis uretral	No	3,11 %
Alteración del PSA	No	No
Incontinencia	No	1%
Síndrome RTUP	No	2%

Se ha sugerido su uso como una alternativa al catéter uretral en los pacientes a controlar el edema prostático después de ser sometidos a procedimientos mínimamente invasivos (TUNA, TUMT)¹³ o pacientes obstruidos en tratamiento con braquiterapia para el cáncer de próstata⁶.

También se ha sugerido el uso pre RTUP de un stent temporal biodegradable para evaluar el riesgo de incontinencia post RTUP¹⁴.

Los mejores datos sobre el stent prostático temporal son los facilitados por una revisión sistemática de la eficacia del Memokath, un stent prostático metálico que se expande y contrae con los cambios térmicos¹⁵. En total se revisaron 14 series de casos con 839 pacientes. El análisis de los siete estudios que comunicaron puntuaciones de síntomas descubrió que la inserción del Memokath se asociaba con una reducción de ¹¹⁻¹⁹ puntos en la IPSS y una reducción de 9 puntos en la escala de Madsen-Iversen. Sin embargo, es importante advertir que la valoración se realizó en distintos puntos temporales después de la colocación del stent. De forma similar, la inserción del stent produjo un aumento de la $Q_{\text{máx}}$ de 3 a 11 ml/s, aunque, de nuevo, el tiempo de valoración era variable después de la colocación.

IV.7.d La tolerancia y seguridad

En general, los stents pueden estar sujetos a un posicionamiento incorrecto que algunos autores lo denominan migración; mala tolerancia debida a una agudización de los síntomas urinarios e incrustación. Entre los principales eventos adversos posteriores a la colocación del stent se incluye el dolor perineal o síntomas irritativos de vaciado.

La revisión sistemática del UroLume® comunicó un índice de fracaso del 16% (104/666) dentro de los 12 meses después de la inserción, debido principalmente a una mala colocación del stent o migración (37%) o a síntomas recurrentes de vaciado obstructivo o irritativo (14%)¹¹. El índice global de fracaso a 5 años fue del 27% (50/188 stents), aunque muchos pacientes se perdieron durante el seguimiento o fallecieron con el stent colocado. En el estudio con el seguimiento más largo, el 18% de los pacientes (11 hombres) completaron los 12 años de seguimiento con el stent UroLume® *in situ*, mientras que 29 stents se retiraron (índice de fallo, 47%) y 22

pacientes fallecieron debido a enfermedades no relacionadas con los síntomas urinarios en el varón.

IV.7.e Las consideraciones prácticas

El stent ideal debe ser de fácil aplicación, flexible, removible, de diferentes tamaños, biocompatible y antimagnético.

Al intentar diseñar el stent prostático ideal, se ha desarrollado toda una gama de tipos de stents diferentes que han sido sometidos a estudios clínicos. Debido a los efectos secundarios y a la elevada tasa de migración, los stents prostáticos tienen un papel limitado en el tratamiento de la hiperplasia prostática obstructiva. Una nueva generación de stents extraíbles se está desarrollando, entre ellos el stent prostático Allium que es un stent de forma triangular para respetar la configuración de la luz uretral prostática, con recubrimiento especial para evitar incrustaciones y encajar dentro de la uretra prostática para evitar la migración¹⁶.

Los stents prostáticos siguen siendo una alternativa al sondaje uretral para los hombres que tienen retención urinaria crónica y se encuentran en situación de alto riesgo para la cirugía.

IV.7.f Las conclusiones

Los stents prostáticos constituyen una alternativa para los hombres no aptos para la cirugía con síntomas urinarios severos o con sonda vesical. Los stents pueden tener indicación en el alivio temporal de la obstrucción urinaria después de un tratamiento mínimamente invasivo.

NE 3. GR B.

IV.7.g Referencias bibliográficas

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch U, y col. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701.
2. Fabian KM. [The intra-prostatic "partial catheter" (urological spiral) (author's transl)]. *Urologe A* 1980;19(4):236-8.
3. Guazzoni G, Montorsi F, Coulange C, y col. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy

- patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. *Urology* 1994;44(3):364-70.
4. Corica AP, Larson BT, Sagaz A, y col. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. *BJU Int* 2004;93(3):346-8.
 5. Guazzoni G, Montorsi F, Bergamaschi P, y col. Prostatic UroLume wallstent for urinary retention due to advanced prostate cancer: a 1-year followup study. *J Urol* 1994;152:1530-2.
 6. Konety BR, Phenlan MW, O'Donnell WF, y col. UroLume stent placement for the treatment of post brachytherapy bladder outlet obstruction. *Urology* 2000;55:721-4.
 7. Williams G, Coulange C, Milroy EJ, y col. The UroLume a permanently implanted prostatic stent for patients at high risk for surgery. Result from 5 collaborative centers. *Br J Urol* 1993;72:335-340.
 8. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, y col. Clinical Practice Guidelines, Number 8: Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1994. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. *AHCPR publication no. 94-0582*.
 9. Oesterling J, Defalco A, Kaplan S, y col. The North American experience with the UroLume endoprosthesis as a treatment for benign prostatic hiperplasia: Long term results. *Urology* 1994;44:(3)353-362.
 10. Milroy E, Coulage C, Pansadoro V, y col. The UroLume permanent prostatic stent as an alternative to TURP: long-term European results. *J Urol* 1994;151:396A.
 11. Bassi S, Puscinski A, Lata J, y col. The urolume endoprosthesis as minimal invasive in the treatment of prostatic obstruction: the Latin American experience. American Urological Association Meeting 1997.
 12. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, y col. Epithelializing Stent for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review of the Literature. *J Urol* 2007;177(5):1619-24.
 13. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2007;17(1):1-6.
 14. Knutson T, Pettersson S, Dahlstrand C. The use of biodegradable PGA stents to judge the risk of post-TURP incontinence in patients with combined bladder outlet obstruction and overactive bladder. *Eur Urol* 2002;42:262-7.
 15. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, y col. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2006;98(4):806-10.
 16. Markovic B, Markovic Z, Filimonovic J, y col. New generation urethral stents in treatment of bladder outlet obstruction caused by prostate cancer. *Acta Chir Iugosl* 2005;52:89-92.

IV.8 LOS TRATAMIENTOS CON SUSTANCIAS INYECTABLES INTRAPROSTÁTICAS

IV.8.1 El etanol

La inyección de etanol anhidro ha sido utilizada desde el siglo 19 para tratar diversos tumores. Actualmente se utiliza el etanol anhidro para el tratamiento de carcinoma hepático, tumores de paratiroides, adenoma tiroideo, así como tratamientos de neurólisis en diversas afecciones neurológicas. Esto llevó a Zvara y col., en 1999, a realizar los primeros tratamientos en la hiperplasia prostática benigna¹. Desde entonces numerosos artículos científicos han sido publicados desde los hallazgos histológicos en modelos animales hasta experiencias clínicas en humanos.

Ditrolio en 2002 y Plante en 2003 publican dos trabajos de ablación prostática con etanol en humanos^{2,3}.

IV.8.1.a El mecanismo de acción

En reportes con modelos caninos se demostró que el etanol anhidro inyectado tanto por vía transperineal como por vía transuretral provoca necrosis hemorrágica por oclusión trombótica de arteriolas y vénulas y necrosis por deshidratación. De esta manera, provoca necrosis tisular y atrofia prostática⁴.

IV.8.1.b El procedimiento quirúrgico

El procedimiento se realiza bajo anestesia local, regional o general. La inyección de etanol se puede realizar por vía transuretral bajo control uretroscópico o por vía transperineal o transrectal bajo control ecográfico. Si se realiza bajo control endoscópico se puede utilizar una aguja 22 gauge curva con un mecanismo extensible que se introduce a través de un cistoscopio. Se puede inyectar entre un 15% a un 40% del volumen prostático de alcohol en diversos sitios de punción procurando no inyectar cerca de la cápsula, tomando un margen de seguridad de 2 cm, para no provocar lesiones de la misma. Puede tratarse también el lóbulo medio prostático inyectándolo de manera independiente. El procedimiento se puede realizar de manera ambulatoria. Se coloca una sonda vesical que será retirada entre los 3 y 4 días posteriores.

IV.8.1.c La eficacia

En los trabajos publicados se encontró una disminución estadísticamente significativa de los síntomas utilizando los cuestionarios IPSS, AUA-SI, BPH-II y QoL.

También se observaron cambios estadísticamente significativos en el $Q_{m\acute{a}x}$ y en el volumen prostático. La eficacia persistió a los 6 y 12 meses de evaluación^{5,6}. Goya y col. evaluaron la eficacia a lo largo de 3 años observando que la mejoría persiste durante ese período⁷.

IV.8.1.d La tolerancia y seguridad

En un trabajo publicado se realiza la evaluación del dolor medido según una escala visual analógica. La mayoría de los pacientes no tuvieron dolor, algunos un dolor leve, el 6,7% tuvieron un dolor moderado y el 12% presentaron dolor severo, todos estos últimos utilizando anestesia local sin sedación.

Se han realizado numerosos estudios evaluando la absorción del alcohol al torrente sanguíneo, daño hepático

y otras complicaciones al inyectar alcohol intraprostático y en los minutos posteriores demostrando que el procedimiento es seguro.

Se han descrito complicaciones menores como irritación, disconfort y hematuria, pero también se han descrito complicaciones muy serias como la necrosis vesical en 1 paciente que obligó a la derivación urinaria y una necrosis del uréter terminal que requirió de un reimplante ureterovesical.

IV.8.1.e Las consideraciones prácticas

De inyectarse bajo control endoscópico debe conocerse las medidas de diámetros prostáticos determinados previamente bajo ecografía transrectal con el fin de evitar inyectar la cápsula prostática ya que pueden generarse perforaciones de la misma.

Al inyectar el lóbulo medio debe evitarse la inyección del piso vesical con el fin de evitar la necrosis de la misma.

IV.8.1.f Las conclusiones

Los escasos datos de eficacia y seguridad no permiten emitir recomendación sobre este tratamiento en la práctica urológica habitual. En la actualidad es considerado experimental y sólo tiene lugar en protocolos de investigación.

IV.8.1.g Referencias bibliográficas

1. Zvara P, Karpman E, Stoppacher R, y col. Ablation of canine prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection. *Urology* 1999;54(3):411-5.

2. Ditrollo J, Patel P, Watson RA, y col. Chemoablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction. *J Urol* 2002;167(5):2100-3.
3. Plante MK, Gross AL, Kliment J, y col. Intraprostatic ethanol chemoablation via transurethral and transperineal injection. *BJU Int* 2003;91(1):94-8.
4. Goya N, Ishikawa N, Ito F, y col. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999;162(2):383-6.
5. Plante MK, Marks LS, Anderson R, y col. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177:1030-1035.
6. Grise P, Plante M, Palmer J, y col. 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(4):496-501.
7. Goya N, Ishikawa N, Ito F, Kobayashi C, y col. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol* 2004;172(3):1017-20.

IV.8 LOS TRATAMIENTOS CON SUSTANCIAS INYECTABLES INTRAPROSTÁTICAS

IV.8.2 La toxina botulínica

Si bien la fisiopatología de la HPB no se conoce con exactitud, se ha sugerido que la obstrucción por HPB se debe a dos componentes, un componente estático debido al agrandamiento prostático y a un componente dinámico debido al tono del músculo liso que existe en el estroma prostático. El componente estático se encuentra relacionado con el tamaño prostático y bajo control androgénico, mientras que el componente dinámico se encuentra bajo la influencia del simpático. Al disminuir el volumen y peso se disminuye la función prostática que se encuentra también bajo la influencia de la inervación autonómica. La inervación parasimpática colinérgica tiene un efecto importante en el crecimiento prostático y en la secreción de su epitelio, mientras que la inervación simpática está involucrada en la contracción de su músculo liso con la consecuente obstrucción. Además, la excesiva actividad simpática estimula el crecimiento epitelial y tiene efecto sobre el trofismo prostático. Por el contrario, la denervación quirúrgica de la próstata lleva a cambios atróficos en la glándula.

Un tratamiento que actúa sobre ambos mecanismos en forma simultánea es el más beneficioso ya que la relajación del músculo liso estromal permite una rápida acción y por lo tanto rápido alivio de la obstrucción y de los síntomas, mientras que el tratamiento sobre el tamaño prostático permite una mejoría a largo plazo con disminución de la progresión de la enfermedad y sus complicaciones asociadas.

IV.8.2.a El mecanismo de acción

En 1998, Rogi Doggwieler y col. inyectó Toxina Botulínica tipo A (OnabotulinumtoxinA) en próstatas de ratas, encontrando una disminución del tamaño prostático y un incremento de la actividad apoptótica luego de la aplicación de la toxina. Los autores concluyeron entonces que inhibiendo la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas se altera la expresión de los factores de crecimiento, resultando en muerte celular programada y por ello disminución del peso y volumen prostático¹.

La OnabotulinumtoxinA actúa sobre las terminales nerviosas provocando el bloqueo de la exocitosis de los neurotransmisores, incluidos la acetilcolina, norepinefrina y neuropéptidos sensitivos, alterando el control neural de la próstata con un impacto terapéutico beneficioso.

Existen entonces numerosos estudios clínicos que demuestran prometedores resultados en la efectividad de la OnabotulinumtoxinA como tratamiento de la HPB.

IV.8.2.b El procedimiento quirúrgico

La toxina botulínica puede ser inyectada por vía transrectal bajo control ecográfico, transperineal o transuretral por vía uretroscópica, utilizándose de 100 a 300 unidades.

IV.8.2.c La eficacia

Guercini y colaboradores inyectaron 150 U de OnabotulinumtoxinA en 16 pacientes con próstatas mayores a 80 ml y flujo máximo menor a 10 ml/seg. Al cabo de un mes se encontró una disminución del volumen prostático de 106 a 65 ml (38,7%), una disminución de la puntuación de síntomas prostáticos de 24 a 13 (48%), el antígeno prostático específico disminuyó de 9,5 a 6,8 ng/ml (28,4%). El residuo postmiccional disminuyó de 295 ml a 106 ml (64,1%) y el flujo máximo se incrementó de 8,2 a 15,4 ml/seg (87,8%) y todos los parámetros evaluados mantuvieron su mejoría a los 6 meses de seguimiento².

Por su parte, María y colaboradores inyectaron OnabotulinumtoxinA en las próstatas de 30 hombres, dividiéndolos en 2 grupos: el primero tratado con 200 U/4 ml solución salina y otro grupo tratado con solución salina solamente. El volumen del grupo que recibió la toxina disminuyó de 52,6 a 16,8 ml, y no hubo cambios significativos en el grupo de control (52,3 a 50,3 ml) a los 2 meses de seguimiento³.

Chuang y Chancelor estudiaron el efecto en 8 hombres con HPB sintomática. El volumen prostático se redujo de 61,6±8,7 a 50,0±5,9 ml (18,8%, $P < 0,05$), el puntaje de IPSS de 19,0±1,8 a 5,1±2,0 (73,1%, $P < 0,05$), QoL (Quality of Life) índice de calidad de vida de 3,9±0,3 a 1,5±0,2 (61,5%, $P < 0,05$) y el residuo postmiccional de 177,6±71,7 a 24,5±4,5 (86,2%, $P=0,06$). Q_{\max} aumentó de 7,5±1,8 a 12,9±0,5 ml (72%, $P < 0,05$) a un mes de seguimiento⁴.

Chuang y colaboradores trataron 41 pacientes con una media de 69,1 años, y puntuación de IPSS >8. 20 pacientes que presentaban próstatas menores a 30 ml fueron inyectados con 100 U, y 21 pacientes con próstatas mayores de 30 ml fueron inyectados con 200 U de OnabotulinumtoxinA. Pero el volumen prostático se mantuvo sin cambios en 12 de 41 pacientes (29,2%). Fuera de esos 12 pacientes se observó en 7 pacientes un 30% de mejoría en el flujo máximo, síntomas y calidad de vida. Estos resultados permiten inferir que el OnabotulinumtoxinA tiene más efecto sobre el componente dinámico que sobre el estático en las próstatas pequeñas mientras que en las próstatas grandes el beneficio se obtendría por disminución del tamaño (componente estático)⁵.

Silva y col. estudiaron a 21 pacientes (80+/-2 años) con HPB y catéter a permanencia recibiendo 200 U de OnabotulinumtoxinA. El volumen prostático se redujo de 70±10 ml a 57±10 ml ($P < 0,0006$) al mes y a 47±7 ml a los 3 meses. 16 pacientes (76%) restablecieron la micción, con un Q_{\max} promedio de 10,3±1,4 ml/s y PVR de 92±24 ml⁶.

Park y col. reportaron mejoría sintomática en 39 de 52 pacientes inyectando de 100 a 300 U por vía transperineal. El Q_{\max} mejoró un 15,5% ($P < 0,05$). Los síntomas de almacenamiento mejoraron más que los de vaciado. El IPSS, QoL, Volumen Prostático y el RPM disminuyeron un 30,3% ($P < 0,05$), 34,3%,

13,1% ($P < 0,05$) y 34,3% ($P < 0,05$), respectivamente. El período de seguimiento fue de 3 meses⁷.

Brisinda y col. reportaron sus resultados en 77 pacientes con dosis de 200 U, de los cuales 41 manifestaron mejoría subjetiva al mes y 55 a los 2 meses. Comparado con los valores basales, el PSA disminuyó de 6,2±1,7 a 4,8 (1,0 ng/ml $\pm P=0,03$) y el score de AUA 24,1±4,6 a 12,6±2,9 ($\pm P=0,00001$). A los 2 meses, el score de AUA se redujo un 63,9% ($\pm P=0,00001$). El PSA, el volumen prostático y el residuo postmiccional se redujo un 51,6% ($\pm P=0,00001$), 42,8% ($\pm P=0,00001$), y 55,9% ($\pm P=0,002$), respectivamente. Los Q_{\max} fueron mejorados significativamente⁸.

Por lo tanto, la inyección intraprostática de Toxina Botulínica tipo A proporciona una mejora sobre los síntomas en forma rápida, ya que actúa sobre las terminales nerviosas bloqueando la liberación de Acetilcolina (Ach) de las terminales de las neuronas autonómicas que inervan la próstata resultando en disminución de la secreción de norepinefrina que actúa en la contracción muscular de las fibras del estroma prostático (componente dinámico), y también sobre el volumen prostático ya que la denervación provocaría atrofia y apoptosis del epitelio glandular (componente estático) reduciendo su tamaño medido por ecografía transrectal. Así se obtiene una disminución de la resistencia uretral, la cual se ve expresada por un mayor caudal en la flujometría y en los parámetros de los estudios de Presión/Flujo.

Pero el interrogante sigue siendo cuál de los dos mecanismos antes mencionados es el más beneficioso para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior, flujo urinario y tamaño prostático.

IV.8.2.d La tolerancia y seguridad

Se reportaron 3 casos de disuria cuyos síntomas cedieron al día siguiente⁹. Larson y col. reportaron un caso de epididimitis aguda¹⁰. El procedimiento es considerado seguro¹¹.

IV.8.2.e Las consideraciones prácticas

La inyección intraprostática de toxina botulínica es una alternativa de tratamiento aceptable para pacientes de alto riesgo o que prefieren evitar las cirugías.

IV.8.2.f Las conclusiones

Los escasos datos de eficacia y seguridad no permiten emitir recomendación sobre este tratamiento en la práctica urológica habitual. En la actualidad, es considerado experimental y sólo tiene lugar en protocolos de investigación.

IV.8.2.g Referencias bibliográficas

1. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, y col. Botox induced prostatic involution. *Prostate* 1998;37:44-50.
2. Guercini F, Giannantoni A, Bard RL, y col. Intraprostatic botulin toxin injection in patients with severe benign prostatic hyperplasia a multicenter feasibility study. *J Urol* 2005;173:376-7.
3. Maria G, Brisinda G, Civello IM, y col. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003;62:259-65.
4. Chuang YC, Chancellor MB. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. The application of botulinum toxin in the prostate. *J Urol* 2006;176:2375-2382.
5. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, y col. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005;66:775-9.
6. Silva J, Silva C. 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;53:153-159.
7. Park DS, Cho TW. 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;47:706-714.
8. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by Botulinum Toxin of Lower Urinary Tract Symptoms Owing to Benign Prostatic Hyperplasia: Early and Long-Term Results. *Urology* 2009;73:90-94.
9. Silva J, Pinto R. 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.
10. Larson TR, Scottsdale AZ. Intraprostatic injection of botulinum toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRIS for accurate changes in size of the prostate. *J Urol* 2005;173:376-377.
11. Oeconomou A, Madersbacher H. Is Botulinum Neurotoxin Type A (BoNT-A) a Novel Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement? A Review of the Literature. *Eur Urol* 2008.

V. Los controles postratamientos

El control de los pacientes con tratamientos médicos o quirúrgicos no está estandarizado universalmente y surge de la experiencia de la práctica urológica.

Los principales elementos de control por el tratamiento de LUTS/HPB han sido consensuados en este comité con

- Cuestionario de síntomas (IPSS)
- Evaluación del residuo postmiccional
- Flujometría urinaria (opcional)

La frecuencia de los controles tendrá las variables en tiempo y frecuencia estimada en cada caso en particular y según el criterio del urólogo actuante.

A modo de orientación:

Los pacientes en tratamiento conductual o vigilancia: cada 6 meses.

Los pacientes en tratamiento médico, al mes y luego cada 3 o 6 meses, cuando se usen α -bloqueantes solos o combinados y a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento con inhibidores de la 5- α -reductasa. Una vez estabilizado el tratamiento se sugieren controles cada 6 meses.

En los pacientes en tratamiento con desmopresina, es importante evaluar la concentración de sodio en plasma el 3° y el 7° día, así como al mes, y luego cada 3 meses.

Los pacientes sometidos a cirugía de próstata deberán ser controlados periódicamente durante el primer mes y luego de retirada la sonda vesical para evaluar eficacia del tratamiento y eventos adversos.

Glosario

- 5 ARI: Inhibidores de la 5 α - reductasa
- Ach: Acetilcolina
- ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
- APE: Antígeno Prostático Específico
- AUA (American Urological Association): Asociación de Urología de los EE.UU.
- AUASI: Índice de Sintomatología Prostática de la Asociación de Urología de los EE.UU.
- AVP: Arginina vasopresina
- CUA: Asociación Canadiense de Urología
- DE: Disfunción Eréctil
- DHT: Dihidrotestosterona
- EA: Eventos adversos
- FDA (*U.S. Food and Drug Administration*): Administración de los Alimentos y los Fármacos de los EE.UU.
- GMPc: Guanosina Monofosfato Cíclico
- GR: Grado de Recomendación
- HoLAP: Vaporización prostática con láser Holmium
- HoLEP: Enucleación prostática con láser Holmium
- HoLRP: Resección prostática con láser Holmium
- HPB: Hiperplasia Prostática Benigna
- IC: Índice de Confianza
- IFIS: Iris Flácido Intraoperatorio
- iPDE5: Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5
- IPSS: Índice Internacional de Sintomatología Prostática
- KTP Láser: Láser de Potasio- Titanio- Fósforo
- LUTS: Síntomas del Tracto Urinario Inferior
- MLCC: Músculo Liso del Cuerpo Cavernoso
- NE: Nivel de evidencia
- ON: Óxido nítrico
- PSA: Antígeno Prostático Específico
- $Q_{\text{máx}}$: Flujo máximo
- QoL: Calidad de vida
- RAO: Retención aguda de orina
- RPM: Residuo postmiccional.
- RTUP: Resección Transuretral de Próstata
- SHBG: Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales
- SLD: Sildenafil
- STUI: Síntomas del Tracto Urinario Inferior
- T: Testosterona
- TDL: Tadalafilo
- TUIP: Incisión Transuretral de Próstata
- TUMT: Terapia Transuretral con Microondas
- TUNA: Ablación con Aguja Transuretral
- VAR: Vardenafil
- VH: Vejiga hiperactiva

Reglamento de publicaciones

Los trabajos deberán ser enviados a través de la página oficial de la Revista (www.revistasau.org) o por correo electrónico al director de la Revista Argentina de Urología,

Dr. Pablo Nicolás Contreras.

E-mail: sau@sau-net.org

La revista se reserva el derecho de rechazar los originales que no considere apropiados, así como sugerir modificaciones cuando el Comité Editorial lo considere necesario.

Los trabajos no deberán haber sido publicados anteriormente ni presentados simultáneamente a otra publicación. Una vez aceptados para su publicación, los derechos de publicación del mismo, incluyendo los derechos a reproducirlos en cualquier medio, pertenecen a la Revista Argentina de Urología y no podrán ser reimpresos sin autorización total o parcialmente.

Los trabajos enviados a la Revista Argentina de Urología deberán ser redactados y estructurados de acuerdo con las normas internacionales para presentación de artículos científicos establecida en el *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* que se pueden consultar en la siguiente dirección: **www.icmje.org**

El trabajo se presentará en formato WORD, usar fuente Arial tamaño 12.

- **En la 1ª página constará:** Título del trabajo en castellano y en inglés, nombres y apellidos completos de los autores, institución donde fuera realizado el trabajo, localidad y país. Si desea hacer mención de los cargos que desempeñan los autores, se hará una referencia a pie de página. El primer autor será considerado el autor responsable, por lo cual debe adjuntar dirección, teléfono, e-mail y fax si los hubiere. El autor responsable será el interlocutor válido entre el Comité Editorial y los miembros del trabajo. Los autores son responsables exclusivos de todas las opiniones, conclusiones y métodos que presenten sus escritos.
- **La 2ª página** incluirá el resumen del trabajo y las palabras clave en castellano y en inglés. El resumen constará de las siguientes partes: **Introducción/Objetivos, Material y Método, Resultados y Conclusiones** y no excederá de las 300 palabras.
- Las secciones del trabajo deberán estar estructuradas de la siguiente manera: **Introducción, Material y Método, Resultados, Discusión, Conclusiones.**
- **Introducción:** Brindará el contexto del problema, su naturaleza y significancia. Deberá expresar claramente el objetivo e hipótesis del trabajo y un resumen del fundamento lógico del estudio u observación. Se deberán mencionar las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. En la introducción no se deben incluir los resultados ni las conclusiones del trabajo.
- **Material y Métodos:** Se incluirá sólo la información que estaba disponible al momento de la planificación del estudio. Se deberán detallar las características de los participantes y los criterios de inclusión y exclusión. Deberá proveer las técnicas y los procedimientos seguidos, de tal manera que puedan ser reproducidos. En cuanto al análisis de los datos, se deben mencionar las pruebas estadísticas utilizadas y el programa utilizado a fin de que puedan ser verificados por los lectores.
- **Resultados:** Estos se deberán presentar con una secuencia lógica dentro del texto, junto con las tablas, figuras o ilustraciones, enfatizando las observaciones más importantes. Los datos organizados en las tablas o ilustraciones no se deberán repetir en el texto, solamente se resaltarán las observaciones importantes.

- **Discusión:** Se deberá enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio, sus limitaciones, las conclusiones que deriven de ellos y explorar las implicancias para nuevas investigaciones o su aplicación clínica. No se deberá repetir la información ya ofrecida en la introducción o en los resultados. En estudios experimentales es útil resumir los hallazgos principales, explicar los posibles mecanismos que justifican su aparición y compararlos o contrastarlos con los resultados de otros estudios.
- **Conclusión:** Deberá estar relacionada con los objetivos del estudio y sólo basada en lo que ha podido ser demostrado.
- **Referencias bibliográficas**
 - *Bibliografía de Revistas:* Apellidos e iniciales de todos los autores (a partir de tres autores se añadirá “y cols.”), título del trabajo en su idioma original, abreviatura de la revista según patrón internacional. Año; número del volumen: primera página y última. Si no conoce la abreviatura exacta de la revista citada consulte la lista de publicaciones periódicas del Index Medicus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>
 - *Bibliografía de Libros:* Apellidos e iniciales de todos los autores, título del libro en su idioma original, páginas, editorial, ciudad y año, en ese orden.
- **Figuras.** Se enviarán cada una en página aparte, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a 300 dpi. La revista se reserva el derecho a rechazar las figuras que no considere de calidad o inapropiadas, así como cuando el trabajo incluya un número excesivo de figuras. Las mismas deberán estar perfectamente numeradas e identificadas y ya posicionadas en el sentido en que han de ser publicadas. Las leyendas de las figuras irán a pie de página.
- **Tablas.** Con su título correspondiente se incluirán separadamente, con numeración independiente de las figuras y en caracteres romanos, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a 300 dpi.
- **Conflictos de intereses.** Deberán ser declaradas explícitamente las relaciones comerciales que pudieran existir entre los autores con compañías farmacéuticas u otras empresas involucradas directa o indirectamente con el estudio.
- **Los casos clínicos** deben presentarse en forma concisa, tendrán un máximo de 3 ilustraciones, en formato Tiff, con una resolución igual o superior a los 300 dpi, y no se acompañarán de un resumen inicial, guardando la siguiente estructura: La 1ª página como se expuso previamente, 2ª página: Introducción, Casos Clínicos, Discusión y, en páginas aparte, Bibliografía y las figuras como se expuso en el punto correspondiente. En el caso de contar con más de 3 figuras, deberá estar claramente justificado en el texto el uso de figuras adicionales.
- En la sección correspondiente a “**imágenes en urología**” se recibirán fotografías que ameriten ser divulgadas. En la primera página se seguirá con el formato previamente descrito, en la segunda página una breve reseña del contexto clínico y las figuras como se aclaró en el punto correspondiente.
- **Revisiones bibliográficas.** El director de la Revista Argentina de Urología elige el tema de la revisión y designa a tal fin un “Editor Invitado” que es el único responsable del contenido de la misma. El Editor invitado elige los autores que colaboran.
- Los trabajos enviados que no cumplan con los requisitos explicitados anteriormente serán remitidos al autor responsable para su modificación.

Publication Requirements

The manuscripts will be submitted via the official website of the Journal (www.revistasau.org) or by email to the Director of Revista Argentina de Urología, **Dr. Pablo Nicolás Contreras**.
E-mail: sau@sau-net.org

The Journal reserves the right to reject the originals that are considered inappropriate, and to suggest modifications considered by the Editorial Committee.

Prior or simultaneous publications in other journals are not permitted. Upon acceptance, the publication rights of the manuscripts, including the right to be reproduced in any media, belong to Revista Argentina de Urología, and they shall not be reprinted without total or partial authorization.

The manuscripts sent to the Revista Argentina de Urología shall be written and organized according to international requirements for submittance of scientific articles stated in *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Bio-medical Journals* that you can consult in the following address: **www.icmje.org**

The manuscript will be presented in WORD format, font Arial size 12.

- **Page 1 will include:** Manuscript title in Spanish and in English, full name of the authors, institution where the manuscript has been written, city and country. If you wish to include the authors' positions, include reference in footnote. The first author will be held responsible for the manuscript; therefore address, telephone, email and fax, if any, should be attached. This author will be the valid interlocutor between the Editorial Committee and the members of the manuscript. The authors are held responsible for all the opinions, conclusions and methods presented in the manuscripts.
- **Page 2 will include** the abstract of the manuscript and the key words in Spanish and in English. The abstract will provide the following parts: **Introduction/Objective, Material and Method, Results and Conclusions**, and it will not exceed 300 words.
- The sections of the manuscript will have the following structure: **Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusions**.
- **Introduction:** It will provide the context, nature and significance of the problem. It should clearly state the objective and hypothesis, and a summary of the fundamentals of the study or observations. Only references that are strictly relevant must be mentioned, without details. The results or conclusions of the manuscripts must not be included.
- **Material and Methods:** Only the information available at the time of the study plan will be included. The characteristics of the participants and the inclusion and exclusion criteria must be provided in detail. The techniques and procedures used must be provided, so that they can be reproduced. As regards the data analysis, the statistical tests and the programme used must be mentioned in order to be verified by the readers.
- **Results:** They must be presented in a logical sequence within the text, with tables, figures and graphs, emphasizing the most important observations. The data organized in the tables or illustrations must not be repeated in the text, only the important observations will be emphasized.
- **Discussion:** The new and important aspects of the study, its limitations and the conclusions derived from them must be emphasized, and the implications for new investigations or clinical application must be explored. The information provided in the introduction or in the results must not be repeated. In the experimental studies, it is useful to summarize the main findings, to explain the possible mechanisms that justify these findings, and to compare or contrast them with the results of other studies.

- **Conclusion:** It must be related to the objectives of the study and only based on what has been proven.
- **Bibliographic references:**
 - *Journal Bibliography:* Surnames and initials of all the authors (if more than three authors, add “et al”), title of the manuscript in its original language, journal abbreviation according to international standards, year; volume number: first and last page. If you do not know the exact abbreviation of the cited journal, consult the publishing list of the *Index Medicus* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>
 - *Book Bibliography:* Surname and initials of all the authors, book title in its original language, pages, publishing company, city and year, in the order mentioned.
- **Figures.** They will be sent on a separate page in Tiff format, with a resolution of at least 300 dpi. The journal reserves the right to reject figures considered inappropriate or of no quality, or if the manuscript includes an excessive number of figures. They must be numbered and identified, and in the position that has been published. The legends of the figures must be in footnotes.
- **Tables.** They will include its corresponding title separately, with different numbers from the ones in the figures, in Roman, Tiff format and a resolution of at least 300 dpi.
- **Conflicts of interests.** The business relationships that could exist between the authors and pharmaceutical companies or other companies involved, directly or indirectly, in the study must be disclosed.
- **The clinical cases** must be concise, with a maximum of 3 illustrations in Tiff format, with a resolution of at least 300 dpi, and they will not include an initial summary, and they will have the following structure: page 1 as mentioned before, page 2: Introduction, Clinical Cases, Discussion and, on separate pages, Bibliography and figures as mentioned before. If more than 3 figures are needed, the additional figures must be clearly justified in the text.
- In the “**Images in Urology**” section, only appropriate images will be accepted. On page 1, the format described before will be used; on page 2, a brief description of the clinical context and the figures as explained in the corresponding point.
- **Bibliographic reviews.** The Director of Revista Argentina de Urología chooses the topic for review, and appoints a “Guest Editor”, who is the only one held responsible for its content. The Guest Editor chooses the authors who cooperate.
- The submitted manuscripts that do not comply with the requirements mentioned above will be sent to the author held responsible for its modifications.

MV Comunicación & Marketing®
Director: Máximo J. Oberländer
Tel./Fax: (54-11) 4719-6399
E-mail: info@mvcomunicacion.com

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno electrónico o mecánico, incluyendo: las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del Copyright. La Revista de Urología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina. La Revista de Urología es un publicación de la Sociedad Argentina de Urología.
Pasaje De la Cárcova 3526 - (1172) Ciudad de Buenos Aires.

Editada por
MV Comunicación & Marketing®