

Directrices sobre el tratamiento de los STUI no neurogénicos en el varón

M. Oelke (Presidente), A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas,
M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette

© European Association of Urology 2011

ACTUALIZACIÓN EN MARZO DE 2011

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1532
1.1 Referencias	1532
2. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LOS STUI EN EL VARÓN	1533
2.1 Tratamiento conductual de espera vigilante	1533
2.2 Selección del paciente	1533
2.3 Educación, tranquilización y supervisión periódica	1533
2.4 Consejos sobre el estilo de vida	1534
2.5 Consideraciones prácticas	1534
2.6 Recomendaciones	1535
2.7 Referencias	1535
3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	1535
3.1 Antagonistas α -adrenoceptores (α -bloqueadores)	1535
3.1.1 Mecanismo de acción	1535
3.1.2 Fármacos disponibles	1536
3.1.3 Eficacia	1536
3.1.4 Tolerancia y seguridad	1538
3.1.5 Consideraciones prácticas	1539
3.1.6 Recomendaciones	1539
3.1.7 Referencias	1539
3.2 Inhibidores de la 5α -reductasa	1541
3.2.1 Mecanismo de acción	1541
3.2.2 Fármacos disponibles	1541
3.2.3 Eficacia	1542
3.2.4 Tolerancia y seguridad	1544
3.2.5 Consideraciones prácticas	1544
3.2.6 Recomendaciones	1544
3.2.7 Referencias	1544
3.3 Antagonistas del receptor muscarínico	1546
3.3.1 Mecanismo de acción	1546
3.3.2 Fármacos disponibles	1546
3.3.3 Eficacia	1547
3.3.4 Tolerancia y seguridad	1548
3.3.5 Consideraciones prácticas	1549
3.3.6 Recomendaciones	1549
3.3.7 Referencias	1549
3.4 Extractos de plantas – Fitoterapia	1550
3.4.1 Mecanismo de acción	1550
3.4.2 Fármacos disponibles	1551
3.4.3 Eficacia	1551
3.4.4 Tolerancia y seguridad	1554
3.4.5 Consideraciones prácticas	1554
3.4.6 Recomendaciones	1554
3.4.7 Referencias	1554
3.5 Vasopresina y análogos – Desmopresina	1555
3.5.1 Mecanismo de acción	1555
3.5.2 Fármacos disponibles	1556
3.5.3 Eficacia	1556

3.5.4	Tolerancia	1557
3.5.5	Consideraciones prácticas	1558
3.5.6	Recomendaciones	1558
3.5.7	Referencias	1558
3.6	Terapias de combinación	1559
3.6.1	α -bloqueadores + inhibidores de la 5 α -reductasa	1559
3.6.1.1	Mecanismo de acción	1559
3.6.1.2	Fármacos disponibles	1559
3.6.1.3	Eficacia	1560
3.6.1.4	Tolerancia y seguridad	1562
3.6.1.5	Consideraciones prácticas	1562
3.6.1.6	Recomendaciones	1563
3.6.1.7	Referencias	1563
3.6.2	α -bloqueador + antagonistas del receptor muscarínico	1564
3.6.2.1	Mecanismo de acción	1564
3.6.2.2	Fármacos disponibles	1564
3.6.2.3	Eficacia	1564
3.6.2.4	Tolerancia y seguridad	1565
3.6.2.5	Consideraciones prácticas	1566
3.6.2.6	Recomendaciones	1566
3.6.2.7	Referencias	1566
3.7	Aparición de nuevos fármacos	1567
3.7.1	Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5 (con o sin α -bloqueadores)	1567
3.7.2	Mecanismo de acción	1567
3.7.3	Fármacos disponibles	1567
3.7.4	Eficacia	1568
3.7.5	Tolerancia y seguridad	1569
3.7.6	Consideraciones prácticas	1570
3.7.7	Recomendaciones	1570
3.7.8.	Referencias	1570
3.8	Otros nuevos fármacos	1571
4.	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	1572
4.1	Resección transuretral de la próstata (RTUP) e incisión transuretral de la próstata (TUIP)	1572
4.1.1	Mecanismo de acción	1572
4.1.2	Procedimiento quirúrgico	1572
4.1.3	Eficacia	1573
4.1.4	Tolerancia y seguridad	1573
4.1.5	Consideraciones prácticas	1574
4.1.6	Modificaciones de la RTUP: resección bipolar de la próstata	1574
4.1.6.1	Mecanismo de acción	1574
4.1.6.2	Procedimiento quirúrgico	1575
4.1.6.3	Eficacia	1575
4.1.6.4	Tolerancia y seguridad	1575
4.1.6.5	Consideraciones prácticas	1575
4.1.7.	Recomendaciones	1576
4.1.8	Referencias	1577
4.2	Prostatectomía abierta	1579
4.2.1	Mecanismo de acción	1579
4.2.2	Procedimiento quirúrgico	1579
4.2.3	Eficacia	1580
4.2.4	Tolerancia y seguridad	1580

4.2.5	Consideraciones prácticas	1580
4.2.6	Recomendaciones	1581
4.3	Terapia transuretral de microondas (TUMT)	1581
4.3.1	Mecanismo de acción	1581
4.3.2	Procedimiento quirúrgico	1582
4.3.3	Eficacia	1582
4.3.4	Tolerancia y seguridad	1583
4.3.5	Consideraciones prácticas	1583
4.3.6	Recomendaciones	1584
4.3.7	Referencias	1584
4.4	Ablación transuretral con aguja (TUNA™) de la próstata	1586
4.4.1	Mecanismo de acción	1586
4.4.2	Procedimiento quirúrgico	1586
4.4.3	Eficacia	1586
4.4.4	Tolerancia y seguridad	1587
4.4.5	Consideraciones prácticas	1587
4.4.6	Recomendaciones	1587
4.4.7	Referencias	1588
4.5	Tratamientos de la próstata con láser	1589
4.5.1	Enucleación con láser de holmio (HoLEP) y resección de la próstata con láser de holmio (HoLRP)	1589
4.5.1.1	Mecanismo de acción	1589
4.5.1.2	Procedimiento quirúrgico	1589
4.5.1.3	Eficacia	1590
4.5.1.4	olerancia y seguridad	1590
4.5.2	Vaporización de la próstata con láser verde de 532 nm ('Greenlight')	1590
4.5.2.1	Mecanismo de acción	1590
4.5.2.2	Procedimiento quirúrgico	1591
4.5.2.3	Eficacia	1591
4.5.2.4	Tolerancia y seguridad	1591
4.5.2.5	Consideraciones prácticas	1592
4.5.2.6	Recomendaciones	1592
4.5.3	Referencias	1595
4.6	Stents prostáticos	1596
4.6.1	Mecanismo de acción	1596
4.6.2	Procedimiento quirúrgico	1596
4.6.3	Eficacia	1597
4.6.4	Tolerancia y seguridad	1597
4.6.5	Consideraciones prácticas	1598
4.6.6	Recomendaciones	1598
4.6.7	Referencias	1598
4.7	Nuevas operaciones	1599
4.7.1	Inyecciones intra-prostáticas de etanol	1599
4.7.1.1	Mecanismo de acción	1599
4.7.1.2	Procedimiento quirúrgico	1599
4.7.1.3	Eficacia	1600
4.7.1.4	Tolerancia y seguridad	1602
4.7.1.5	Consideraciones prácticas	1602
4.7.1.6	Recomendaciones	1602
4.7.2	Inyecciones intra-prostáticas de toxina botulínica	1604
4.7.2.1	Mecanismo de acción	1604
4.7.2.2	Procedimiento quirúrgico	1604
4.7.2.3	Eficacia	1604

4.7.2.4	Tolerancia y seguridad	1606
4.7.2.5	Consideraciones prácticas	1606
4.7.2.6	Recomendación	1606
4.7.2.7	Referencias	1606
4.8	Resumen de tratamientos	1607
5.	SEGUIMIENTO	1609
5.1	Espera vigilante (WW)- conductual	1609
5.2	Tratamiento médico	1609
5.3	Tratamiento quirúrgico	1609
6.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	1610

1. INTRODUCCIÓN

En el pasado, siempre se daba por supuesto que los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en los ancianos estaban relacionados directa o indirectamente con la hiperplasia benigna de próstata (HBP), el agrandamiento benigno de la próstata (BPE), o la obstrucción prostática benigna (BPO). Sin embargo, a veces resulta difícil o incluso imposible establecer una relación directa entre los síntomas y la HBP. Los últimos conocimientos y desarrollos sugieren que no todos los síntomas de la vejiga en los ancianos están necesariamente relacionados con la próstata (HBP-STUI), sino que, en cambio, podrían estar causados por la vejiga (hiperactividad del detrusor - síndrome de vejiga hiperactiva [VHA], baja actividad del detrusor o por el riñón (poliuria nocturna) (1). Debido a la gran prevalencia de HBP en los ancianos, que alcanza hasta un 40% en hombres a partir de los cincuenta y del 90% en hombres a partir de los noventa (2), los cambios prostáticos microscópicos parecen coexistir en silencio con otras disfunciones de la vejiga o del riñón en algunos hombres. Esta visión más diferenciada de los STUI ha llevado a una reforma del contenido y del panel de las directrices de la EAU sobre la HBP (3), que se han renombrado como Directrices de la EAU sobre los Síntomas No Neurogénicos del Tracto Urinario Inferior en varones (STUI). Dado que los pacientes buscan ayuda para los STUI y no para la HBP, se espera que unas directrices orientadas hacia los síntomas proporcionen una guía más realista y más práctica sobre el problema clínico que unas directrices específicas para la enfermedad. La valoración y tratamiento de los STUI neurogénicos se han publicado en todas partes y son válidos únicamente para hombres y mujeres con síntomas vesicales debidos a enfermedades neurológicas (4).

El nuevo panel de las directrices está formado por urólogos, un farmacólogo, un epidemiólogo y un estadístico y han estado trabajando en este tema durante los últimos 3 años sin intereses económicos. Las nuevas Directrices pretenden ofrecer consejo sobre la patofisiología y definiciones, valoración, tratamiento y seguimiento de las diversas formas de STUI no neurogénicos en hombres de 40 años o más. Estas directrices abarcan principalmente HBP-STUI, VHA, y la poliuria nocturna. Los síntomas del tracto urinario inferior en niños o mujeres y los STUI debidos a otras causas (por ejemplo, enfermedades neurológicas, tumores urológicos del tracto urinario inferior, cálculos, o incontinencia urinaria) están amparados en otras directrices de la EAU. Las nuevas directrices están escritas principalmente para los urólogos, pero también pueden ser utilizadas por los médicos de medicina general.

Las Recomendaciones de las Directrices de la EAU sobre Síntomas No Neurogénicos del Tracto Urinario Inferior (STUI) en el varón se basan en una búsqueda no estructurada del material publicado que ha utilizado las bases de datos de Pubmed-Medline, Web de Ciencia y Cochrane entre 1966 y el 31 de diciembre de 2009, en todos los idiomas, y ha utilizado los términos de búsqueda 'ensayos clínicos (aleatorios)', 'meta-análisis' y 'hombres adultos'. Cada artículo extraído ha sido analizado, clasificado y etiquetado de forma independiente con un Nivel de Evidencia (NE), conforme a un sistema de clasificación modificado a partir de los Niveles de Evidencia en Medicina basados en la Evidencia del Oxford Centre y que van desde meta-análisis (NE: 1a, nivel de evidencia más alto) hasta la opinión del experto (NE: 4, nivel de evidencia más bajo) (5). Para cada subsección, las conclusiones extraídas de los artículos correspondientes y los niveles de evidencia se han evaluado utilizando un Grado de Recomendación (GR), que va desde recomendación extremadamente recomendable (Grado A) a insuficiente (Grado C).

El panel de STUI No Neurogénicos en el varón pretende actualizar las Directrices de acuerdo con la estructura y los sistemas de clasificación indicados cada 2 años a partir de ahora.

1.1 Referencias

- 1 Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4): 651-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
- 2 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>

- 3 Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. 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 Nov;46(5):547-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
- 4 Stöhner M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
- 5 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].

2. TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LOS STUI EN EL VARÓN

2.1 Tratamiento conductual de espera vigilante

Muchos hombres con STUI no se quejan de altos niveles de molestia y, por tanto, son adecuados para un manejo no médico y no quirúrgico – una política de cuidados conocida como espera vigilante (WW). En este tipo de manejo es habitual incluir los siguientes componentes: educación, tranquilización, supervisión periódica y consejos sobre el estilo de vida. En muchos pacientes, esto se ve como el primer tercio de la cascada terapéutica y a la mayor parte de los hombres se les ha ofrecido la WW en algún momento. La WW es una opción viable para muchos hombres, ya que pocos, si no son tratados, evolucionarán hacia una retención urinaria aguda y complicaciones como insuficiencia renal y cálculos (1,2). De forma similar, algunos síntomas pueden mejorar de forma espontánea, mientras que otros se mantienen estables durante muchos años (3).

2.2 Selección del paciente

Debería evaluarse formalmente a todos los hombres con STUI antes de iniciar cualquier forma de manejo para identificar a aquéllos con complicaciones que puedan beneficiarse de una terapia de intervención. Los hombres con STUI de leves a moderados sin complicaciones (que no producen una seria amenaza para la salud), y que no están preocupados con sus síntomas, son adecuados para un ensayo de WW. Un gran estudio comparativo entre la WW y la resección transuretral de la próstata (RTUP) en hombres con síntomas moderados mostró que aquéllos que habían sido sometidos a cirugía habían mejorado su función vesical con respecto al grupo de WW (volúmenes de tasa de flujo y residual post-voidado [PVR]), encontrándose los mejores resultados entre aquéllos con unos niveles más altos de molestia. El treinta y seis por ciento de los pacientes pasó a cirugía a los 5 años, dejando un 64% que estaban bien en el grupo de WW (4). Aproximadamente el 85% de los hombres se mantendrá estable en WW a 1 año, deteriorándose progresivamente hasta un 65% a 5 años (5,6). No se entiende bien la razón por la cual algunos hombres se deterioran con la WW y otros no; una mayor preocupación por los síntomas y los volúmenes de PVR parecen haber sido los predictores de fallo más importantes.

2.3 Educación, tranquilización y supervisión periódica

Ahora existe un NE 1b de que el auto-manejo como parte de la WW reduce tanto los síntomas como la progresión (7,8) (Tabla 1). En este estudio, los hombres tratados con tres sesiones de auto-manejo, de forma aleatoria, además de los cuidados habituales tuvieron una mayor mejoría y una mejor calidad de vida a los 3 y 6 meses, en comparación con los hombres tratados solamente con los cuidados habituales. Las diferencias se mantuvieron durante 12 meses. Nadie está totalmente seguro de cuales son los componentes claves que son efectivos, pero la mayoría de los expertos creen que los componentes más importantes son:

- Educación sobre la afección del paciente;
- Tranquilización en cuanto a que el cáncer no es una causa de los síntomas urinarios;

- Esquema de supervisión periódica.

Tabla 1: El auto-manejo como parte de la espera vigilante reduce los síntomas y la progresión (7)

Ensayo	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	IPSS	Qmax (mL/s)	PVR (mL)	NE
Brown et al. (2007) (7)	52	Cuidados habituales	67	-1.3	-	-	1b
		Cuidados habituales más auto-manejo	73	-5.7 * †	-	-	

* *significativo, en comparación con los cuidados habituales ($p < 0.05$); † significativo en comparación con la base ($p < 0.05$). IPSS = International Prostate Symptom Score (Escala Internacional de Síntomas Prostáticos); Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario durante la uroflujometría libre; PVR = orina residual post-vaciado.*

2.4 Consejos sobre el estilo de vida

El papel exacto del asesoramiento sobre el estilo de vida a la hora de aportar beneficios, apreciado en los estudios informados hasta la fecha, sigue siendo incierto. Cambios de menor importancia en el estilo de vida y el comportamiento pueden tener un efecto beneficioso sobre los síntomas y pueden evitar un deterioro que precise tratamiento médico o quirúrgico. El consejo sobre el estilo de vida puede obtenerse a través de rutas formales e informales. Si se ofrece a hombres, probablemente incluiría lo siguiente:

- Reducción de la ingesta de líquidos en horas concretas con el objeto de reducir la frecuencia urinaria en los momentos más inconvenientes, por ejemplo por la noche o al salir con gente. No debe reducirse la ingesta total de líquidos diaria recomendada de 1500 mL.
- Evitar o moderar el consumo de cafeína y alcohol, que podrían tener un efecto diurético e irritante, aumentando, por tanto, la salida de líquidos y la frecuencia, la urgencia y la nocturia.
- Uso de técnicas de relajación y de doble vaciado.
- Vaciado uretral para evitar el goteo posterior a la micción.
- Técnicas de distracción, como apretar el pene, ejercicios respiratorios, presión perineal y 'trucos' mentales para apartar la mente de la vejiga y el retrete para ayudar a controlar los síntomas irritativos.
- Re-entrenamiento vesical, mediante el cual se anima a los hombres a 'aguantar' cuando tienen urgencia sensorial para aumentar la capacidad de la vejiga (hasta unos 400 mL) y el tiempo entre evacuaciones.
- Revisar la medicación del hombre y optimizar la hora de administración o sustituir los fármacos por otros que tengan menos efectos urinarios.
- Proporcionar la ayuda necesaria en caso de problemas de habilidad, movilidad o estado mental
- Tratamiento del estreñimiento.

2.5 Consideraciones prácticas

Los componentes del auto-manejo no han sido sometidos a estudio individualmente. Los anteriores componentes del asesoramiento sobre el estilo de vida se han obtenido de una metodología de consenso formal (9). Es necesaria una mayor investigación en esta área.

2.6 Recomendaciones

	NE	GR
Los hombres con síntomas leves son adecuados para la espera vigilante.	1b	A
A los hombres con STUI debería ofrecérseles consejo sobre el estilo de vida antes o durante el tratamiento.	1b	A

2.7 Referencias

- 1 Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. Br J Urol 1981 Dec;53(6):613-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
- 2 Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
- 3 Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate 1990;3(Suppl):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
- 4 Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic HBP: a department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998 Jul;160(1):12-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
- 5 Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. New Engl J Med 1995 Jan;332(2):75-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
- 6 Netto NR, de Lima ML, Netto MR, et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urol 1999 Feb;53(2):314-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
- 7 Brown CT, Yap T, Cromwell DA, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. BMJ 2007 Jan 6;334(7583):25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
- 8 Yap TL, Brown C, Cromwell DA, et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. BJU Int 2009 Oct;104(8):1104-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
- 9 Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, et al. Defining the components of self-management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. Eur Urol 2004 Aug;46(2):254-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

3.1 Antagonistas α -adrenoceptores (α -bloqueadores)

3.1.1 Mecanismo de acción

Históricamente, se ha asumido que los α -bloqueadores actúan inhibiendo el efecto de la noradrenalina liberada endógenamente en las células musculares lisas de la próstata, reduciendo así el tono prostático y la obstrucción a la salida de la vejiga. Los α_{1A} -adrenoceptores actúan como mediadores predominantemente, si no exclusivamente, en la contracción de la próstata humana (1). No obstante, se ha demostrado que los α -bloqueadores tienen escaso efecto sobre la resistencia a la salida de la vejiga determinada urodinámicamente (2) y que la mejoría asociada con el tratamiento de los STUI tiene escasa correlación con la obstrucción (3). De ahí que haya habido muchos debates sobre el papel de los α_1 -adrenoceptores localizados fuera de la próstata (por ejemplo, en la vejiga urinaria y/o la mé-

dula espinal) y de otros subtipos de α -adrenoceptor (α_{1B} - o α_{1D} -adrenoceptores) como mediadores de efectos beneficiosos de los α -bloqueadores. Los α_1 -adrenoceptores de los vasos sanguíneos, otras células musculares lisas no prostáticas, y el sistema nervioso central han sido considerados como mediadores de efectos secundarios durante el tratamiento con α -bloqueadores, y parecen estar involucrados los tres subtipos de receptores. Este concepto ha favorecido el uso de agonistas selectivos del adrenoceptor α_{1A} . Sin embargo, todavía no se ha determinado si la selectividad de α_{1A} es el único y principal factor para determinar una buena tolerancia.

3.1.2 Fármacos disponibles

Después del uso, al principio, de fenoxibenzamina y prazosina para el tratamiento de HBP-STUI, actualmente se utilizan principalmente cuatro α -bloqueadores:

- Alfuzosina HCL (alfuzosina);
- Doxazosina mesilato (doxazosina);
- Tamsulosina HCl (tamsulosina);
- Terazosina HCL (terazosina).

Durante cierto tiempo, la alfuzosina estuvo clínicamente disponible en Europa en tres formulaciones, la doxazosina y la tamsulosina en dos formulaciones cada una, y la terazosina en una sola formulación (Tabla 2). Aunque las distintas formulaciones tienen como resultado distintos comportamientos farmacocinéticos y, quizás, perfiles de tolerancia, el impacto clínico global de las distintas formulaciones es modesto. Aunque algunos países también disponen de indoramina, naftopidil y, más recientemente, silodosina, sólo existen datos clínicos limitados sobre estos agentes y, por tanto, no serán comentados en estas directrices.

Tabla 2: Propiedades farmacocinéticas fundamentales y dosis estándar de los α -bloqueadores autorizados en Europa para el tratamiento de los síntomas de HBP

Fármaco	t_{max} (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Dosis diaria recomendada
Alfuzosina LI	1.5	4-6	3 x 2.5 mg
Alfuzosina SR	3	8	2 x 5 mg
Alfuzosina XL	9	11	1 x 10 mg
Doxazosina LI	2-3	20	1 x 2-8 mg
Doxazosina GITS	8-12	20	1 x 4-8 mg
Tamsulosina MR	6	10-13	1 x 0.4 mg
Tamsulosina OCAS	4-6	14-15	1 x 0.4 mg
Terazosina	1-2	8-14	1 x 5-10 mg

t_{max} = tiempo hasta la máxima concentración plasmática; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; LI = liberación inmediata; SR = liberación sostenida; GITS = Gastrointestinal Therapeutic System (Sistema Terapéutico Gastrointestinal); MR = Liberación modificada; OCAS = Oral Controlled Absorption System (Sistema oral de absorción controlada).

3.1.3 Eficacia

Comparaciones indirectas entre α -bloqueadores, y comparaciones directas limitadas demuestran que todos los α -bloqueadores tienen una eficacia similar en dosis adecuadas (4). Estudios controlados han demostrado que los α -bloqueadores reducen típicamente, la International Prostate Symptom Score (IPSS) (Escala Internacional de Síntomas Prostáticos), después de un período de prueba, en un 35-40% aproximadamente, y aumentan la tasa máxima de flujo urinario (Q_{max}) en un 20-25% aproxi-

madamente (Tabla 3). Sin embargo, también se han producido considerables mejorías en los brazos correspondientes de placebo (4,5). En estudios abiertos (sin período de prueba), se documentaron mejorías en la IPSS de hasta un 50% y un aumento de Q_{max} de hasta el 40% (4,6).

Aunque estas mejorías tardaron algunas semanas en desarrollarse totalmente, se demostró una eficacia estadísticamente significativa sobre el placebo en un plazo de horas o días. Los α -bloqueadores parecen tener una eficacia similar, expresada como una mejoría porcentual en la IPPS, en pacientes con síntomas leves, moderados y severos (6). La eficacia de los α -bloqueadores no depende del tamaño de la próstata (7) y es similar en todos los grupos de edad (6). No obstante, los α -bloqueadores no reducen el tamaño de la próstata y no previenen la retención urinaria aguda en los estudios de largo plazo (8), por lo que, finalmente, algunos pacientes tendrán que someterse a un tratamiento quirúrgico. De todos modos, la eficacia de los α -bloqueadores parece haberse mantenido a lo largo de los últimos 4 años.

Tabla 3: Ensayos aleatorios, controlados con placebo, con α -bloqueadores en hombres con STUI (fármacos en orden cronológico; selección de ensayos)

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Cambio en Síntomas (%)	Cambio en Q_{max} (mL/s)	Cambio PVR (%)	NE
Jardin et al. (1991) [14]	24	Placebo Alfuzosina 3 x 2.5 mg	267 251	-32 ^a -42 ^{a,b}	+1.3 ^a +1.4 ^a	-9 -39 ^{a,b}	1b
Buzelin et al. (1997) [15]	12	Placebo Alfuzon 2 x 5 mg	196 194	-18 -31 ^{a,b}	+1.1 +2.4 ^{a,b}	0 -17 ^{a,b}	1b
van Kerrebroeck et al. (2000) [16]	12	Placebo Alfuzosina 3 x 2.5 mg Alfuzosina 1 x 10 mg	154 150 143	-27.7 -38.1 ^{a,b} -39.9 ^{a,b}	+1.4 +3.2 ^{a,b} +2.3 ^{a,b}	- - -	1b
MacDonald y Wilt (2005) [17]	4-26	Placebo Alfuzosina: todas las formulaciones	1039 1928	-0.9 ^b (Boyarski) † -1.8 ^b (IPSS) †	+1.2 ^b	-	1a
Kirby et al. (2001) [18]	13	Placebo Doxazosina 1 x 1-8 mg LI Doxazosina 1 x 4-8 mg GITS	155 640 651	-34 ^a -45 ^{a,b} -45 ^{a,b}	+1.1 ^a +2.6 ^{a,b} +2.8 ^{a,b}	- - -	1b
McConnell et al. (2003) [8]	234	Placebo Doxazosina 1 x 4-8 mg	737 756	-29 -39 ^b	+1.4 +2.5 ^{a,b}	- -	1b
Chapple et al. (1996) [19]	12	Placebo Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg	185 364	-25.5 -35.1 ^{a,b}	+0.6 +1.6 ^{a,b}	-13.4 -22.4 ^a	1b

Lepor (1998) [20]	13	Placebo Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg Tamsulosina MR 1 x 0.8 mg.	253 254 247	-28.1 -41.9 ^{a,b} -48.2 ^{a,b}	+0.5 +1.8 ^{a,b} +1.8 ^{a,b}	- - -	1b
Chapple et al. (2005) [21]	12	Placebo Tamsulosina MR 1 x 0.4 mg Tamsulosina OCAS 1 x 0.04 mg Tamsulosina OCAS 1 x 0.8 mg	350 700 354 707	-32 -43.2 ^b -41.7 ^b -42.4 ^b	- - - -	- - - -	1b
Wilt et al. (2002) [22]	4-26	Placebo Tamsulosina 1 x 0.4-0.8 mg	4122	-12 ^b (-1.1 Boyarski †) -11 ^b (-2.1 IPSS †)	+1.1 ^b	-	1a
Brawer et al. (1993) [23]	24	Placebo Terazosina 1 x 1-10 mg	72 69	-11 -42 ^{a,b}	+1.2 +2.6 ^{a,b}	- -	1b
Roehrborn et al. (1996) [24]	52	Placebo Terazosina 1 x 1-10 mg	973 976	-18.4 -37.8 ^{a,b}	+0.8 ^a +2.2 ^{a,b}	- -	1b
Wilt et al. (2000) [25]	4-52	Placebo Terazosina	5151	-37 ^b (-2.9 Boyarski †) -38 ^b (IPSS †)	+1.7 ^b	-	1a

Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre); PVR = orina residual post-vaciado; a = significativo en comparación con la base (indexado allí donde se evalúe) b = significativo en comparación con el placebo; † = valor absoluto.

3.1.4 Tolerancia y seguridad

Aunque la alfuzosina, la doxazosina, y la terazosina son similares en cuanto a su estructura molecular y a la ausencia de selectividad de subtipo de α_1 -adrenoceptor, el perfil de efectos secundarios de la alfuzosina es más parecido a la tamsulosina que a la doxazosina y la terazosina. Los mecanismos que subyacen en dicha tolerancia diferencial no se comprenden totalmente, pero pueden involucrar una mejor distribución de la alfuzosina y la tamsulosina en los tejidos del tracto urinario inferior. Otros factores, como la selectividad de subtipo y los perfiles farmacocinéticos de algunas formulaciones, también pueden contribuir al perfil de tolerancia de fármacos concretos.

Los efectos secundarios de los α -bloqueadores son astenia, mareo e hipotensión (ortostática). Aunque una reducción de la presión arterial puede beneficiar a los pacientes hipertensos, al menos parte de la astenia y el mareo observados pueden atribuirse a una reducción de la presión arterial. Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con la doxazosina y la terazosina, y son mucho menos comunes en el caso de la alfuzosina y la tamsulosina (coeficiente de probabilidad de eventos adversos de tipo vascular 3.3, 3.7, 1.7 y 1.4, respectivamente; las dos últimas no son estadísticamente significativas; [5]). En concreto, los pacientes con comorbilidad cardiovascular y/o medicación vasoactiva concomitante pueden ser susceptibles de vasodilatación inducida por los α -bloqueadores (9). Esto incluye los fármacos anti-hipertensivos, como los antagonistas del α -adrenoceptor, los diuréticos, bloqueantes del canal de Ca²⁺, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina, pero también inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) prescrita para la disfunción eréctil o los STUI en el varón (9).

A pesar el uso generalizado y largo tiempo sostenido de α -bloqueadores, se ha descubierto recientemente un efecto adverso ocular, denominado, síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés), en el contexto de la cirugía de cataratas (10). Aunque el IFIS se ha observado con todos los α -bloqueadores, la mayor parte de los informes estaban relacionados con la tamsulosina. No está claro si ello refleja un mayor riesgo con la tamsulosina que con otros α -bloqueadores, o si es porque tiene un uso más generalizado, especialmente porque la ratio entre las dosis que arrojan efectos oculares y los que actúan sobre el tracto urinario inferior es similar para todos los α -bloqueadores (11). Por lo tanto, parece prudente no iniciar un tratamiento con α -bloqueadores antes de una cirugía de cataratas, mientras que no debe interrumpirse un tratamiento existente con α -bloqueadores, aunque no está claro durante cuanto tiempo antes de que tenga lugar la cirugía. Hay que advertir que la ocurrencia de IFIS complica la cirugía de cataratas y la hace más difícil técnicamente aunque, sin embargo, no existen informes sobre un mayor riesgo para la salud en estos pacientes.

Como los STUI y la disfunción eréctil coexisten frecuentemente, el tratamiento médico de la HBP no debería deteriorar aún más la función sexual. Una revisión sistemática llegó a la conclusión de que los α -bloqueadores no afectan negativamente la libido, tienen un ligero efecto beneficioso sobre la función eréctil, pero a veces provocan una eyaculación anómala (12). Originalmente, se pensaba que la eyaculación anómala era retrógrada, pero datos más recientes demuestran que obedece a una aneyaculación (relativa), en la que la edad temprana sería un factor de riesgo evidente. Aunque la eyaculación anómala se ha observado más frecuentemente con la tamsulosina que con otros α -bloqueadores, esta diferencia no alcanzó relevancia estadística en estudios comparativos directos con la alfuzosina y no está asociada con una reducción global de la función sexual global (12). El riesgo aparentemente mayor de eyaculación anómala con la tamsulosina es interesante, ya que algunos fármacos aún más selectivos de α_{1A} , como la silodosina, conllevan un riesgo mayor (13), aunque sin embargo, todos los α -bloqueadores se dosifican para bloquear de forma efectiva los α_{1A} adrenoceptores. De ahí que todavía sea necesario dilucidar el mecanismo que subyace en la eyaculación anómala.

3.1.5 Consideraciones prácticas

Los α -bloqueadores representan el tratamiento farmacológico de primera línea para el tratamiento de los STUI en el varón. Todos los α -bloqueadores están disponibles en formulaciones adecuadas para su administración una vez al día. Para reducir al mínimo los eventos adversos se recomienda utilizar la titulación de la dosis para iniciar el tratamiento con doxazosina y terazosina; sin embargo, ello no es necesario con alfuzosina y tamsulosina. Debido a su rápido inicio de acción puede plantearse el uso intermitente de α -bloqueadores en pacientes con una intensidad fluctuante de los síntomas que no precisan de un tratamiento a largo plazo.

3.1.6 Recomendaciones

	NE	GR
Los α -bloqueadores deben ofrecerse a hombres con STUI de moderados a severos	1a	A

3.1.7 Referencias

- 1 Michel MC, Vrydag W. α_1 -, α_2 - and b-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006 Feb;147:Suppl 2:S88-S119.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
- 2 Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003 Jul;62(1):1-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
- 3 Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do α_1 -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>

- 4 Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerance of alpha1adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
- 5 Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-1-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
- 6 Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, et al. Comparison of tamsulosine efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
- 7 Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha-1-blocker alfuzosina does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):121-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
- 8 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al. The long-term effect of doxazosine, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
- 9 Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, et al. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
- 10 Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosine. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
- 11 Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y, et al. In vivo studies on the effects of alpha-1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006 Feb;372(5):346-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
- 12 van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha-1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Farmacos* 2006;66(3):287-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
- 13 Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha-1Adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006 Nov;98(5): 1019-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
- 14 Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Alfuzosine for treatment of benign prostatic hypertrophy. The HBP-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
- 15 Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, et al. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosine 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
- 16 van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosine 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3): 306-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
- 17 MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosine for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
- 18 Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, et al. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerance of doxazosine-gastrointestinal therapeutic system, doxazosine standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
- 19 Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al. 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 HBP). European Tamsulosine Study Group. *Eur Urol* 1996;29(2):155-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>

- 20 Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosine in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosina Investigator Group. *Urology* 1998 Jun;51(6):892-900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
- 21 Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosine oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (STUI/HBP): Efficacy and tolerance in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44.
- 22 Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosine for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD002081.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
- 23 Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosine in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosine Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
- 24 Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosine versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996 Feb;47(2):159-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
- 25 Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, et al. Terazosine for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>

3.2 Inhibidores de la 5 α -reductasa

3.2.1 Mecanismo de acción

Los efectos de los andrógenos sobre la próstata están mediatizados por la dihidrotestosterona (DHT), que es convertida principalmente en las células del estroma prostático a partir de su precursora, la testosterona, por la enzima 5 α -reductasa, una enzima esteroide con vínculo nuclear (1). Hay dos isoformas de esta enzima:

- La 5 α -reductasa tipo 1, con expresión y actividad secundarias en la próstata, pero con actividad predominante en los tejidos, como la piel y el hígado.
- La 5 α -reductasa tipo 2, con expresión y actividad predominantes en la próstata.

La finasterida sólo inhibe la 5 α -reductasa tipo 2, mientras que la dutasterida inhibe la 5 α -reductasa tipos 1 y 2 con una potencia similar (inhibidor dual de la 5 α -reductasa). No obstante, el papel clínico de la inhibición dual sigue estando poco claro. Los inhibidores de la 5 α -reductasa actúan induciendo la apoptosis de las células epiteliales de la próstata (2) que conducen a una reducción del tamaño de la próstata en alrededor de un 15-25% y los niveles circulantes del PSA de alrededor del 50% después de 6-12 meses de tratamiento (3). La disminución media del volumen de la próstata puede ser incluso más pronunciado después de un tratamiento a largo plazo.

3.2.2 Fármacos disponibles

Existen dos inhibidores de la 5 α -reductasa para uso clínico: La dutasterida y la finasterida (Tabla 4). La eliminación a medio plazo es más larga para la dutasterida (3-5 semanas). Los dos inhibidores de la 5 α -reductasa se metabolizan en el hígado y se excretan en las heces. El tratamiento continuado reduce la concentración sérica de DHT en aproximadamente el 70% con la finasterida y del 95% con la dutasterida. Sin embargo, la concentración prostática de DHT se reduce a un nivel similar (85-90%) con ambos inhibidores de la 5 α -reductasa.

Tabla 4: Inhibidores de la 5 α -reductasa autorizados en Europa para el tratamiento del agrandamiento benigno de la próstata (BPE) debido a hiperplasia prostática benigna (HBP); propiedades farmacocinéticas principales y dosis estándar

Fármaco	t _{max} (horas)	t 1/2	Dosis diaria recomendada
Dutasterida	1-3	3-5 semanas	1 x 0.5 mg
Finasterida	2	6-8 horas	1 x 5 mg

3.2.3 Eficacia

Los efectos clínicos con respecto al placebo se observan después de una duración mínima de tratamiento de al menos 6 a 12 meses. Después de 2 a 4 años de tratamiento, los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los STUI (IPSS) en aproximadamente un 15-30%, reducen el volumen de la próstata en aproximadamente un 18-28% y aumentan la Q_{max} de uroflujometría libre en aproximadamente 1,5-2,0 mL/s en pacientes con STUI debido a agrandamiento de la próstata (Tabla 5) (4-13).

La reducción sintomática por la finasterida depende del tamaño inicial de la próstata y puede no ser más eficaz que el placebo en pacientes con próstatas menores de 40 mL (14).

Sin embargo, la dutasterida parece reducir la IPSS, el volumen prostático y el riesgo de retención urinaria aguda. También aumenta la Q_{max} incluso en pacientes con volúmenes prostáticos entre 30 y 40 mL en la base (15,16). La comparación indirecta entre estudios individuales y un ensayo comparativo no publicado indican que la dutasterida y la finasterida son igualmente efectivas para el tratamiento de los STUI (3). Estudios comparativos con α -bloqueadores han demostrado que los inhibidores de la 5 α -reductasa reducen los síntomas más lentamente y, en el caso de la finasterida, con menos efectividad (5,10,17,18). Un ensayo de largo plazo con dutasterida en varones sintomáticos con un volumen prostático superior a 30 mL (el volumen prostático medio en el ensayo CombAT era de 55 mL aproximadamente) mostró que el inhibidor de la 5 α -reductasa había reducido los STUI en estos pacientes al menos tanto o incluso más eficazmente que con la tamsulosina (11,12). Cuanto mayor es el volumen prostático de base (concentración sérica de PSA), más rápido y más pronunciado es el beneficio sintomático de la dutasterida (19). La reducción de IPSS fue significativamente mayor en hombres con volúmenes prostáticos de 58 mL o más (PSA > 4,4) en el mes 15 de tratamiento o más tarde, en comparación con hombres con volúmenes prostáticos de base más bajos (concentraciones de PSA).

Los inhibidores de la 5 α -reductasa, aunque no los α -bloqueadores, reducen el riesgo a largo plazo (> 1 año) de retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía (8,10,19,20). La prevención de la progresión de la enfermedad ya es detectable con tamaños de próstata considerablemente menores de 40 mL (12,13,20). El mecanismo de acción exacto de los inhibidores de la 5 α -reductasa para reducir la progresión de la enfermedad todavía no ha sido determinado, pero puede atribuirse con bastante probabilidad a la disminución de la resistencia de salida de la vejiga. Ensayos abiertos han demostrado disminuciones importantes de los parámetros de evacuación después de la re-evaluación urodinámica computerizada en hombres que habían sido tratados al menos durante 3 años con finasterida (21,22).

Tabla 5: Ensayos aleatorios con inhibidores de la 5 α -reductasa en hombres con STUI y agrandamiento prostático benigno debido a HBP

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Cambio en síntomas (% IPSS)	Cambio en Q _{max} (mL/s)	Cambio en Volumen prostático(%)	NE
Lepor et al. (1996) [4]	52	Placebo	305	-16.5 ^a	+1.4	+1.3	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	310	-19.8 ^a	+1.6	-16.9 ^b	
Kirby et al. (2003) [5]	52	Placebo	253	-33.1	+1.4	-	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	239	-38.6	+1.8	-	
Ander- sen et al. (1995) [6]	104	Placebo	346	+1.5	-0.3	+11.5 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	348	-14.9 ^{a,b}	+1.5 ^{a,b}	-19.2 ^{a,b}	
Nickel et al. (1996) [7]	104	Placebo	226	-4.2	+0.3	+8.4 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	246	-13.3 ^{a,b}	+1.4 ^{a,b}	-21	
McCon- nell et al. (1998) [8]	208	Placebo	1503	-8.7	+0.2	+14 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	1513	-22 ^{a,b}	+1.9 ^{a,b}	-18 ^{a,b}	
Marber- ger et al. (1998) [9]	104	Placebo	1452	-9.8 †	0.8	+9	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	1450	-21.4 † ^b	+1.4 ^b	-15 ^b	
McCon- nell et al. (2003) [10]	234	Placebo	737	-23.8	+1.4 ^a	+24 ^a	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	768	-28.4 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-19 ^{a,b}	
Roehr- born et al. (2002) [11]	104	Placebo	2158	-13.5 ^a	+0.6	+1.5 ^a	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	2167	-26.5 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-25.7 ^{a,b}	
Roehr- born et al. (2008) [12]	104	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-27.4 ^a	+0.9	0	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-30.5 ^a	+1.9	-28 ^b	
Roehr- born et al. (2010) [13]	208	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-23.2 ^a	+0.7	+4.6	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-32.3 ^a	+2.0	-28 ^b	

Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre); IPSS = International Prostate Symptom Score; † Boyarski Score (Sistema de Boyarski); a = significativo en comparación con la línea de base (indexado allí donde se evalúe); b = significativo en comparación con el placebo/ control activo.

3.2.4 Tolerancia y seguridad

Los eventos adversos más importantes de los inhibidores de la 5 α -reductasa están relacionados con la función sexual e incluyen una disminución de la libido, disfunción eréctil y, menos frecuentemente, desórdenes en la eyaculación, como eyaculación retrógrada, eyaculación fallida, o menor volumen de semen (3,10,13). La incidencia de disfunción sexual y otros eventos adversos es baja e incluso se redujo con la duración del ensayo. La ginecomastia (aumento del pecho con sensibilidad en las mamas o los pezones) se desarrolla en aproximadamente el 1-2% de los pacientes.

3.2.5 Consideraciones prácticas

Únicamente debería plantearse el tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa en hombres con STUI y próstata agrandada. Debido al lento inicio de acción, los inhibidores de la 5 α -reductasa sólo son adecuados para el tratamiento a largo plazo (varios años). Es preciso tener en cuenta su efecto sobre la concentración sérica de PSA para las pruebas de cáncer de próstata. Algo interesante, los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida) podrían reducir la pérdida de sangre durante la cirugía transuretral prostática, debido, probablemente, a sus efectos sobre la vascularización prostática (23).

3.2.6 Recomendaciones

	EN	GR
Deberían ofrecerse inhibidores de la 5 α -reductasa a los hombres con STUI de moderados a severos y agrandamiento prostático. Los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden evitar la progresión de la enfermedad con respecto a la retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía.	1b	A

3.2.7 Referencias

- 1 Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductasa inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004 Oct; 172(4 Pt 1):1399-1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
- 2 Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given Finasterida. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):814-819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
- 3 Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 -reductasa inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
- 4 Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosine, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- 5 Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, et al; Prospective European Doxazosina and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerance of doxazosine and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosina and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003 Jan;61(1):119-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- 6 Andersen JT, Ekman P, Wolf H, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian HBP Study Group. *Urology* 1995 Nov;46(5):631-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
- 7 Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996 Nov;155(9):1251-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
- 8 McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998 Feb;338(9):557-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>

- 9 Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998 May;51(5):677-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
- 10 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosine, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
- 11 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al; ARIA3001 ARIA3002 y ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductasa typos 1 and 2 (Dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002 Sep;60(3):434-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
- 12 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosine and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
- 13 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosine on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombATstudy. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
- 14 Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398-405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
- 15 Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductasa inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
- 16 Gittelman M, Ramsdell J, Young J, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
- 17 Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosine, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- 18 Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained release alfuzosine, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
- 19 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosine, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
- 20 Roehrborn CG. HBP progression: concept y key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101 Suppl. 3:17-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
- 21 Kirby RS, Vale J, Bryan J, et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
- 22 Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
- 23 Donohue JF, Sharma H, Abraham R, et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

3.3 Antagonistas del receptor muscarínico

3.3.1 Mecanismo de acción

El neurotransmisor predominante de la vejiga urinaria es la acetilcolina, que es capaz de estimular los receptores muscarínicos (m-colinoreceptores) en la superficie de las células musculares lisas del detrusor. Sin embargo, los receptores muscarínicos no sólo están presentes con gran densidad en las células musculares lisas, sino también en otros tipos de células, como las células epiteliales de las glándulas salivales, las células epiteliales de la vejiga urinaria, o las células nerviosas del sistema nervioso periférico o central. En los humanos, se han descrito cinco subtipos de receptor muscarínico (M_1 - M_5), de los cuales los subtipos M_2 y M_3 están presentes predominantemente en el detrusor. Aunque aproximadamente el 80% de estos receptores muscarínicos corresponde al subtipo M_2 y el 20% al subtipo M_3 , en humanos sanos únicamente el subtipo M_3 parece estar involucrado en las contracciones de la vejiga (1,2). El papel del subtipo M_2 sigue estando poco claro. Sin embargo, en hombres con disfunción de vejiga neurógena y en animales experimentales con vejiga neurógena u obstrucción de la salida de la vejiga, los receptores de M_2 también parecen estar involucrados en las contracciones del músculo liso (3).

El detrusor es inervado por los nervios parasimpáticos, que tienen su origen en las columnas laterales de la columna vertebral sacra a nivel S_2 - S_4 , que a su vez está modulada por los centros supraespinales de la micción. El centro sacro de la micción está conectado con la vejiga urinaria por los nervios pélvicos, que liberan acetilcolina después de la despolarización. La acetilcolina estimula los receptores muscarínicos post-sinápticos, provocando la liberación de calcio por mediación de la proteína G en el retículo sarcoplásmico y abriendo los canales del calcio de la membrana celular, y, por último la contracción del músculo liso. La inhibición de los receptores muscarínicos por los antagonistas del receptor muscarínico inhibe/disminuye la estimulación del receptor muscarínico y, por tanto, reduce las contracciones de las células musculares lisas de la vejiga. Los efectos antimuscarínicos también podrían ser inducidos o modulados por el urotelio de la vejiga y/o por el sistema nervioso central (4,5).

3.3.2 Fármacos disponibles

Están autorizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva / síntomas de almacenamiento en hombres y mujeres los siguientes antagonistas del receptor muscarínico (Tabla 6):

- Darifenacina hidrobromuro (darifenacina);
- Fesoterodina fumarato (fesoterodina);
- Oxibutinina HCL (oxibutinina);
- Propiverina HCL (propiverina);
- Solifenacina succinato (solifenacina);
- Tolterodina tartrato (tolterodina);
- Cloruro de trospio.

Esta clase de fármacos sigue estando oficialmente contraindicada en hombres con HBP / obstrucción de la salida de la vejiga debido a la posibilidad de un vaciado incompleto de la vejiga o el desarrollo de retención urinaria.

Tabla 6: Fármacos antimuscarínicos autorizados en Europa para el tratamiento de la vejiga hiperactiva / síntomas de almacenamiento; propiedades farmacocinéticas principales y dosis estándar

Fármaco	t_{\max} [h]	$t_{1/2}$ [h]	Dosis diaria recomendada
Darifenacina	7	13 - 19	1 x 7.5-15 mg
Fesoterodina	5	7	1 x 4-8 mg
Oxibutinina LI	0.5 - 1	2 - 4	3-4 x 2.5-5 mg
Oxibutinina LP	5	16	2-3 x 5 mg
Propiverina	2.5	13 - 20	2-3 x 15 mg
Propiverina LP	7	20	1 x 30 mg
Solifenacina	4 - 6	45 - 68	1 x 5-10 mg
Tolterodina LI	1 - 3	2-10	2 x 1-2 mg
Tolterodina LP	4	6 - 10	1 x 4 mg
Cloruro de trospio	4 - 6	5 - 15	3 x 10-15 mg 2 x 10-20 mg

LI = liberación inmediata; LP = liberación prolongada; t_{\max} = tiempo hasta la máxima concentración plasmática; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; * biodisponibilidad oral incrementado en el 50% aproximadamente por el componente madre, mientras que la del metabolito activo se reduce en aproximadamente un 30%; † biodisponibilidad absoluta dependiente del genotipo para CPY 2D6 que va desde el 17% en los metabolizadores rápidos hasta el 65% en los metabolizadores lentos.

3.3.3 Eficacia

En el pasado, los antagonistas del receptor muscarínico se han probado principalmente en hembras porque se creía que los STUI en las mujeres tenían su origen en la vejiga y, por tanto, tenían que ser tratados con fármacos específicos para la vejiga. En cambio, se creía que los STUI en hombres estaban causados por la próstata y tenían que ser tratados con fármacos específicos para la próstata. Sin embargo no existen datos científicos que justifiquen tal suposición (6). Un sub-análisis de un ensayo abierto de 2.250 pacientes varones o mujeres, con síntomas de vejiga hiperactiva tratados con tolterodina mostró que la edad, aunque no el sexo, tiene un impacto significativo sobre la urgencia, la frecuencia o la incontinencia de urgencia (7).

Se ha comprobado la eficacia del fármaco anticolinérgico tolterodina, y posteriormente también de la fesoterodina, como agente único en varones adultos con síntomas de almacenamiento vesical (síntomas de VHA) pero sin obstrucción de la salida de la vejiga (Tabla 7). La duración máxima del ensayo fue de 25 semanas, pero la mayor parte de los ensayos duraron solamente 12 semanas. En ensayos abiertos con tolterodina, la frecuencia diaria, la nocturia, la incontinencia de urgencia y la IPSS disminuyeron de forma significativa en comparación con los valores de base después de 12-25 semanas (8,9). En un estudio abierto con α -bloqueadores no respondedores, cada respuesta al cuestionario de la IPSS mejoró durante el tratamiento con tolterodina con independencia de los síntomas de almacenamiento o vaciado (8). Ensayos aleatorios controlados con placebo demostraron que la tolterodina puede disminuir de forma significativa la incontinencia de urgencia y la frecuencia diaria o la frecuencia en 24 horas en comparación con el placebo. También se demostró que la urgencia relacionada con el vaciado disminuye de forma significativa con tolterodina (10-12). Aunque la nocturia, la urgencia o la IPSS disminuyeron en la mayoría de los pacientes, estos parámetros no alcanzaron relevancia estadística en la mayor parte de los ensayos. Sin embargo, si se estratificaba el resultado del tratamiento en función de la concentración de PSA (volumen prostático), la tolterodina disminuía de forma significativa la frecuencia durante el día, la frecuencia de vaciado en 24 horas y los síntomas de almacenamiento de la IPSS en hombres con concentraciones de PSA por debajo de 1,3 ng/mL, aunque no era el caso en hombres con concentraciones de PSA de 1,3 ng/mL o más, lo que indica que los hombres con próstatas más pequeñas podrían beneficiarse más de los fármacos antimuscarínicos (13).

Tabla 7: Ensayos con fármacos antimuscarínicos, solamente en hombres ancianos con STUI, predominantemente con síntomas de vejiga hiperactiva (ensayos en orden cronológico)

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	Frecuencia de vaciado [%]	Nocturia[%]	Incontinencia de urgencia [%]	IPSS [%]	NE
Kaplan et al. (2005) [8]	25	Tolterodina 1x4 mg/d (después de fracaso de α -bloqueadores)	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-	-35.3 ^a	2b
Roehrborn et al. (2006) [16]	12	Placebo	86	-4	-	-40	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	77	-12	-	-71 ^b	-	
Kaplan et al. (2006) [11]	12	Placebo	374	-7.9	-17.6	-	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	371	-10.8 ^b	-18.8	-	-	
Kaplan et al. (2006) [17]	12	Placebo	215	-13.5	-23.9	-13	-44.9	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	210	-16.5	-20.1	-85 ^b	-54	
Dmochowski et al. (2007) [12]	12	Placebo	374	-5.6	-17.6	-	-	1b
		Tolterodina 1x4 mg/d	371	-8.7 ^b	-18.8	-	-	
Höfner et al. (2007) [9]	12	Tolterodina 1x4 mg/d	741	-20 ^a	-42.9 ^a	-100 ^a	-37.9 ^a	2b
Herschorn et al. (2009) [14]	12	Placebo	124	-10.2	-	-59.3	-	1b
		Fesoterodina 1x4 mg/d	111	-13.2 ^b	-	-84.5 ^b	-	
		Fesoterodina 1x8 mg/d	109	-15.6 ^b	-	-100 ^{b,c}	-	

IPSS = *International Prostate Symptom Score*; a = significativo en comparación con la línea de base ($p < 0.01$; indexado allí donde se evalúe); b = significativo en comparación con el placebo ($p < 0.05$); c = significativo en comparación con fesoterodina 4 mg ($p < 0.05$)

3.3.4 Tolerancia y seguridad

En general los antagonistas del receptor muscarínico son bien tolerados y se asocian con aproximadamente un 3-10% de abandonos del estudio, que no eran significativamente distintas en comparación con el placebo en la mayor parte de los estudios. En comparación con el placebo, los eventos adversos relacionados con el fármaco, aparecen más frecuentemente la sequedad de boca (hasta un 16%), el estreñimiento (hasta un 4%), dificultad para miccionar hasta un 2%), la rinofaringitis (hasta un 3%), y los mareos (hasta un 5%).

El aumento de la orina residual post-vaciado en hombres sin obstrucción de la salida de la vejiga es mínimo y no difiere de forma significativa en la comparación con el placebo (0 a 5 mL vs. -3,6 a 0 mL). No obstante, la fesoterodina 8 mg arrojó unos residuales post-vaciado más altos (+20,2 mL) en

comparación con el placebo (-0,6 mL) o la fesoterodina 4 mg (+9,6 mL) (14). La incidencia de retención urinaria en hombres sin obstrucción de la salida de la vejiga fue comparable a la del placebo en los ensayos con tolterodina (0 a 1,3 vs. 0 a 1,4%). En hombres en tratamiento con fesoterodina 8 mg, el 5,3% mostró síntomas sugerentes de retención urinaria más altos en comparación con el placebo o la fesoterodina 4 mg (0,8% cada uno). Estos síntomas aparecieron durante las 2 primeras semanas del tratamiento y afectaban a hombres de 66 años o más.

No se recomiendan los fármacos antimuscarínicos en hombres con obstrucción de la salida de la vejiga debido a la disminución teórica de la resistencia de la vejiga, que podría asociarse con orina residual post-vaciado o con retención urinaria. Un estudio de seguridad de 12 semanas controlado con placebo en hombres que habían tenido una obstrucción de la salida de la vejiga de leve a moderada (mediana del índice de obstrucción de salida de la vejiga, IOSV, en el grupo de placebo o de tolterodina 43 y 49 cm H₂O, respectivamente) demostró que la tolterodina aumentaba de forma significativa la cantidad de orina residual post-vaciado (49 vs. 16 mL) pero no se asoció con una mayor ocurrencia de casos de retención urinaria aguda (3% en ambos brazos del estudio) (15). Entre los efectos urodinámicos de la tolterodina se encuentran unos volúmenes de vejiga significativamente mayores a la primera contracción del detrusor, una mayor capacidad cistométrica máxima de la vejiga y una disminución del índice de contractilidad de la vejiga. El flujo urinario máximo se mantuvo sin cambios tanto en el grupo de la tolterodina como en el de placebo. Este único ensayo indicó que el tratamiento a corto plazo con fármacos antimuscarínicos en hombres con obstrucción de la salida de la vejiga es seguro.

3.3.5 Consideraciones prácticas

Aunque los estudios en hombres ancianos con STUI y síntomas de vejiga hiperactiva se realizaron exclusivamente con tolterodina o fesoterodina es probable que la eficacia y los eventos adversos también aparezcan con otros agentes antimuscarínicos. Siguen faltando estudios de largo plazo sobre la eficacia de los antagonistas del receptor muscarínico en hombres con STUI, por lo que estos fármacos deben prescribirse con precaución y es aconsejable realizar una reevaluación regular de la IPSS y de la orina residual post-vaciado.

3.3.6 Recomendaciones

	NE	GR
Podrían plantearse los antagonistas del receptor muscarínico para hombres con STUI moderados a severos que tengan predominantemente síntomas de almacenamiento vesical.	1b	B
Se aconseja precaución en hombres con obstrucción de la salida de la vejiga.	4	C

3.3.7 Referencias

- 1 Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5-6):243-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
- 2 Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
- 3 Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 y M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb; 316(2):875-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
- 4 Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW, et al. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
- 5 Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y, et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>

- 6 Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4): 651-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
- 7 Michel MC, Schneider T, Krege S, et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
- 8 Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
- 9 Höfner K, Burkart M, Jacob G, et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
- 10 Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1133-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
- 11 Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006 Aug;68(2):328-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
- 12 Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, et al. Efficacy and tolerance of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007 Apr; 51(4):1054-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
- 13 Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release prolonged with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
- 14 Herschorn S, Jones JS, Oelke M, et al. Efficacy and tolerance of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010 May;75(5):1149-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
- 15 Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, et al. Safety and tolerance of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006 Mar;175(5):999-1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
- 16 Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, et al. Efficacy and tolerance of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006 May;97(5):1003-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
- 17 Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

3.4 Extractos de plantas – Fitoterapia

3.4.1 Mecanismo de acción

La fitoterapia abarca el uso médico de diversos extractos de distintas plantas. Sigue existiendo controversia sobre cuáles son los componentes de los extractos responsables del alivio de los síntomas en los STUI en el varón. Se cree que los componentes más importantes son los fitoesteroides, el β -sitosterol, los ácidos grasos y las lecitinas (1). Los estudios in vitro han demostrado que los extractos de plantas:

- Tienen efectos antiinflamatorios, antiandrogénicos o estrogénicos;
- Reducen la globulina de fijación de la hormona sexual (SHBG, por sus siglas en inglés);
- Inhiben la aromatasa, lipoxigenasa, la proliferación de las células prostáticas estimulada por el factor del crecimiento, los α -adrenoreceptores, la 5α -reductasa, los colinoceptores muscarínicos, los receptores de la dihidropiridina o los receptores vanilloides;

- Mejoran la función del detrusor;

Neutralizan los radicales libres (1-3).

No obstante, la mayor parte de los efectos obtenidos in vitro no han sido confirmados in vivo y siguen estando poco claros los mecanismos exactos de acción de los extractos de plantas.

3.4.2 Fármacos disponibles

Las preparaciones de medicamentos herbales están compuestas de raíces, semillas, polen, corteza o frutos de una única planta (mono preparaciones); otras combinan los extractos de dos o más plantas en un solo comprimido (preparaciones combinadas). En la preparación de extractos se utiliza un gran número de plantas diferentes. Las plantas más utilizadas son:

- Cucurbita pepo (semillas de calabaza);
- Hypoxis rooperi (hierba estrellada de Sudáfrica);
- Pygeum africanum (corteza de ciruelo africano);
- Secale cereale (polen de centeno);
- Serenoa repens (sin. Sabal serrulata; bayas de la palmera enana americana, palma enana);
- Urtica dioica (raíces de ortiga romana).

Los distintos fabricantes utilizan distintas técnicas de extracción, distribuyen los ingredientes activos con diferentes propiedades cuantitativas y cualitativas o combinan dos o más compuestos herbales en un solo comprimido. Los extractos de una misma planta fabricados por distintas compañías no tienen necesariamente los mismos efectos biológicos o clínicos, de forma que los efectos de una marca no pueden extrapolarse a las demás (4). Para complicar aún más las cosas, incluso dos lotes distintos del mismo fabricante, podrían tener distintas concentraciones de los ingredientes activos y producir distintos efectos biológicos (5). Así pues, las propiedades farmacocinéticas pueden diferir de forma significativa entre los distintos extractos de plantas.

3.4.3 Eficacia

Se comenta cada clase de extracto de planta por separado debido a las razones antes mencionadas (Tabla 8). Siempre que es posible, se cita el nombre de la marca para demostrar las posibles diferencias entre los productos. En general, ningún agente fitoterapéutico ha demostrado reducir de forma significativa el tamaño de la próstata y ningún ensayo ha demostrado una disminución de la obstrucción de la salida de la vejiga o una reducción en la progresión de la enfermedad.

- **Cucurbita pepo:** Sólo un ensayo ha evaluado la eficacia de los extractos de semillas de calabaza (Prosta Fink™ forte) en pacientes con HBP-STUI (6). Se asignó de forma aleatoria un total de 476 pacientes a placebo o a Prostat Fink™ forte. Después de un seguimiento de 12 meses, habían disminuido de forma significativa la IPSS y la frecuencia de vaciado durante el día en el grupo de semillas de calabaza. Sin embargo, los parámetros de uroflujometría (Q_{max}), orina residual post-vaciado, volumen prostático, concentración de PSA, nocturia, o Clasificación de la calidad de vida no se diferenciaron estadísticamente entre los grupos.
- **Hypoxis rooperi:** Estos extractos fitofarmacológicos contienen una mezcla de fitoesteroles unidos con glicósidos, de los cuales el componente más importante es el ®-sitosterol (Harzol™, Azuprostat™). Se han publicado y resumido en un informe Cochrane cuatro ensayos aleatorios controlados con placebo y con duraciones de entre 4 y 26 semanas (7). Las dosis diarias de plantas oscilaban entre 60 y 195 mg. Dos de los ensayos evaluaron los síntomas (8,9) y los cuatro investigaron la Q_{max} y la orina residual post-vaciado. Un meta-análisis calculó diferencias medias ponderadas de -4,9 puntos IPSS, +3,9 mL/s en términos de Q_{max} y -28,6 mL en términos de orina residual post-vaciado a favor del ®-sitosterol. El tamaño de la próstata se mantuvo sin cambios en todos los ensayos. No se han realizado otros ensayos desde la publicación del informe Cochrane en 2000.

- **Pygeum africanum:** Un informe Cochrane sobre los resultados clínicos de los extractos de *Pygeum africanum* (preparaciones mono o combinadas) resumía los resultados de 18 ensayos aleatorios controlados con placebo (10). La mayor parte de los ensayos utilizó el extracto de *Pygeum africanum* Tadenan™. El meta-análisis abarcaba 1.562 hombres, pero los ensayos individuales eran de tamaño pequeño y con una duración solamente de entre 30 y 122 días. La mayor parte de los ensayos se llevó a cabo en las décadas de 1970 y 1980 y no utilizaron cuestionarios validados como la IPSS. Los hombres tratados con *Pygeum africanum* tenían el doble de posibilidades de comunicar una mejoría en los síntomas (riesgo relativo [RR] 2,07) en comparación con los hombres tratados con placebo. La diferencia media ponderada de Q_{max} fue +2,5 mL/s y de la de volumen de orina residual -13,2 mL a favor del *Pygeum africanum*. No se han publicado otros ensayos desde el informe Cochrane en 2002.
- **Secale cereale:** Un informe Cochrane se ocupó de los resultados clínicos del principal producto de *Secale cereale*, Cernilton™ e incluía a 444 hombres inscritos en dos ensayos controlados con placebo y dos ensayos comparativos (Tadenan™, Paraprost™) con una duración de entre 12 y 24 semanas (11). Los hombres tratados con Cernilton™ tenían casi el doble de posibilidades de mejoría de casi el doble debida a la terapia, en comparación con el placebo (RR 2,4). Sin embargo no se observaron diferencias significativas entre el Cernilton™ y el placebo con respecto a Q_{max} , orina residual post-vaciado o volumen prostático. No se ha publicado ningún otro ensayo adicional con la mono-preparación de *Secale cereale* desde el informe Cochrane en 2000.
- **Sabal serrulata/Serenoa repens:** Un informe Cochrane recientemente actualizado ha resumido los resultados clínicos de 30 ensayos aleatorios que incluían a 5.222 hombres (12). Se compararon *Serenoa repens* (principalmente Permixon™ o Prostaserene™) en preparaciones mono o combinadas con placebo, con otros extractos de plantas (*Pygeum africanum*, *Utica dioica*), con el inhibidor de la 5-reductasa finasterida, ó con la α -bloqueadora tamsulosina. El seguimiento medio de estos ensayos varió entre 4 y 60 semanas. El informe Cochrane concluyó que las bayas de *Serenoa repens* no eran superiores al placebo, la finasterida, o la tamsulosina con respecto a la mejoría de la IPSS, Q_{max} , o reducción del tamaño de la próstata. Unos niveles similares de mejorías en IPSS o Q_{max} en ensayos con finasterida o tamsulosina podrían interpretarse como una equivalencia en el tratamiento (13). Con respecto a la nocturia, *Serenoa repens* fue significativamente mejor que el placebo (diferencia media ponderada -0,78).
- **Utica dioica:** Dos ensayos investigaron la eficacia de la ortiga romana en mono-preparaciones en comparación con placebo (14,15). Uno de los ensayos investigó a 246 hombres con HBP-STUI a lo largo de un período de 52 semanas (14); sólo disminuyó de forma significativa la IPSS en el grupo de fitoterapia (Bazoton™ uno), en tanto que Q_{max} y la orina residual post-vaciado no fueron estadísticamente distintas entre los grupos al término del ensayo. El segundo ensayo investigó a 620 pacientes con HBP-STUI a lo largo de un período de 26 semanas (15); IPSS, Q_{max} , y orina residual post-vaciado mejoraron de forma significativa en comparación con el placebo.
- **Preparaciones de combinación:** Se han llevado a cabo ensayos, especialmente con la combinación de extractos de *Sabal serrulata* y *Utica dioica* (PRO 160/120, Prostatgutt™ forte). Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas demostró una mejoría significativa en la IPSS en el brazo de fitoterapia (diferencia de -2 puntos IPSS) (16); la disminución de la Q_{max} fue similar en ambos grupos. Un ensayo abierto de prolongación de 24 semanas con los mismos pacientes, en el que todos fueron tratados con PRO 160/120, mostraron mejorías similares de la IPSS a la semana 48 en ambos grupos (-7 puntos IPSS). Un segundo ensayo, en el que se administró de forma aleatoria PRO 160/120 contra finasterida, arrojó resultados similares para IPSS y Q_{max} en ambos grupos (17).

Tabla 8: Ensayos con extractos de plantas en pacientes con HBP-STUI (selección; en orden alfabético)

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes (n)	Cambio en síntomas (IPSS) †	Cambio en Q _{max} [mL/s]	PVR [mL]	NE
Bach (2000) (6)	52	placebo Cucurbita pepo (Prosta Fink™forte)	243 233	-5.5 -6.7 ^a	n.s. n.s.	n.s. n.s	1b
Berges et al. (1995) (8)	24	placebo Hypoxis rooperi (Harzol™)	100 100	-2.3 -7.4 ^a	+1.1 +5.2 ^a	-16.8 -35.4 ^a	1b
Klippel et al. (1997) (9)	26	placebo Hypoxis rooperi (Azuprostat™)	89 88	-2.8 -8.2 ^a	+4.3 +8.8 ^a	-4.1 -37.5 ^a	1b
Wilt et al. (2000) (7)	4-26	placebo Hypoxis rooperi	475	-4.9 ^b	+3.9 ^b	-28.6 ^b	1a
Wilt et al. (2002) (10)	4-18	placebo Py-geum africanum (β-sitosterol)	1562	RR 2.07 ^b	+2.5 ^b	-13.2 ^b	1a
Wilt et al. (2000) (11)	12-24	placebo Secale cereale (Cernilton™)	444	RR 2.4 ^b	-1.6	-14.4	1a
Wilt et al. (2002) (18)	4-48	placebo Se-renoa repens/ Sabal cerrulata	3139	-1.41 ^b	+1.86 ^b	-23 ^b	1a
Bent et al. (2006) (19)	52	placebo Sere- noa repens	113 112	-0.7 -0.7	-0.01 +0.42	-19 -14	1b
Carraro et al. (1996) (20)	26	finasterida Serenoa repens (Permixon™)	545 553	-6.2 -5.8	+3.2* +2.7	--	1b
Debruyne et al. (2002) (21)	52	tamsulosina Serenoa repens (Permixon™)	354 350	-4.4 -4.4	+1.9 +1.8	--	1b
Schneider & Rübben (2004) (14)	52	placebo Urtica dioi- ca (Bazoton uno™)	122 124	-4.7 -5.7 ^a	+2.9 +3.0	-4 -5	1b
Safarinejad (2005) (15)	26	placebo Urtica dioica	316 305	-1.5 -8.0 ^a	+3.4 +8.2 ^a	0 -37	1b
Lopatkin et al. (2005) (16)	24	placebo Sabal cerrulata + Urtica dioica (Prostatgutt™ forte)	126 127	-4 -6 ^b	+1.9 +1.8	- -	1b

Sökeland & Albrecht (1997) (17)	48	finasterida	244	-5.6	+2.8	-17.1	1b
		Sabal cerrulata + Urtica dioica (Prostatgutt™ forte)	245	-4.8	+2.0	-10.2	

IPSS = International Prostate Symptom Score; Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre); PVR = orina residual post-vaciado; n.s. = no significativo; RR = riesgo relativo; † valores absolutos; a = reducción significativa en comparación con el placebo /brazo de comparación de tratamiento (p<0.05); b = a favor del extracto de planta.

3.4.4 Tolerancia y seguridad

Los efectos secundarios durante la fitoterapia son, generalmente, leves y comparables a los del placebo con respecto a su intensidad y frecuencia. Los eventos adversos graves no estaban relacionados con la medicación objeto de estudio. Los efectos secundarios más comúnmente referidos fueron quejas gastrointestinales. En las formulaciones con Hypoxis rooperi, se apreció disfunción eréctil en el 0,5% de los pacientes. Los abandonos del ensayo fueron casi iguales tanto en el grupo de placebo como en el de fitoterapia.

3.4.5 Consideraciones prácticas

Los agentes fitoterapéuticos son un grupo heterogéneo de extractos de plantas que se utilizan para mejorar la HBP-STUI. La fitoterapia sigue siendo problemática de utilizar debido a las diferentes concentraciones del/de los ingrediente(s) activo(s) en las distintas marcas del mismo agente fitoterapéutico. Por ello, no parecen justificados los meta-análisis de extractos de la misma planta y los resultados de estos análisis tienen que ser interpretados con precaución.

3.4.6 Recomendaciones

El comité de directrices no puede ofrecer recomendaciones específicas sobre la fitoterapia de STUI en el varón dada la heterogeneidad de los productos y los problemas metodológicos asociados con los meta-análisis.

3.4.7 Referencias

- 1 Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
- 2 Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* y *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
- 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 Nov;172 (5 Pt 1):1792-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
- 4 Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
- 5 Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductasa types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
- 6 Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei HBP-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437-43.
- 7 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, et al. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000; (2): CD001043.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796740>
- 8 Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of α -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol study group. *Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540705>
 - 9 Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of α -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80 (3): 427-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313662>
 - 10 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
 - 11 Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001042.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
 - 12 Tacklind J, Mac Donald R, Rutks I, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001423.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370565>
 - 13 Wilt T, MacDonold R, Rutks I. Tamsulosine for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 4: CD002081.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
 - 14 Schneider T, Rübben H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton α -uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. *Urologe A* 2004 Mar;43(3):302-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15045190>
 - 15 Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5(4):1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635963>
 - 16 Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms - a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005 Jun;23(2):139-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928959>
 - 17 Sökeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei HBP (Stad. I bis II nach Alken). *Urologe A* 1997 Jul;36(4):327-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9340898>
 - 18 Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002; (3): CD001423.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626>
 - 19 Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(6):557-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467543>
 - 20 Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon α) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 Oct;29(4):231-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876706>
 - 21 Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (tamsulosine) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May;41(5):497-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074791>

3.5 Vasopresina y análogos – Desmopresina

3.5.1 Mecanismo de acción

La hormona antidiurética arginina vasopresina (AVP) representa un papel fundamental en la homeostasis del agua corporal y en el control de la producción de orina uniéndose al receptor V_2 en los tubos colectores del riñón. La AVP aumenta la reabsorción de agua y también la osmolalidad urinaria

y reduce la excreción de agua así como el volumen total de orina. La AVP podría utilizarse terapéuticamente para la cantidad de excreción de orina pero, sin embargo, la AVP también tiene efectos vasoconstrictores / hipertensivos mediados por el receptor V_1 y una vida media plasmática muy corta, que hace que la hormona sea inadecuada para el tratamiento de la nocturia / poliuria nocturna.

3.5.2 Fármacos disponibles

El acetato de desmopresina (desmopresina) es un análogo sintético de la AVP con una alta afinidad por el receptor V_2 y propiedades antidiuréticas. Es el único fármaco registrado para el tratamiento antidiurético (Tabla 9). Al contrario que la AVP, la desmopresina no tiene ninguna afinidad relevante por el receptor V_1 y tiene efectos hipertensivos.

La desmopresina puede utilizarse en infusión intravenosa, pulverizador, comprimidos o en formulación MELT (lío-filizado oral). Administrada por vía nasal u oral, la desmopresina se absorbe rápidamente y, posteriormente, se excreta en un 55% sin modificar a través de los riñones (1). La desmopresina se ha utilizado desde hace más de 30 años en el tratamiento de la diabetes insípida o enuresis nocturna primaria. Más recientemente, ha sido autorizada en la mayor parte de los países europeos para el tratamiento de la nocturia en unos antecedentes de poliuria en pacientes adultos varones y mujeres. Después de la ingesta antes de dormir, la excreción de orina durante la noche disminuye y, por tanto, se aplazan las ganas de evacuar y se reduce el número de evacuaciones durante la noche (2,3). Los efectos clínicos – en términos de disminución del volumen de orina y de un aumento de la osmolalidad urinaria – duran aproximadamente 8-12 horas (2).

Tabla 9: Antidiuréticos autorizados en Europa para el tratamiento de la nocturia debida a poliuria nocturna; propiedades farmacocinéticas principales y dosis estándar

Fármaco	t_{max} (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Dosis diaria recomendada
Desmopresina	1-2	3	1 x 0.1-0.4 mg vía oral antes de dormir

t_{max} = tiempo hasta la máxima concentración plasmática; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación.

3.5.3 Eficacia

La mayoría de ensayos clínicos han utilizado desmopresina en formulación oral. Un estudio de búsqueda de dosis mostró que el volumen de orina nocturno / diuresis nocturna disminuía más con desmopresina oral 0,2 mg que con 0,1 mg; sin embargo, este estudio también demostró que una dosis de 0,4 mg tomada una sola vez antes de dormir no tenía efectos adicionales sobre la diuresis nocturna en comparación con una dosis de 0,2 mg (4). En los ensayos clínicos pivotaes el fármaco se tituló de 0,1 a 0,4 mg de acuerdo con la respuesta clínica individual. La desmopresina redujo significativamente la diuresis nocturna en aproximadamente 0,6-0,8 mL/min (-40%), disminuyó el número de evacuaciones en aproximadamente 0,8-1,3 (-40%) (-2 en el ensayo abierto de largo plazo), y prolongó el tiempo hasta la primera evacuación nocturna en 1,6 horas aproximadamente (-2,3 en el ensayo abierto de largo plazo) (Tabla 10). Además, la desmopresina redujo de forma significativa el volumen urinario nocturno así como el porcentaje de volumen urinario excretado por la noche (5,8).

Los efectos clínicos de la desmopresina fueron más pronunciados en los pacientes con una poliuria nocturna más severa y una capacidad vesical dentro del rango normal en la línea de base. La diuresis de 24 horas se mantuvo sin cambios durante el tratamiento con desmopresina (6). Los efectos clínicos fueron estables a lo largo de un período de seguimiento de 10-12 meses y recuperaron los valores de base después de interrumpir el ensayo (12). Una proporción de pacientes significativamente más alta se sintió fresca por la mañana después de haber utilizado desmopresina (coeficiente de probabilidad ["odds ratio"] 2,71) (11).

Tabla 10: Ensayos clínicos con desmopresina en hombres adultos con poliuria nocturna

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento, es decir, dosis diaria oral antes de acostarse a menos que se indique otra cosa	Pacientes (n)	Cambio en volumen urinario nocturno (mL/min)	Cambio en evacuaciones nocturnas (n)	Tiempo hasta la primera evacuación (horas)	NE
Asplund et al. (1998) [4]	3	1 x 0.1 mg 1 x 0.2 mg 2 x 0.2 mg	23* 23* 23*	-0.5 (-31%) -0.7 (-44%) -0.6 (-38%)	- - -	- - -	2b
Cannon et al. (1999) [5]	6	Placebo 1 x 20 µg intranasal 1 x 40 µg intranasal	20 20 20	- - -	+0.1 (+3%) -0.3 (-10%) -0.7 (-23%) ^a	- - -	1b
Asplund et al. (1999) [6]	2	Placebo 1 x 0.1-0.4 mg	17* 17*	-0.2 (-11%) -0.8 (-44%) ^a	-0.2 (-11%) -0.8 (-42%) ^a	+0.2 +1.6	1b
Chancellor et al. (1999) [7]	12	1 x 20-40 µg intranasal	12	-	-1.8 (-50%)	-	2b
Mattiasson et al. (2002) [8]	3	Placebo 1 x 0.1-0.4 mg	65 86	-0.2 (-6%) -0.6 (-36%) ^a	-0.5 (-12%) -1.3 (-43%) ^a	+0.4 +1.8 ^a	1b
Kuo 2002 [9]	4	1 x 0.1 mg	30*	-	-2.72 (-48.5)	-	2b
Rembratt et al. (2003) [10]	0.5	1 x 0.2 mg	72*	-0.5	-1.0	+1.9	2b
van Kerrebroeck et al. (2007) [11]	3	Placebo 1 x 0.1-0.4 mg	66 61	--	-0.4 (-15%) -1.25 (-39%) ^a	+0.55 +1.66 ^a	1b
Lose et al. (2004) [12] ‡	52	1 x 0.1-0.4 mg	132	-	-2	+2.3	2b

*La mayoría de los participantes en el estudio eran hombres; ‡ sólo datos de varones; a = significativo en comparación con el placebo.

3.5.4 Tolerancia

El número absoluto de eventos adversos asociados con el tratamiento con desmopresina fue superior en comparación con el placebo pero, generalmente, de naturaleza leve. Los eventos adversos más frecuentes en los estudios de corto plazo (hasta 3 semanas) y de largo plazo (12 meses) fueron dolor de cabeza, náuseas, diarrea, dolor abdominal, mareos, boca seca e hiponatremia. Estos eventos eran comparables a los del perfil de seguridad establecido de la desmopresina para el tratamiento

de la poliuria debida a otras afecciones. En el ensayo de tratamiento a largo plazo se refirieron edema periférico (2%) e hipertensión (5%) (12).

La hiponatremia (concentración plasmática de sodio < 130 mmol/L) se observó principalmente en pacientes mayores de 65 años y parece haberse producido menos frecuentemente en hombres, en comparación con mujeres de la misma edad (3). La hiponatremia de todos los grados, no necesariamente asociada con síntomas, se da aproximadamente entre el 5% (13) y el 7,6% de los pacientes (14) al principio después del inicio del tratamiento. El riesgo de desarrollar hiponatremia aumenta de forma significativa con la edad (coeficiente de probabilidad 1,16 por año de edad), con una concentración plasmática de sodio más baja en la línea de base (coeficiente de probabilidad 0,76) y con un volumen basal de orina en 24 horas por peso corporal más alto (coeficiente de probabilidad 1,09) (13). La posibilidad de desarrollar hiponatremia en pacientes más jóvenes de 65 años es inferior al 1%, mientras que el riesgo para los pacientes de más edad aumenta hasta el 8% con una concentración de sodio normal y hasta el 75% en pacientes con baja concentración de sodio en la línea de base (13).

Por lo tanto, el tratamiento de hombres de 65 años o más no debe iniciarse sin supervisar la concentración plasmática de sodio. En el momento de iniciar el tratamiento o modificar la dosis, los hombres de más edad con valores normales de sodio en plasma deben de ser supervisados midiendo el Na⁺ el 3º día y el 7º día del tratamiento, así como también después de 1 mes. Si la concentración plasmática de sodio se ha mantenido normal y no se pretende realizar un ajuste de dosis, deberá supervisarse el Na⁺ cada 3-6 meses a partir de entonces (15). Además, los pacientes deberán ser informados sobre los síntomas prodrómicos de hiponatremia, como el dolor de cabeza, las náuseas o el insomnio.

3.5.5 Consideraciones prácticas

La desmopresina debe tomarse una vez al día antes de dormir. Como la dosis óptima varía entre pacientes, el tratamiento con desmopresina debe iniciarse con una dosis baja (0,1 mg/día) y puede aumentarse gradualmente cada semana hasta alcanzar la eficacia máxima. La dosis máxima diaria recomendada es de 0,4 mg/día. Los pacientes deben evitar tomar líquidos al menos 1 hora antes de utilizar desmopresina y hasta 8 horas después. En hombres de 65 años o más no debe utilizarse desmopresina si la concentración plasmática de sodio está por debajo de los valores normales. En los demás hombres de 65 años o más, deberá medirse la concentración plasmática de sodio el 3º y el 7º día y también pasado 1 mes, y, si la concentración plasmática de sodio se ha mantenido normal, cada 3-6 meses en lo sucesivo.

3.5.6 Recomendaciones

	NE	GR
La desmopresina puede utilizarse para el tratamiento de la nocturia basada en unos antecedentes de poliuria.	1b	A

3.5.7 Referencias

- 1 Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, et al. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. *Clin Endocrinol* 1993 Feb;38(2):177-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435898>
- 2 Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, et al. 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 Aug; 60(6):397-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>
- 3 Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, et al. 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 Apr;95(6):804-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>

- 4 Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. *Br J Urol* 1998 Nov;82(5):642-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839577>
- 5 Cannon A, Carter PG, McConnell AA, et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int* 1999;84:20-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744454>
- 6 Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999 Apr;83:591-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>
- 7 Chancellor MB, Atan A, Rivas DA, et al. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. *Tech Urol* 1999 Dec;5(4):191-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591256>
- 8 Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P, et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002 Jun;89(9):855-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010228>
- 9 Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002 Apr;59:485-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927295>
- 10 Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety y effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699476>
- 11 Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773>
- 12 Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311028>
- 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>
- 14 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227644>
- 15 Bae JH, Oh MM, Shim KS, et al. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499799>

3.6 Terapias de combinación

3.6.1 α -bloqueadores + inhibidores de la 5 α -reductasa

3.6.1.1 *Mecanismo de acción*

La terapia de combinación de α -bloqueadores e inhibidores de la 5 α -reductasa pretende combinar los efectos diferenciales de ambas clases de fármacos para crear una eficacia sinérgica en la mejora de los síntomas y la prevención de la progresión de la enfermedad.

3.6.1.2 *Fármacos disponibles*

La terapia de combinación consiste en un α -bloqueador (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, o terazosina; consultar Sección 3.1.2, propiedades farmacocinéticas) junto con un inhibidor de la 5 α -reductasa (dutasterida o finasterida; consultar Sección 3.2.2, propiedades farmacocinéticas). Los α -bloqueadores muestran efectos clínicos en horas o días, mientras que el inhibidor de la 5 α -reductasa precisa varios meses para desarrollar una eficacia clínica significativa. De todas las combinaciones posibles de fármacos, hasta el momento se han probado en ensayos clínicos la finasterida junto

con alfuzosina, doxazosina, o terazosina, y dutasterida junto con tamsulosina. Ambos compuestos muestran efectos de clase con respecto a la eficacia y eventos adversos. No se ha informado sobre diferencias en las propiedades farmacocinéticas ni farmacodinámicas del uso combinado de ambos fármacos, en comparación con un único fármaco.

3.6.1.3 Eficacia

Varios estudios han investigado la eficacia de la terapia de combinación frente a la eficacia de un α -bloqueador, un inhibidor de la 5α -reductasa, o placebo solamente (Tabla 11). Los estudios iniciales, con períodos de seguimiento de entre 6 y 12 meses utilizaron el cambio en los síntomas (IPSS) comovariante sometida a valoración (1-3). Estos ensayos demostraron sistemáticamente que el α -bloqueador era superior a la finasterida en cuanto a la disminución de los síntomas, mientras que el tratamiento de combinación no era superior a los α -bloqueadores solos. En estudios que incorporaban un brazo de placebo, el α -bloqueador era sistemáticamente más efectivo que el placebo, mientras que la finasterida no se mostró más efectiva que el placebo. Los datos del punto temporal de 1 año del estudio de MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms, Terapia Médica de Síntomas Prostáticos), que ha sido publicado pero no analizado específicamente para este punto temporal, arrojó resultados similares (4).

Más recientemente, se ha informado sobre el análisis de datos de 4 años procedente del ensayo MTOPS, así como los resultados a 2 y 4 años del ensayo CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosine) (4-6). El último ensayo incluía hombres ancianos con próstatas más grandes y concentraciones plasmáticas más altas de PSA y por tanto representa a los hombres con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Al contrario que en estudios anteriores con 6-12 meses de seguimiento solamente, los datos de seguimiento a largo plazo han demostrado que el tratamiento de combinación es superior tanto a la monoterapia con respecto a la disminución de los síntomas y aumento de la Q_{max} , como a los α -bloqueadores en la reducción del riesgo de retención urinaria aguda y necesidad de cirugía (4-6). El estudio CombAT ha demostrado que el tratamiento de combinación es superior a la monoterapia con respecto a la mejoría sintomática y a la Q_{max} a partir del mes 9 y superior a los α -bloqueadores con respecto al riesgo de retención urinaria aguda y necesidad de cirugía después del mes 8 (6). Los distintos resultados entre los ensayos CombAT y MTOPS parecen surgir de los distintos criterios de inclusión y exclusión, más que de los tipos de α -bloqueadores o inhibidores de la 5α -reductasa. La dutasterida o la finasterida solas redujeron el volumen prostático de forma tan efectiva como el tratamiento de combinación (-20 a -27%).

Tres estudios plantearon el problema de la interrupción del uso de α -bloqueadores (7-9). Un ensayo evaluó la combinación de tamsulosina con dutasterida y el impacto de la interrupción de tamsulosina después de 6 meses (7). Después de interrumpir los α -bloqueadores, casi tres cuartos de los pacientes informaron no tener un empeoramiento de los síntomas. Sin embargo, los pacientes con síntomas severos (IPSS > 20) de base pueden beneficiarse de una terapia de combinación más larga. Un ensayo publicado más recientemente, evaluó el resultado sintomático de la monoterapia con finasterida a 3 y 9 meses después de interrumpir una terapia de combinación de 9 meses (finasterida más α -bloqueador) (8). La mejoría de los STUI después de la terapia de combinación se mantuvo a los 3 meses (diferencia de IPSS 1,24) y 9 meses (diferencia de IPSS -0,44).

En un estudio retrospectivo, se evaluó la probabilidad de interrupción del α -bloqueador, que se basaba en la decisión personal del paciente, a lo largo de un período de 12 meses en hombres > 65 años a los que se les estaban administrando α -bloqueadores en combinación con dutasterida o con finasterida (9). Los pacientes con dutasterida interrumpieron la terapia con α -bloqueadores un 64% más rápido que los paciente con finasterida en cualquier punto temporal. A los 12 meses, el 62% de los pacientes fueron tratados sólo con dutasterida en comparación con el 43,7% de hombres tratados sólo con finasterida.

La terapia de combinación demostró ser superior a la monoterapia en los dos ensayos MTOPS y CombAT a la hora de prevenir la progresión clínica global, tal como se define mediante un incremento de la IPSS de al menos 4 puntos, retención urinaria aguda, infección del tracto urinario, incontinencia, o un aumento de la creatinina en plasma > 50% comparado con los niveles de base). En cuanto a la

terapia de combinación en el ensayo MTOPS frente al ensayo CombAT, se observaron las siguientes disminuciones:

- El riesgo global de progresión de la enfermedad fue de 66% frente a 44%;
- Progresión sintomática, 64% frente a 41%;
- Retención urinaria aguda, 81% frente a 68%;
- Incontinencia urinaria, 65% frente a 26%;
- Cirugía relacionada con la HBP, 67% frente a 71%.

La monoterapia con un inhibidor de la 5 α -reductasa mostró reducir los riesgos de retención urinaria aguda y de cirugía relacionada con la próstata de forma tan efectiva como el tratamiento de combinación (diferencias no significativas), aunque los efectos preventivos fueron más pronunciados con la terapia de combinación (4,6). Los resultados del ensayo MTOPS sugieren que los α -bloqueadores solos también podrían reducir el riesgo de progresión de los síntomas.

Tabla 11: Ensayos aleatorios utilizando α -bloqueadores, inhibidor de la 5 α -reductasa y combinación de ambos fármacos en hombres con STUI y agrandamiento benigno de la próstata debido a hiperplasia prostática benigna. (Hay que tener en cuenta que las referencias 5 y 6 reflejan distintos puntos temporales del mismo estudio).

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Cambio en Síntomas (% IPSS)	Cambio en Q _{max} (mL/s)	Cambio en Volumen prostático (%)	NE
Lepor et al. (1996) [1]	52	Placebo	305	-16.5 ^a	+1.4	+1.3	1b
		Terazosina 1 x 10 mg	305	-37.7 ^{a,b,d}	+2.7 ^{b,d}	+1.3	
		Finasterida 1 x 5 mg	310	-19.8 ^a	+1.6	-16.9 ^{b,c}	
		Terazosina 1 x 10 mg + finasterida 1 x 5 mg	309	-39 ^{a,b,d}	+3.2 ^{b,d}	-18.8 ^{b,c}	
Debruyne et al. (1998) [2]	26	Alfuzosina 2 x 5 mg	358	-41.2 ^d	+1.8	-0.5	1b
		Finasterida 1 x 5 mg	344	-33.5	+1.8	-10.5 ^c	
		Alfuzosina 2 x 5 mg + finasterida 1 x 5 mg	349	-39.1 ^d	+2.3	-11.9 ^c	
Kirby et al. (2003) [3]	52	Placebo	253	-33.1	+1.4	-	1b
		Doxazosina 1 x 1-8 mg	250	-49.1 ^{b,d}	+3.6 ^{b,d}	-	
		Finasterida 1 x 5 mg	239	-38.6	+1.8	-	
		Doxazosina 1 x 1-8 mg + finasterida 1 x 5 mg	265	-49.7 ^{b,d}	+3.8 ^d	-	

McConnell et al. (2003) [4]	234	Placebo	737	-23.8 ^a	+1.4 ^a	+24 ^a	1b
		Doxazosina 1 x 1-8 mg	756	-35.3 ^{a,b,d}	+2.5 ^{a,b}	+24 ^a	
		Finasterida 1 x 5 mg	768	-28.4 ^{a,b}	+2.2 ^{a,b}	-19 ^{a,b,c}	
		Doxazosina 1 x 1-8 mg + finasterida 1 x 5 mg	786	-41.7 ^{a,b,c,d}	+3.7 ^{a,b,c,d}	-19 ^{a,b,c}	
Roehrborn et al. (2008) [5]	104	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-27.4	+0.9	0	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-30.5	+1.9	-28 ^c	
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg + dutasterida 1 x 0.5 mg	1610	-39.2 ^{c,d}	+2.4 ^{c,d}	-26.9 ^c	
Roehrborn et al. (2009) [6]	208	Tamsulosina 1 x 0.4 mg	1611	-23.2	+0.7	+4.6	1b
		Dutasterida 1 x 0.5 mg	1623	-32.3	+2.0	-28 ^c	
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg + Dutasterida 1 x 0.5 mg	1610	-38 ^{c,d}	+2.4 ^c	-27.3 ^c	

Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre); IPSS = International Prostate Symptom Score; a = significativo en comparación con la base (indexado allí donde se evalúe); b = significativo en comparación con el placebo; c = significativo en comparación con monoterapia de α -bloqueadores; d = significativo en comparación con monoterapia con inhibidor de la 5α -reductasa.

3.6.1.4 Tolerancia y seguridad

En los dos ensayos CombAT y MTOPS, los eventos adversos globales relacionados con el fármaco fueron significativamente más frecuentes durante el tratamiento de combinación que durante cualquiera de las monoterapias. Los eventos adversos observados durante el tratamiento de combinación eran los típicos de un α -bloqueador y un inhibidor de la 5α -reductasa. Las frecuencias de los eventos adversos fueron significativamente más altas en la terapia de combinación para la mayoría de eventos adversos (4).

3.6.1.5 Consideraciones prácticas

En comparación con la monoterapia con un α -bloqueador o un inhibidor de la 5α -reductasa, la terapia de combinación mostró una mayor mejoría en los STUI, un aumento en la Q_{max} y una superior prevención de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la terapia de combinación también se asocia con más eventos adversos. Por lo tanto, no debería utilizarse la terapia de combinación principalmente en hombres con STUI de moderados a severos y con riesgo de progresión de la enfermedad (mayor volumen prostático, mayor concentración de PSA, edad avanzada, etc.). La terapia de combinación solamente debería utilizarse cuando se pretende un tratamiento a largo plazo (más de 12 meses); este tema debería discutirse con el paciente antes del tratamiento.

Podría plantearse la interrupción del tratamiento con α -bloqueadores después de 6 meses en hombres con STUI moderados.

3.6.1.6 Recomendaciones

	NE	GR
Debería ofrecerse un tratamiento de combinación con un α -bloqueador junto con un inhibidor de la 5 α -reductasa a hombres con STUI de moderados a severos, próstata agrandada y Q _{max} disminuida (hombres con probabilidad de desarrollar una progresión de la enfermedad). No se recomienda el tratamiento de combinación para una terapia a corto plazo (< 1 año).		

3.6.1.7 Referencias

- 1 Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosine, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- 2 Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosine, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
- 3 Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, et al; Prospective European Doxazosine and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerance of doxazosine and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosine and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1):119-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- 4 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of Doxazosine, Finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
- 5 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosine and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
- 6 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosine on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
- 7 Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, et al. Alpha-blockers therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
- 8 Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
- 9 Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT, et al. Comparative analysis of alpha-blockers utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):S160-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>

3.6.2 α -bloqueador + antagonistas del receptor muscarínico

3.6.2.1 *Mecanismo de acción*

La terapia de combinación de un α -bloqueador junto con un antagonista del receptor muscarínico pretende antagonizar tanto los α 1-adrenoreceptores y los colinoreceptores muscarínicos (M_2 y M_3) en el tracto urinario inferior, utilizando para ello la eficacia de ambas clases de fármacos para conseguir efectos sinérgicos.

3.6.2.2 *Fármacos disponibles*

El tratamiento de combinación consiste en un α -bloqueador (alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, o terazosina; propiedades farmacocinéticas capítulo 3.1.2) junto con un antagonista del receptor muscarínico (darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina, o cloruro de trospio; propiedades farmacocinéticas capítulo 3.3.2). Sin embargo, hasta la fecha sólo se han probado en ensayos clínicos las combinaciones de los α -bloqueadores doxazosina, tamsulosina, o terazosina y el antagonista del receptor muscarínico oxibutinina, propiverina, solifenacina, o tolterodina. Hasta ahora, ambas clases de fármacos tienen que tomarse en comprimidos independientes ya que todavía no se dispone de comprimidos combinados. No se han descrito diferencias en términos de propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del uso combinado de ambos fármacos comparados con el uso de los fármacos individuales.

3.6.2.3 *Eficacia*

Se han publicado al menos nueve ensayos que investigaron la eficacia del tratamiento de combinación con α -bloqueadores y antagonistas del receptor muscarínico en pacientes varones adultos con STUI (1-8). Además, se ha publicado un ensayo que utilizaba el α -bloqueador naftopidil (no registrado en la mayoría de países europeos) con y sin agentes anticolinérgicos (9). Sólo uno de dichos ensayos tenía un brazo de placebo (NE: 1b) y también comprobaba la combinación del fármaco contra el α -bloqueador y contra el antagonista del receptor muscarínico (4); todos los demás ensayos comparaban la eficacia de la terapia de combinación con la eficacia de un α -bloqueador solo (Tabla 12) (NE: 2b). La duración máxima del ensayo era de 25 semanas pero la mayoría de los ensayos duraron solamente 4-12 semanas.

En general, la combinación de fármacos fue más eficaz a la hora de reducir la frecuencia de vaciado, la nocturia o la IPSS en comparación con el α -bloqueador o el placebo solos. Además, el tratamiento de combinación redujo significativamente los episodios de incontinencia urinaria de urgencia y la urgencia, y mejoró de forma significativa la Calidad de Vida (4).

La mejoría sintomática global en el brazo de terapia de combinación fue significativamente más alta en comparación con el placebo con independencia de la concentración plasmática de PSA, en tanto que la tolterodina sola mejoró de forma significativa los síntomas principalmente en hombres con concentraciones plasmáticas de PSA inferiores a 1,3 ng/mL (10). Tres ensayos investigaron la eficacia del tratamiento de combinación en pacientes con STUI persistentes durante el tratamiento con α -bloqueadores añadiendo un antagonista del receptor muscarínico a la terapia existente con α -bloqueadores (enfoque de adición de fármacos) (6-8). Estos ensayos demostraron que pueden reducirse de forma significativa los STUI persistentes mediante el uso adicional de un antagonista del receptor muscarínico (tolterodina) especialmente si se ha comprobado hiperactividad del detrusor (Tabla 12). Los pacientes informaron sobre una mejoría significativa en cuanto a calidad de vida, beneficios del tratamiento, molestias sintomáticas o percepción del paciente sobre la afección de la vejiga en el brazo de tratamiento de combinación.

Tabla 12: Eficacia de los antagonistas del receptor muscarínico junto con α -bloqueadores

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	Frecuencia de vaciado frequency [%]	Nocturia [%]	IPSS [%]	NE
Saito et al. (1999) [1]	4	Tamsulosina 1 x 0.2 mg/d Tamsulosina 1 x 0.2 mg/d + Propiverina 1 x 20 mg/d	59 75	-29.6 -44.7	-22.5 -44.4 ^a	--	1b
Lee et al. (2005) [3]	8	Doxazosina 1 x 4 mg/d Doxazosina 1 x 4 mg/d + propiverina 1 x 20 mg/d	67 131	-11.8 -27.5 ^a	-37.5 -46.7	-54.9 -50.7	1b
Kaplan et al. (2006) [4]	12	Placebo Tolterodina 1 x 4 mg/d Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d Tolterodina 1 x 4 mg/d + tamsulosina 1 x 0.4 mg/d	215 210 209 217	-13.5 -16.5 -16.9 -27.1 ^b	-23.9 -20.1 -40.3 -39.9 ^b	-44.9 -54 -64.9 ^b -66.4 ^b	1b
MacDiarmid et al. (2008) [5]	12	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + placebo	209	-	-	-34.9	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + Oxibutininae 1 x 10 mg/d	209	-	-	-51.9 ^b	
Kaplan et al. (2005) [7] ‡	25	Tolterodina 1 x 4 mg/d	43	-35.7 ^a	-29.3 ^a	-35.3	2b
Yang et al. (2007) [8] ‡	6	Tolterodina 2 x 2 mg/d	33	-	-	-35.7 ^a	2b
Kaplan et al. (2009) [11] ‡	12	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + placebo	195	-6.2 ^a	-	-29	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/d + solifenacina 5 mg/d	202	-9.1 ^a	-	-31.8	

IPSS = International Prostate Symptom Score; ‡ STUI persistentes durante el tratamiento con α -bloqueadores (enfoque de adición de fármacos); a = significativo en comparación con la base ($p < 0.05$, indexado allí donde se evalúe); b = disminución significativa en comparación con el placebo ($p < 0.05$)

3.6.2.4 Tolerancia y seguridad

Durante el tratamiento de combinación con α -bloqueadores y antagonistas del receptor muscarínico aparecen eventos adversos de ambas clases de fármaco. El efecto secundario más frecuentemente referido en todos los ensayos fue la xerostomía. Algunos efectos secundarios (por ejemplo, xerostomía o eyaculación fallida) aparecen con mayor frecuencia y no pueden explicarse simplemente sumando las frecuencias de los eventos adversos de cualquiera de los fármacos. La orina residual post-vaciado aumentó en la mayoría de los ensayos. Aunque el incremento medio de orina residual post-vaciado fue bajo (+6 a +24 mL) algunos hombres desarrollaron unos residuales post-vaciado

más altos o incluso retención urinaria (0,9 a 3,3%). Sigue sin conocerse qué hombres tienen mayor riesgo de desarrollar orina residual post-vaciado o retención urinaria durante el tratamiento de combinación.

3.6.2.5 Consideraciones prácticas

Los efectos de clase son, probablemente, los responsables de una mayor eficacia y mejor Calidad de Vida (QoL) en pacientes tratados con α -bloqueadores y un antagonista del receptor muscarínico. Se recomienda medir la orina residual post-vaciado durante el tratamiento de combinación para valorar el aumento o la retención urinaria.

3.6.2.6 Recomendaciones

	NE	GR
Podría plantearse el tratamiento de combinación con α -bloqueador y antagonista del receptor muscarínico en pacientes con STUI de moderados a severos si el alivio sintomático ha sido insuficiente con la monoterapia de cualquiera de los fármacos	1b	B
El tratamiento de combinación debe prescribirse con precaución en hombres que se piensa que tengan obstrucción de la salida de la vejiga.	2b	B

3.6.2.7 Referencias

- 1 Saito H, Yamada T, Oshima H, et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosine hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 Tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525-36.
- 2 Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosine with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>
- 3 Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosine controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>
- 4 Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosine for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
- 5 MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutinine in combination with tamsulosine for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
- 6 Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
- 7 Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
- 8 Yang Y, Zhao SF, Li HZ, et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosine and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007 Mar;120(5):370-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
- 9 Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
- 10 Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosine in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
- 11 Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, et al. Safety and tolerance of solifenacin add-on therapy to alpha-blockers treated men with residual urgency y frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>

3.7 Aparición de nuevos fármacos

3.7.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 5 (con o sin α -bloqueadores)

3.7.2 Mecanismo de acción

El óxido nítrico (ON) constituye un importante neurotransmisor no-adrenérgico y no-colinérgico en el cuerpo humano y está involucrado en la transmisión de señales en el tracto urinario humano. El ON se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina mediante las ON sintetas (NOS), que se clasifican según sus tejidos de detección originales como neuronales (nNOS), endoteliales (eNOS), y células inmunes (NOS inducibles, iNOS). Una vez sintetizado, el ON se dispersa en las células y estimula la síntesis de guanosina monofosfato cíclica (cGMP) mediada por la enzima guanilil ciclasa. La cGMP puede activar las proteínas quinasas, los canales iónicos, y las fosfodiesterasas de unión a cGMP (PDEs) que producen la relajación de las células musculares lisas a través del agotamiento del Ca^{2+} intracelular y la desensibilización de las proteínas contráctiles (1). Los efectos de la cGMP finalizan cuando las isoenzimas de la PDE catalizan la hidrólisis de la cGMP hasta una forma inactiva. Los inhibidores de la PDE aumentan la concentración y prolongan la actividad de la cGMP intracelular, reduciendo así el tono del músculo liso del detrusor, de la próstata y de la uretra. Hasta el momento se han identificado 11 PDEs diferentes, de las cuales las PDEs 4 y 5 son las predominantes en la zona de transición de la próstata, la vejiga y la uretra humanas (2,3). El ON también podría estar involucrado en el ciclo miccional inhibiendo las vías reflejas de la médula espinal y la neurotransmisión de la uretra, la próstata o la vejiga (4).

3.7.3 Fármacos disponibles

En Europa se han autorizado tres inhibidores selectivos de la PDE5 orales (sildenafil citrato [sildenafil], tadalafilo, y vardenafilo hcl [vardenafilo]) para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hipertensión arterial pulmonar (sildenafil y tadalafilo), pero dichos fármacos no han sido registrados oficialmente todavía para el tratamiento de los STUI en el varón (Tabla 13). Los inhibidores de la PDE5 disponibles difieren principalmente en sus perfiles farmacocinéticos (5). Todos los inhibidores de la PDE5 se reabsorben rápidamente desde el tracto gastrointestinal, tienen un alto grado de unión a las proteínas en el plasma y se metabolizan principalmente en el hígado y se eliminan predominantemente en las heces. Sin embargo, sus vidas medias difieren de forma notable. Los inhibidores de la PDE5 se toman bajo demanda por pacientes con disfunción eréctil, pero el tadalafilo también está registrado para su uso diario a dosis más bajas (5 mg) que para su uso bajo demanda.

Tabla 13: Inhibidores de la PDE5 autorizados en Europa para el tratamiento de la disfunción eréctil; propiedades farmacocinéticas fundamentales y dosis utilizadas en los ensayos clínicos.

Fármacos	t_{\max} (horas)	$t_{1/2}$ (horas)	Dosis diarias en los ensayos clínicos de pacientes con STUI del varón
Sildenafil	1 * (0.5-2)	3-5	1 x 25-100 mg
Tadalafilo	2 (0.5-12)	17.5	1 x 2.5-20 mg
Vardenafilo	1 * (0.5-2)	4-5	2 x 10 mg

t_{\max} = tiempo hasta la máxima concentración plasmática; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; * dependiente de la ingesta de alimentos (es decir, reabsorción más lenta del fármaco y un aumento de t_{\max} de aproximadamente 1 hora después de una comida rica en grasas).

3.7.4 Eficacia

Un análisis post-hoc de pacientes con disfunción eréctil tratados con sildenafil, mostraron inicialmente que el inhibidor de la PDE5 era capaz de reducir de forma significativa los STUI concomitantes y de mejorar la calidad de vida de la vejiga en relación con sus síntomas, según las medidas del cuestionario de la IPSS (6,7). Se descubrió que la mejoría de los STUI era independiente de la mejoría de la función eréctil. En los últimos años se han publicado ensayos aleatorios controlados con placebo sobre la eficacia de los tres inhibidores de la PDE5 orales disponibles e investigaron los cambios en los síntomas (IPSS), los parámetros de la uroflujometría (Q_{max}), y la orina residual post-vaciado (6-16). La duración máxima del ensayo fue de 12 semanas. Estos ensayos demostraron que todos los inhibidores de la PDE5 reducían significativa y sistemáticamente la IPSS en aproximadamente el 17-35% (Tabla 2). Los síntomas de almacenamiento y vaciado de la vejiga disminuyeron igualmente durante el tratamiento con inhibidores de la PDE5. La orina residual post-vaciado se mantuvo sin cambios en la mayoría de los ensayos. La Q_{max} de la uroflujometría libre aumentó de forma dependiente de la dosis (tadalafilo [16]), pero no de forma significativamente distinta de la del placebo (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo). En contraste con los ensayos de nivel 1b de la EBM relacionados en la Tabla 14, dos estudios unicentro de uroflujometría documentaron aumentos de Q_{max} y Q_{ave} tras la administración oral de 50 o 100 mg de sildenafil en hasta un 76% de hombres (incremento medio de Q_{max} 3,7-4,3 mLs o 24-38%) (17,18). Los inhibidores de la PDE5 mejoraron de forma significativa la calidad de vida en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Tres ensayos compararon la eficacia de los inhibidores de la PDE5 (sildenafil o tadalafilo) con o sin α -bloqueadores (alfuzosina o tamsulosina) (9, 12, 13). Estos ensayos se realizaron en un pequeño número de pacientes y con un seguimiento limitado de 6 a 12 semanas. La combinación de fármacos mejoró la IPSS, la Q_{max} y la orina residual post-vaciado en mayor medida que un único fármaco solo de cada clase (Tabla 14), aunque la diferencia comparada con el inhibidor de la PDE5 o un α -bloqueador solo, solamente adquirió relevancia estadística en uno de los tres ensayos (12).

Tabla 14: Eficacia de los inhibidores de la PDE5 en hombres adultos con STUI que participaron en ensayos clínicos con Nivel 1b de la EBM

Ensayos	Duración (semanas)	Tratamiento	Pacientes	IPSS	Q_{max} (mL/s)	PVR (mL)	NE
McVary et al. 2007 [8] ‡	12	Placebo	180	-1.93	+0.16	-	1b
		Sildenafil 1 x 50-100 mg/día o 1 x 50-100 mg antes de las relaciones sexuales	189	-6.32 *	+0.32	-	
Kaplan et al. 2007 [9]‡	12	Alfuzosina 1 x 10 mg/día	20	-2.7	+1.1 †	-23 †	1b
		Sildenafil 1 x 25 mg/día	21	(-15.5%) †	+0.6	-12	
		Alfuzosina 1 x 10 mg/día + sildenafil 1 x 25 mg/día	21	-2.0	+4.3 †	-21 †	
				(-16.9%) †			
				-4.3			
				(-24.1%) †			
McVary et al. 2007 [10]	12	Placebo	143	-1.7 (-9.3%)	+0.9	-2.6	1b
		Tadalafilo 1 x 5-20 mg/día	138	-3.8	+0.5	+1.4	
				(-21.7%) *			

Roehrborn et al. 2008 [11]	12	Placebo	212	-2.3	+1.2	+4.81	1b
		Tadalafilo 1 x 2.5 mg/día	209	(-13.3%)	+1.4	+12.1	
			212	-2.7	+1.6	+6.6	
		Tadalafilo 1 x 5 mg/día	216	(-22.2%) *	+1.6	+10.6	
			209	-4.9	+2.0	-4	
		Tadalafilo 1 x 10 mg/día		(-28.2%) *			
		Tadalafilo 1 x 20 mg/día		-5.2			
				(-29.1%) *			
				-5.2			
				(-30.5%) *			
Bechara et al. 2008 [12]	6	Tamsulosina 1 x 0.4 mg/día	15	-6.7 †	+2.1 †	-35.2 †	1b
		Tamsulosina 1 x 0.4 mg/día + tadalafilo 1 x 20 mg/día	15	(-34.5%)	+3.0 †	-38.7 †	
				-9.2 † ^a			
				(-47.4%)			
Liguori et al. 2009 [13] ‡	12	Alfuzosina 1 x 10 mg/día	22	-5.2 †	+1.7 †	-	1b
			21	(-27.2%)	+1.2 †	-	
		Tadalafilo 1 x 20 mg cada 2 días	23	-1.3 (-8.4%)	+3.1 †	-	
		Alfuzosina 1 x 10 mg/día + tadalafilo 1 x 20 mg cada 2 días		-6.3 †			
				(-41.6%)			
Porst et al. 2009 [14]‡	12	Placebo	115	-2.1	+1.9	-6.8	1b
		Tadalafilo 1 x 2.5 mg/día	113	-3.6 *	+1.4	+8.6 *	
			117	-4.2 *	+1.7	-1.8	
		Tadalafilo 1 x 5 mg/día	120	-4.7 *	+1.3	+3.8	
			116	-4.7 *	+2.0	-14	
		Tadalafilo 1 x 10 mg/día					
		Tadalafilo 1 x 20 mg/día					
Stief et al. 2008 [15]	8	Placebo	113	-3.6 (-20%)	+1.0	+1.92	1b
		Vardenafilo 2 x 10 mg	109	-5.8	+1.6	-1.0	
				(-34.5%) *			

IPSS = International Prostate Symptom Score; Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario durante la uroflujometría libre; PVR = orina residual post-vaciado; ‡ el ensayo incluía pacientes con disfunción eréctil y con STUI; * significativo en comparación con el placebo ($p < 0,05$); † significativo en comparación con la base ($p < 0,05$ (indexado allí donde se evalúe); ^a significativo en comparación con α -bloqueadores (tamsulosina, $p < 0.05$).

3.7.5 Tolerancia y seguridad

En general, los inhibidores de la PDE5 pueden producir dolor de cabeza, sofocos, mareos, dispepsia, congestión nasal, mialgia, hipotensión, síncope, acúfenos, conjuntivitis o alteraciones de la visión (visión borrosa, decoloración). Sin embargo, las frecuencias de efectos secundarios varían entre los distintos inhibidores de la PDE5. La probabilidad de desarrollar priapismo o retención urinaria aguda se considera mínima.

Los inhibidores de la PDE5 están contraindicados en pacientes que emplean nitratos o el abridor del canal de potasio nicorandil, debido a una vasodilatación adicional que podría provocar hipotensión isquémica miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria arterial, o derrame cerebral vascular

(5). Además, los inhibidores de la PDE5 no deben utilizarse en pacientes que estén tomando los α -bloqueadores doxazosina o terazosina, o que tengan o hayan tenido angina de pecho inestable, infarto de miocardio reciente (en los 3 meses anteriores) o ACV (en los 6 meses anteriores), insuficiencia cardíaca > 2 de la NYHA (New York Heart Association), hipotensión, presión sanguínea mal controlada, insuficiencia hepática o renal importante o si se tiene conocimiento o se ha presentado una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (Noina-a) con pérdida repentina de la visión después del uso de inhibidores de la PDE5. El sildenafil y el vardenafilo también están contraindicados en pacientes con retinitis pigmentosa.

Se aconseja precaución si se utilizan inhibidores de la PDE5 junto con otros fármacos que se metabolizan a través de la misma vía de eliminación hepática (CYP3A4), que se asocia con un aumento de la concentración plasmática del inhibidor de la PDE5.

3.7.6 Consideraciones prácticas

Hasta la fecha, los inhibidores de la PDE5 sólo han sido autorizados oficialmente para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento más allá de estas indicaciones (por ejemplo STUI en el varón) todavía es experimental y no debe utilizarse de forma rutinaria en el escenario clínico. Todavía no hay experiencia a largo plazo en pacientes con STUI. El valor de los inhibidores de la PDE5 en el contexto de otros fármacos potentes disponibles (por ejemplo, α -bloqueadores, inhibidores de la 5 α -reductasa o antagonistas del receptor muscarínico) todavía no está determinado. La información disponible sobre las combinaciones entre los inhibidores de la PDE5 y otras medicaciones para los STUI todavía es insuficiente.

3.7.7 Recomendaciones

	NE	GR
Los inhibidores de la PDE5 reducen los STUI en el varón de moderados a severos.	1b	
Actualmente, los inhibidores de la PDE5 están restringidos a hombres con disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar o a aquéllos que tienen STUI y participan en ensayos clínicos.		A

3.7.8. Referencias

- 1 Kedia GT, Ückert S, Jonas U, et al. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Ückert S, Küthe A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Ückert S, Oelke M, Stief CG, et al. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMPphosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8): 967-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
7. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>

8. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1071-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
9. 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 Jun;51(6):1717-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
11. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008 Oct; 180(4):1228-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>
12. Bechara A, Romano S, Casabé A, et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs.tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2170-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>
13. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med* 2009 Feb;6(2):544-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>
14. Porst H, McVary KT, Montorsi F, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009 Oct; 56(4):727-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409693>
15. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. A randomised, 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 Jun;53(6):1236-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281145>
16. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, et al. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010 Feb;105(4):502-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>
17. Güler C, Tüzel E, Dogantekin E, et al. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? *Urol Int* 2008;80(2):181-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362490>
18. Guven EO, Balbay MD, Mete K, et al. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):287-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>

3.8 Otros nuevos fármacos

Actualmente hay varios nuevos fármacos en fase de investigación (ensayos de fase II-III) de los cuales ninguna ha sido autorizado hasta la fecha para los STUI en el varón. Estos nuevos fármacos tienen como objetivo:

- La próstata, por ejemplo, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antagonistas del receptor de estrógenos, agentes inductores de apoptosis, vacunas, agonistas de la vitamina D, o terapias de sustitución de andrógenos;
- La vejiga, por ejemplo agonistas del β 3-adrenoceptor;
- El sistema nervioso, por ejemplo agentes bloqueadores neuromusculares, antagonistas del receptor tachiquin.
- Los resultados publicados de estos fármacos son preliminares y escasos. Por lo tanto estos nuevos fármacos han sido excluidos de más análisis, pero serán reevaluados en la próxima versión de las directrices sobre los STUI en el varón.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.1 Resección transuretral de la próstata (RTUP) e incisión transuretral de la próstata (TUIP)

4.1.1 Mecanismo de acción

La resección transuretral de la próstata (RTUP) se llevó a cabo por primera vez en 1932. Aunque el material ha cambiado sustancialmente desde la primera intervención, el principio básico de la RTUP no ha variado. Sigue siendo, en primer lugar, la eliminación del tejido de la zona de transición de la próstata para reducir la obstrucción benigna de la próstata (OBP) y, en segundo lugar, reducir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI).

La RTUP sigue estando considerada como el estándar de oro para el tratamiento de la OBP en próstatas de entre 30 y 80 mL. Sin embargo, no existe mucha evidencia en la literatura con respecto al límite superior del tamaño de una próstata apto para una RTUP. Los umbrales de tamaño sugeridos reflejan la opinión del Panel, que ha asumido que este límite depende de la experiencia del cirujano, la velocidad de resección y los tamaños del rectoscopio.

En la última década ha habido un continuo descenso de la tasa de RTUP realizadas. En 1999, la RTUP representaba el 81% de todas las cirugías de hipertrofia benigna prostática (HBP) en Estados Unidos, pero en 2005, las RTUP representaron únicamente el 39% de los procedimientos quirúrgicos para la HBP, debido al efecto combinado de menos operaciones prostáticas y más procedimientos mínimamente invasivos (1).

La incisión transuretral de la próstata (TUIP) fue descrita inicialmente por Orandi en 1969. La TUIP reduce la OBP dividiendo la salida de la vejiga sin eliminación de tejido. Esta técnica ha sido redescubierta y puede sustituir a la RTUP como primera elección de tratamiento en varones seleccionados con agrandamiento benigno de la próstata (BPE), especialmente hombres con tamaños de próstata < 30 mL y sin lóbulos medios en la próstata.

4.1.2 Procedimiento quirúrgico

Durante la RTUP, se elimina el tejido prostático hiperplásico de la zona de transición endoscópicamente, utilizando resectoscopios especiales y asas de resección, que permiten la ablación del tejido prostático en pequeñas capas que se retiran de la vejiga posteriormente al término de la cirugía. El corte del tejido prostático y la coagulación de los vasos sanguíneos se consiguen utilizando una corriente eléctrica adaptable.

Durante la intervención de TUIP se efectúan uno o dos cortes en el parénquima y la cápsula prostática, reduciendo así la resistencia uretral (OBP). La técnica ha sido modificada por varios autores. La incisión unilateral más frecuentemente utilizada se sitúa en la posición de las 6 en punto y las incisiones bilaterales que se realizan con más frecuencia se sitúan en las posiciones 5 y 7 en punto.

Las infecciones del tracto urinario (UTI, por sus siglas en inglés) deben tratarse antes de la RTUP o la TUIP (2,3). El uso rutinario de antibióticos profilácticos en la RTUP ha sido bien evaluado con un considerable número de RCT (Ensayos Aleatorios Controlados). Tres revisiones sistemáticas de los RCT disponibles proporcionaron conclusiones similares a favor del uso de profilaxis antibiótica (4-6). La profilaxis antibiótica reduce de forma significativa la bacteriuria, la fiebre, la sepsis y la necesidad de antibióticos adicionales después de la RTUP. También ha habido una tendencia hacia una mayor eficacia a favor de la administración de antibióticos durante un tiempo corto, más que la de un régimen de dosis única (4). Sin embargo, son necesarios más estudios para definir el régimen antibiótico óptimo y la rentabilidad de la profilaxis antibiótica en la RTUP.

4.1.3 Eficacia

Mejoría sintomática

La RTUP proporciona resultados clínicos duraderos, como demuestran estudios con un largo seguimiento de 8-22 años. No hay datos similares sobre la durabilidad de ningún otro tratamiento quirúrgico para la OBP (7). Uno de los estudios, con un seguimiento medio de 13 años, informó sobre una reducción significativa y sostenida de la mayoría de los síntomas y mejoras en los parámetros urodinámicos después de la RTUP. El estudio también descubrió que los fracasos subjetivos y objetivos estaban asociados con una contractilidad disminuida del detrusor más que con la OBP (8). Un estudio realizado en 577 hombres sometidos a RTUP refirió unos excelentes resultados funcionales con una IPSS media de 4,9 y una puntuación media de la calidad de vida de 1,2 tras 10 años de seguimiento (9). Un meta-análisis de 29 RCT informó sobre una mejoría de los STUI del 70,6% (95% CI: 66,4-75,5%) tras la RTUP (10).

Comparación de RCT de TUIP con RTUP

Actualmente disponemos de once RCT que comparan la TUIP con la RTUP (10-14) (Tabla 15). Estos estudios evaluaron mejorías similares en la STUI en pacientes con próstatas pequeñas (< 20-30 mL) y sin lóbulo prostático medio (10-14). A continuación se refieren los hallazgos obtenidos.

Uroflujometría: el aumento medio de Q_{\max} después de RTUP fue del 125% con una mejoría media absoluta de +9,7 mL/s (95% CI: 8,6-11,2 mL/s) (10). Todos los RCT que comparaban TUIP con RTUP 12 meses después de la intervención, referían una media o mediana de Q_{\max} más baja después de la TUIP con una mejoría media global de Q_{\max} del 70% (95% CI: 27-112) (10,13).

Volumen residual postvaciado (PVR): el volumen PVR disminuyó un 60,5% (95% CI: 48-71) después de la RTUP (10). La disminución del PVR después de la TUIP varía en los estudios disponibles, pero siempre era más baja que con la RTUP (10,13).

Índice de re-tratamiento: se ha informado sobre una segunda operación de próstata, generalmente realizada de nuevo como RTUP, con un ritmo constante de aproximadamente 1-2% al año. La revisión que analizaba 29 RCT halló un índice de re-tratamiento de 2,6% (96% CI: 0,5-4,7) después de un seguimiento medio de 16 meses (10). En un reciente estudio a gran escala de 20.671 hombres, que se habían sometido a RTUP en Austria, los índices globales de re-tratamiento comunicados (incluidas RTUP secundaria, uretrotomía e incisión del cuello de la vejiga) fueron de 5,8%, 12,3%, y 14,7% a 1, 5, y 8 años de seguimiento, respectivamente (14). La incidencia de RTUP secundaria fue de 2,9%, 5,8% y 7,4% para los mismos períodos de seguimiento (14). Los análisis de RCT que comparaban la RTUP y la TUIP mostraron que el re-tratamiento se producía con mayor probabilidad después de la TUIP (17,5%) que después de la RTUP (9%) (13).

4.1.4 Tolerancia y seguridad

Complicaciones intra- y peri-operatorias

La mortalidad subsiguiente a una prostatectomía ha disminuido constante y significativamente durante las últimas décadas y es inferior al 0,25% en series contemporáneas (10, 15, 16). En el estudio más reciente de 10.564 hombres que se habían sometido a RTUP, la mortalidad peri-operatoria (durante los primeros 30 días) era del 0,1% (17). El riesgo de síndrome de resección transuretral (RTU) también ha disminuido durante las últimas décadas a menos del 1,1% (10,16). Los factores de riesgo asociados con el síndrome de RTU son un excesivo sangrado con apertura de senos venosos, un tiempo quirúrgico más largo, próstatas grandes y abuso de nicotina presente o pasado (17). No se registraron casos de síndrome de RTU en pacientes sometidos a TUIP. La incidencia de transfusión de sangre después de la RTUP en el análisis de 29 RCT fue del 8,4% (95% CI: 3,9-13,4) (10). Los datos actuales de la vida real procedentes de 10.564 intervenciones de RTUP informan sobre sangrado relacionado con la intervención que requirió transfusión de sangre en el 2,9% de los pacientes. El riesgo de sangrado después de la TUIP es insignificante (10).

Riesgo de mortalidad a largo plazo

La posibilidad de un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo después de la RTUP en comparación con la cirugía abierta ha sido planteado por Roos et al. (15). Sin embargo, estos hallazgos no han sido reproducidos por otros (18-20). Recientemente, datos procedentes de 20.671 RTUP y 2.452 prostatectomías abiertas (PA) mostraron que la incidencia a 8 años de infarto de miocardio era idéntica después de RTUP (4,8%) y PA (4,9%). De modo semejante, las tasas de mortalidad a 90 días (0,7% vs. 0,9%), un año (2,8% vs. 2,7%), 5 años (12,7% vs. 11,8%) y 8 años (20% vs. 20,9%) eran casi idénticas (14).

Complicaciones a largo plazo

Incontinencia urinaria: la probabilidad media postoperatorio de incontinencia urinaria de esfuerzo va desde el 1,8% después de TUIP hasta el 2,2% después de RTUP (1-6, 13, 15). Un meta-análisis de tres ensayos que investigaron la incontinencia urinaria no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de TUIP y RTUP, aunque hubo menos eventos en el grupo de TUIP (13).

Retención urinaria e ITU: un reciente meta-análisis no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la RTUP y la TUIP en el desarrollo de retención urinaria e ITU (13).

Estenosis del cuello de la vejiga y constricción uretral: el riesgo de desarrollar constricciones uretrales después de la RTUP es del 3,8% (95% CI: 1,7-5,8) y del 4,1% después de TUIP (10). El riesgo de estenosis del cuello de la vejiga es del 4,7% (95% CI: 0,3-9,2) después de RTUP (10). Una revisión sistemática informó sobre una incidencia global del 8,7% de constricciones después de la TUIP, pero no diferenciaba entre constricciones uretrales y estenosis del cuello de la vejiga (13).

Función sexual: la eyaculación retrógrada obedece a la resección/destrucción del cuello de la vejiga y ha sido comunicada por el 65,4% (95% CI 53,4-77,5) de los pacientes después de una RTUP y por el 18,2% después de una TUIP (10). Hay una controversia largo tiempo sostenida sobre el impacto de la prostatectomía, especialmente la RTUP, sobre la función eréctil. El único RCT que ha comparado la RTUP con una política de 'esperar y ver' con un seguimiento de 2,8 años refirió idénticas tasas de disfunción eréctil (DE) en ambos brazos (19% y 21%, respectivamente) (21). En el análisis de 29 RCT, la incidencia de DE después de RTUP era del 6,5% (95% CI: 0,2-12,7%) (10). El aumento frecuentemente comunicado de DE después de una RTUP parece obedecer a factores desconcertantes (por ejemplo, la edad) más que ser una consecuencia directa de la RTUP.

4.1.5 Consideraciones prácticas

Tanto la RTUP como la TUIP son tratamientos primarios efectivos para hombres con OBP, BPE, y STUI de moderados a severos. La elección entre RTUP y TUIP debería basarse principalmente en el volumen prostático, donde próstatas < 30 mL se considerarían principalmente adecuadas para TUIP y próstatas de 30-80 mL para RTUP. Las ventajas de la TUIP son menos casos de sangrado, tiempo quirúrgico más corto, evitación del síndrome de RTU, irrigación postoperatoria mínima y más corta de la vejiga, bajo riesgo de eyaculación retrógrada y tiempos más cortos de sondaje y hospitalización.

Las desventajas son una tasa más alta de recurrencia del síndrome y la necesidad de cirugía adicional.

4.1.6 Modificaciones de la RTUP: resección bipolar de la próstata

4.1.6.1 Mecanismo de acción

Uno de los avances más importantes en la RTUP es la incorporación de la tecnología bipolar plasmacínica (RTUP-B). Hasta la fecha se han desarrollado cinco tipos de dispositivos de resección bipolares: el sistema plasmacínico (PK) (Gyrus), el sistema Vista Coblation/CTR (resección controlada de los tejidos) (ACMI) [retirado], el sistema de resección transuretral con solución salina TURis (Olympus), Karl Storz, y Wolf (22). Los dispositivos difieren en la forma de reparto del flujo de corriente bipolar para conseguir el efecto plasmacínico.

4.1.6.2 Procedimiento quirúrgico

La forma de eliminación del tejido prostático durante la RTUP-B es idéntica a la de la RTUP monopolar. Al contrario que en la RTUP monopolar, la RTUP-B utiliza un resectoscopio con asa especial que incorpora tanto el electro activo como el de retorno. Permite el corte electroquirúrgico del tejido en un medio conductor salino. Después de activar la corriente de alta frecuencia, el suero fisiológico salino alrededor del asa se calienta hasta el punto de ebullición. Las burbujas resultantes crean un entorno de alta resistencia eléctrica; el voltaje entre el electrodo y las puntas de la solución salina forma un arco. El tejido se calienta indirectamente por el calor de la ignición del arco; esto permite tanto la resección como la coagulación. Al igual que con otras intervenciones endoscópicas, las ITU deben tratarse antes de la intervención y es aconsejable una terapia profiláctica con antibióticos.

4.1.6.3 Eficacia

La eficacia de los dispositivos de RTUP bipolar ha sido demostrada en series de casos y en RCT. Tres revisiones sistemáticas han proporcionado información importante sobre la eficacia de la RTUP bipolar (23-25). Con respecto a la mejoría de Q_{\max} (10,5 mL/s vs 10,8 mL/s) y las AUA-SS/IPSS (-15,2 vs. -15,1) (23) se han comunicado resultados casi idénticos con la RTUP monopolar y la bipolar.

Todavía están pendientes los resultados a largo plazo de la RTUP-B. En un RCT comparativo de la RTUP-B con la energía plasmacínica, con un seguimiento medio de 18,3 meses, la tasa de reoperación fue del 4,1% y 2,1%, para el sistema plasmacínico y la RTUP, respectivamente (26). En un estudio reciente con un seguimiento de 3 años, se mantuvieron las mejorías significativas observadas inicialmente en los brazos bipolar y monopolar en términos de IPSS (6,8 vs. 6,2) y Q_{\max} (20,5 vs. 21,5 mL/s) (27).

4.1.6.4 Tolerancia y seguridad

La tasa global de eventos adversos fue significativamente más baja con la RTUP-B en comparación con la RTUP monopolar (28,6% vs. 15,5%) (23). Las principales ventajas de la RTUP-B incluyen una menor pérdida de sangre y una menor incidencia de casos de retención de coágulos y transfusiones de sangre en el postoperatorio. Tanto el tiempo de sondaje postoperatorio como el de hospitalización fueron más cortos con la RTUP bipolar que con la RTUP monopolar; se ha pensado que esto era debido al menor sangrado asociado con las mejores capacidades de coagulación. Los síntomas postoperatorios de almacenamiento, especialmente la disuria, fueron menos comunes con la RTUP-B. Sin embargo, la mayor parte de estos resultados constituían tendencias a favor de la RTUP-B más que a diferencias estadísticamente significativas (23).

No se ha informado sobre el síndrome de RTU con la RTUP-B, debido al uso de irrigación fisiológica salina y a la menor absorción de líquido durante la intervención (23,24). Varios RCT han sugerido que las constricciones uretrales son más comunes con la RTUP-B, siendo los posibles factores que contribuyen a ello el mayor tamaño del resectoscopio (27F), al tipo de electrodo de retorno y a las densidades de corriente más elevadas (22). Sin embargo, la más reciente revisión sistemática de RCT no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento de RTUP monopolar y bipolar (1,7% vs 2,4, respectivamente, $p = 0,280$) (24). De todos modos, estudios más amplios con mayor número de pacientes y/o tiempos más largos de seguimiento pueden modificar estos resultados. Con respecto al impacto de la RTUP-B sobre la función sexual, se descubrió que la eyaculación retrógrada postoperatoria (57 vs 60%) (24) o la disfunción eréctil (ambas alrededor del 14%) (23) no diferían de forma significativa entre la RTUP-B y la RTUP monopolar.

4.1.6.5 Consideraciones prácticas

La RTUP-B ofrece una atractiva alternativa a la RTUP monopolar en pacientes con OBP, BPE y STUI con similar eficacia pero con morbilidad más baja. Además, la seguridad de la RTUP-B permite más tiempo para la formación y aprendizaje de los residentes de urología. Sin embargo, dado que sigue sin haber suficientes datos a largo plazo, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre la duración de las mejorías y ventajas de la RTUP-B sobre la RTUP monopolar. Actualmente, la elección la RTUP-B debería basarse en la disponibilidad de un arsenal terapéutico bipolar, en la experiencia del cirujano y en las preferencias del paciente.

4.1.7. Recomendaciones

	NE	GR
La RTUP monopolar es el procedimiento quirúrgico estándar actual para hombres con tamaños de próstata de 30-80 mL, OBP y STUI de moderados a severos. La RTUP monopolar ofrece tasas de mejoría objetivas superiores a las de los tratamientos médicos o mínimamente invasivos. Sin embargo, la morbilidad de la RTUP es más alta que con la TUIP, los fármacos u otros procedimientos mínimamente invasivos.	1a	A
La RTUP bipolar consigue resultados a corto plazo comparables a los de la RTUP monopolar.	1a	A
La TUIP es la terapia quirúrgica de elección para hombres con OBP, STUI y tamaños de próstata < 30 mL y sin lóbulos medios.	1a	A

OBP = obstrucción benigna de la próstata; STUI = síntomas del tracto urinario inferior; TUIP = incisión transuretral de la próstata, por sus siglas en inglés; RTUP = resección transuretral de la próstata.

Tabla 15: Eficacia de la resección transuretral de la próstata (RTUP) o la incisión transuretral de la próstata (TUIP) en ensayos de nivel 1 a 12 o 24 meses. Cambios absolutos y relativos comparados con la línea de base con respecto a los síntomas (Madson-Iverson o IPSS) y tasa máxima de flujo urinario (Q_{max})

Ensayos	Intervención	Pacientes (n)	Disminución absoluta (%) de los síntomas a los 12 meses		Q_{max} (mL/s) a los 12 meses		Transfusión de sangre (%)	Índice de re-operación a los 12 meses (%)	NE
			Absoluto	%	Absoluto	%			
Dorflinger et al. (1992) (28)	RTUP	31	-11.6 ^a	-88 ^a	+22.9 ^{a, b}	+294 ^{a, b}	13	3.2 ^b	1b
	TUIP	29	-12.6 ^a	-85 ^a	+16.3 ^a	+223 ^a	0 ^c	20.7	
Jahnson et al. (1998) (29)	RTUP	43	-13 ^a	-82 ^a	+19.5 ^{a, b}	+229 ^{a, b}	2.4	7.1 ^b	1b
	TUIP	42	-11.8 ^a	-77 ^{a+}	13.8 ^a	+148 ^a	0	23.2	
Riehmman et al. (1995) (30)	RTUP	61	-9.5 ^a	-67 ^a	Sin diferencias significativas entre los grupos			16	1b
	TUIP	56	-10 ^a	-63 ^a				23	
Saporta et al. (1996) (31)	RTUP	20	-9.4 ^a	-63 ^a	+17.3 ^a	+266 ^a		0 ^b	1b
	TUIP	20	-9.3 ^a	-64 ^a	+14.6 ^a	+197 ^a		15	
Soonwalla et al. (1992) (32)	RTUP	110			+20.1 ^a	+251 ^a	34.5		1b
	TUIP	110			+19.5 ^a	+246 ^a	0 ^c		
Tkoocz et al. (2002) (12)	RTUP	50	-12 ^{*a}	-70 [*]	6.9 ^{*a}	+255 ^a			1b
	TUIP	50	-13 ^{*a}	-77 [*]	7.6 ^{*a}	+222 ^a			
Lourenco et al. (2009) (33)	RTUP	345	Sin diferencias significativas entre los grupos		Sin diferencias significativas entre los grupos		28.3	7.2 ^b	1a
	TUIP	346					1.1 ^c	18	

Yang et al. (2001) (11)	RTUP	403	-11.2 to -13	-63 to -82	+17.3 to +22.9 ^b	+266 to +352 ^b	25.1	5.5	1a
	TUIP	392	-10 to -13.5	-63 to -83	+13.8 to +16.3	+189 to +223	0.87 ^c	9.3	

* 24 meses después de la intervención; a diferencia significativa en comparación con la base; b diferencia significativa a favor de RTUP; c diferencia significativa a favor de TUIP

4.1.8 Referencias

1. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, et al. Practice Patterns in Benign Prostatic Hyperplasia Surgical Therapy: The Dramatic Increase in Minimally Invasive Technologies. *J Urol* 2008 Jul;180(1):241-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499180>
2. Elmalik EM, Ibrahim AI, Gahli AM, et al. Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary tract infection is the only reversible factor. *Eur Urol* 2000 Feb;37(2):199-204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
3. Scholz M, Luftenegger W, Harmuth H, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998 Jun;81(6):827-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
4. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 1):571-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792921>
5. Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review *J Urol* 2005 Apr;173(4):1175-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758736>
6. Bootsma A, Laguna Pes M, Geerlings S, et al. Antibiotic Prophylaxis in Urologic Procedures: A Systematic Review. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1270-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
7. Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques y Long-Term Results of Surgical Procedures for HBP. *Eur Urol* 2006 Jun;49(6):970-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
8. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1887-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330>
9. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity y mortality of transurethral prostatectomy: a 10- year follow-up. *Prostate* 2004 Feb;58(3):248-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743463>
10. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol* 1999 Feb;83(3):227-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
11. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review y meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2001 May;165(5):1526-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342911>
12. Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urody* 2002;21(2):112-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857663>
13. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, et al. Systematic review y economic modelling of effectiveness y cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008 Nov;12(35):1-146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>

14. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, et al. Reoperation, myocardial infarction y mortality after transurethral y open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005 Apr;47(4):499-504.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249
15. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality y reoperation after open y transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989 Apr;320(17):1120-4.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015
16. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, et al. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (RTUP -Incidence, Management, y Prevention. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):969-79.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429
17. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001 Jul;166(1):162-5.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435847
18. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, et al. Mortality y prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999 Jul;84(1):37-42.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444122
19. Hahn RG, Farahmand BY, Hallin A, et al. Incidence of acute myocardial infarction y cause-specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. *Urology* 2000 Feb;55(2):236-40.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688086
20. Shalev M, Richter S, Kessler O, et al. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open y transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999 Feb;161(2):491-3.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915433
21. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *New Engl J Med* 1995 Jan;332(2):75-9.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493
22. Rassweiler J, Schlze M, Stock C, et al. Bipolar transurethral resection of the prostate – technical modifications y early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16(1):11-21.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673
23. Issa MM. Technological Advances in Transurethral Resection of the Prostate: Bipolar versus RTUP monopolar. *J Endourol* 2008 Aug;22(8):1587-95.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041
24. Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: the 'golden standard' reclaims its leading position. *Curr Opin Urol* 2009 Jan;19(1):26-32.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057207
25. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette J. Bipolar versus Monopolar Transurethral Resection of the Prostate : A Systematic Review y Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):798-809.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501
26. Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, et al. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005 Oct;174(4):1339-43.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145415
27. Autorino R, De Sio M, D'Armiento M. Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: evidence beyond marketing hype? *BJU Int* 2007 Nov;100(5):983-5.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578467
28. Dorflinger T, Jensen FS, Krarup T, et al. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):333-8.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284003
29. Jahnson S, Dalen M, Gustavsson G, et al. Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):276-81.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488072
30. Riehmman M, Knes JM, Heisey D, et al. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995 May;45(5):768-75.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538238

31. Saporta L, Aridogan IA, Erlich N, et al. Objective y subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision y balloon dilatation of the prostate. A prospective study. *Eur Urol* 1996;29(4):439-45.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791051
32. Soonawalla PF, Pardanani DS. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective y objective analysis. *Br J Urol* 1992 Aug;70(2):174-7.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1382793
33. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010 Feb;28(1):23-32.
thhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744

4.2 Prostatectomía abierta

4.2.1 Mecanismo de acción

La prostatectomía abierta es la modalidad de tratamiento quirúrgico más antigua para el BPE. Los adenomas prostáticos obstructivos se enuclean utilizando el dedo índice, bien desde el interior de la vejiga (procedimiento de Freyer) o a través de la cápsula prostática anterior (procedimiento de Millin), para permitir el vaciado sin obstrucción.

4.2.2 Procedimiento quirúrgico

Indicaciones para la cirugía

La indicación más frecuente para el manejo quirúrgico son los STUI molestos refractarios a un manejo médico (1,2). Las siguientes complicaciones de HBP/BPE/OBP se consideran indicaciones de peso para la cirugía:

- Retención urinaria refractaria;
- Infección urinaria recurrente;
- Hematuria recurrente refractaria al tratamiento médico con inhibidores de la 5-alfa-reductasa;
- Insuficiencia renal debida a BPE/OBP;
- Cálculos en la vejiga.

También constituye una indicación para la cirugía el aumento del volumen residual post-vaciado (PVR). Sin embargo existe una gran variabilidad entre individuos y no se ha definido un límite superior que precise la intervención. Las variables con mayor probabilidad para predecir el resultado de la prostatectomía son la intensidad de los STUI, el grado de molestia y la presencia de OBP.

Procedimiento

Se inserta un catéter de balón transuretral y se llena la vejiga con una solución salina. El acceso a la vejiga o a la cápsula prostática anterior se realiza a través de una incisión supra-púbica transversal o en la línea media.

Procedimiento transvesical (Freyer)

Se realiza una incisión transversal en la pared anterior de la vejiga. A continuación se coloca el dedo índice en la uretra y haciendo presión hacia adelante, hacia la sínfisis, se rompe la mucosa uretral y se define el plano entre la cápsula quirúrgica y el adenoma. Entonces se separan directamente los adenomas prostáticos de la cápsula con el dedo. Debe tenerse especial cuidado al dividir la uretra en el vértice, para no dañar el esfínter uretral. Se colocan suturas hemostáticas en las esquinas posteriores de la cavidad y en el margen posterior, teniendo cuidado de no incluir los orificios uretrales. La hemostasis postoperatoria puede conseguirse utilizando gasas y/o tracción en un catéter de balón más grande. Para conseguir suficiente drenaje se colocan catéteres transuretrales y supra-púbicos.

Procedimiento transcapsular (Millin)

Se hace una incisión transversal en la cápsula prostática anterior y se liberan firmemente los adenomas con unas tijeras y con el dedo índice. Hay que tener cuidado al dividir la uretra. Muchos cirujanos

optan por reseca el cuello de la vejiga para evitar la constricción del cuello de la misma. La cápsula prostática se cierra después de la inserción de un catéter transuretral de balón para el drenaje.

Antibióticos peri-operatorios

Una infección del tracto urinario conocida debe tratarse antes de la cirugía (10,11). El uso rutinario de antibióticos profilácticos sigue siendo un tema controvertido. Sin embargo, se recomienda el uso de antibióticos en pacientes sometidos a sondaje antes de la cirugía.

4.2.3 Eficacia

La prostatectomía abierta es el tratamiento de elección para glándulas grandes (> 80-100 mL). Entre las complicaciones asociadas se encuentran grandes cálculos vesicales o divertículos de vejiga (4-6). Tres recientes RCT han mostrado que la enucleación por láser de holmio y la PVP (Vaporización Foto-selectiva de la Próstata) conducen a resultados similares en comparación con la prostatectomía abierta en hombres con glándulas grandes (> 70, 80 y 100 mL) con una tasa de complicaciones significativamente más baja (7-9).

Resultado del tratamiento

Los estudios sobre los resultados de la prostatectomía abierta para el tratamiento de la HBP-STUI o la OBP se resumen en la Tabla 16.

- STUI: la prostatectomía abierta ofrece una mejoría de los STUI del 63-86% y en la clasificación de la Calidad de Vida de la IPSS de 60-87% (8,9,12).
- Uroflujometría: el aumento medio de Q_{max} después de la prostatectomía abierta es del 375% (rango, 88-677%) (8, 9, 12) en términos absolutos +16,5-20,2 mL/s (6,8,9,12).
- PVR: después de la prostatectomía abierta se observa una disminución del 86-98% en el volumen de PVR (8,9,12).

Resultados a largo plazo e índice de re-tratamiento

Es habitual un resultado favorable a largo plazo después de la prostatectomía abierta. No se ha informado por una intervención prostática secundaria en el brazo de prostatectomía abierta en estudios aleatorios de hasta 5 años de seguimiento (8, 9, 12) (Tabla 17).

4.2.4 Tolerancia y seguridad

Complicaciones intra-/peri-operatorias

La mortalidad después de una prostatectomía abierta ha disminuido significativamente durante las pasadas dos décadas y es inferior a < 0.25% en series contemporáneas (13) (Tabla 17). La necesidad estimada de transfusiones de sangre posteriormente es de aproximadamente 7-14% (9, 12, 13).

Complicaciones a largo plazo

Las complicaciones a largo plazo son incontinencia y constricción uretral y del cuello de la vejiga. El riesgo de desarrollar incontinencia de esfuerzo es de hasta el 10% (4), mientras que el riesgo de desarrollar contractura del cuello de la vejiga y constricción uretral es de aproximadamente el 6% (7-9).

4.2.5 Consideraciones prácticas

La prostatectomía abierta es el procedimiento más invasivo pero también el más efectivo y duradero para el tratamiento de la HBP-STUI o de la OBP. Sólo la enucleación por holmio proporciona resultados similares, pero con menos morbilidad. En ausencia de un arsenal terapéutico endourológico y un láser de holmio, la prostatectomía abierta parece ser el tratamiento de elección para hombres con próstatas > 80-100 mL, OBP, y STUI resistentes al tratamiento farmacológico. La elección entre los procedimientos de Freyer o Millin depende de las preferencias del cirujano.

Tabla 16: Resultados de los estudios sobre la prostatectomía abierta para el tratamiento de la HBP-STUI o la OBP

Estudios	Dura- ción (se- manas)	Pacien- tes (n)	Cambio en los síntomas (IPSS)		Cambio en Q_{max}		Cambio en PVR		Cambio en el volumen prostático		NE
			Absoluto	%	mL/s	%	mL	%	mL	%	
Kuntz et al. 2008 (9)	260	32	-18.2	86	21.4	677	-287	98			1b
Skolarikos et al. 2008 (8)	78	60	-12.5	63	7	86	-77	86	-86	88	1b
Naspro et al. 2006 (7)	104	39	-13.2	62	15.9	291					1b
Varkarakis et al. 2004 (12)	151	232	-23.3	84	16.5	329	-104	90			3
Gratzke et al. 2007 (13)		868			13	218	-128	88	85	88	2b

IPSS =International prostate symptom score; PVR = orina residual post-vaciado; Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre)

Tabla 17: Tolerancia y seguridad de la prostatectomía abierta

	Mortalidad peri- operatoria (%)	Incontinencia de es- fuerzo post-operatoria (%)	Re-intervención por OBP (%)
Kuntz et al. 2008 (9)	0	0	0
Skolarikos et al. 2008 (8)	0		0
Naspro et al. 2006 (7)	0	2.5	0
Varkarakis et al. 2004 (12)	0	0	
Gratzke et al. 2007 (13)	0.2		

OBP = obstrucción benigna de la próstata.

4.2.6 Recomendaciones

	NE	GR
La prostatectomía abierta es la primera elección para el tratamiento quirúrgico en hombres con HBP-STUI refractarios a los fármacos, OBP y tamaños de próstata > 80-100 mL en ausencia de láseres de holmio.	1b	A

4.3 Terapia transuretral de microondas (TUMT)

4.3.1 Mecanismo de acción

La termoterapia de la próstata con microondas actúa emitiendo una radiación de microondas a través de una antena intra-uretral para introducir calor en la próstata. El tejido se destruye calentándolo a temperaturas superiores a los umbrales citotóxicos (> 45°C) (necrosis de coagulación). El calor se produce principalmente por los dipolos eléctricos (moléculas de agua) que oscilan en el campo de

microondas y los portadores de carga eléctrica (iones) que se desplazan hacia delante y hacia atrás en el campo de microondas.

También se piensa que el calor generado por la TUMT provoca apoptosis y denervación de los receptores α , disminuyendo así el tono del músculo liso de la uretra prostática.

4.3.2 Procedimiento quirúrgico

La terapia transuretral de microondas es una marca registrada de Technomed Medical Systems, el pionero de la termoterapia con microondas. Actualmente, los principales dispositivos en el campo de la termoterapia con microondas son Prostatron™ (Urologix, Minneapolis, MN, USA), Targis™ (Urologix, Minneapolis, MN, USA), CoreTherm™ (ProstaLund, Lund, Sweden), y TMx-2000™ (TherMatrx Inc, Northbrook, ILL, USA). La mayor parte de los datos publicados sobre termoterapia se refieren al dispositivo Prostatron.

Conceptualmente, los dispositivos para TUMT son todos similares a la hora de proporcionar energía de microondas a la próstata con algún tipo de sistema de retroalimentación. Todos los dispositivos de TUMT constan de un módulo de tratamiento que contiene el generador de microondas con un sistema de medición de la temperatura y un sistema de refrigeración. La principal diferencia entre los dispositivos de TUMT es el diseño del aplicador uretral. El aplicador consiste en un catéter de microondas conectado al módulo, que se inserta en la uretra prostática. Las diferencias en las características de los aplicadores tienen un importante efecto en el perfil de calentamiento (1). Otras diferencias menos importantes entre los dispositivos de TUMT se encuentran en la construcción del catéter, los sistemas de refrigeración, el tiempo de tratamiento y la supervisión de los efectos del TUMT (2).

4.3.3 Eficacia

Resultado clínico

Una revisión sistemática de todos los RCT disponibles sobre el TUMT trató de valorar la eficacia terapéutica (Tabla 18) (3) de distintos dispositivos y software para TUMT, e incluía Prostatron (Prostatsoft 2.0 y 2.5) y ProstaLund Feedback. Las diferencias medias ponderadas (WMD, por sus siglas en inglés) se calcularon con un intervalo de confianza del 95% (CI) para las diferencias entre tratamiento en medios agrupados. La revisión descubrió que el TUMT era algo menos efectivo que la resección transuretral de la próstata (RTUP) a la hora de disminuir los STUI. La clasificación del síntoma en medio agrupado para hombres sometidos a TUMT disminuyó en un 65% en 12 meses en comparación con un 77% en hombres sometidos a RTUP, lo que supone una WMD de -1,83 a favor de la RTUP. La RTUP obtuvo una mayor mejoría en Q_{\max} (119%) que el TUMT (70%), con una WMD de 5,44 mL/s a favor de la RTUP (3).

De forma similar, un análisis agrupado de tres estudios (dos RCT y uno abierto) de ProstaLund Feedback TUMT (PLFT) con un seguimiento de 12 meses mostró que la tasa de respondedor era del 85,3% en el grupo de PLFT y del 85,9% en el grupo de RTUP (4). Además, los datos agrupados de la IPSS indicaron una mejoría subjetiva, no inferior con PLFT en comparación con la RTUP (4). Sin embargo, un análisis unilateral con 95% CI mostró que la no inferioridad del PLFT en comparación con la RTUP no alcanzaba el nivel predeterminado, aunque ambos, PLFT y RTUP, demostraron mejorar Q_{\max} de forma significativa.

Anteriormente, la retención urinaria estaba considerada como una contraindicación para el TUMT. Actualmente, estudios de evidencia de nivel 2b han informado de una tasa de éxito del 80-93% para el TUMT, definida como el porcentaje de pacientes que recuperaron su capacidad para evacuar espontáneamente (5-7). No obstante, estos estudios tenían un seguimiento corto (< 12 meses), lo que dificulta estimar la durabilidad del resultado del TUMT en pacientes con retención. En un estudio con un período de seguimiento más largo de hasta 5 años, el fracaso del tratamiento fue del 37,8% en el grupo de retención, con un riesgo acumulativo del 58,8% a 5 años (8).

Un RCT comparó el TUMT con el α -bloqueador terazosina (9). Después de 18 meses de seguimiento, el fallo del tratamiento en los pacientes tratados con terazosina (41%) fue significativamente

mayor que el grupo de pacientes de TUMT (5,9%), y donde el TUMT también consiguió mayores mejorías en IPSS y Q_{max} (10).

Durabilidad

El TUMT de baja energía tiene resultados decepcionantes en cuanto a su durabilidad. Varios estudios han informado sobre un índice de re-tratamiento después del TUMT de baja energía de hasta un 84,4% pasados 5 años (11-14), en tanto que otros estudios han comunicado índices de re-tratamiento de 19,8-29,3% después de TUMT de alta energía, aunque con un seguimiento medio más bajo de 30-60 meses (15-18). El índice de re-tratamiento debido a fallo del mismo también ha sido estimado en una revisión sistemática de ensayos aleatorios del TUMT (3). Los ensayos tenían diferentes períodos de seguimiento y el índice de re-tratamiento se expresó como el número de eventos por persona y año de seguimiento. El índice de re-tratamiento fue de 0,075/persona y año para los pacientes tratados mediante TUMT y de 0,010/persona y año para la RTUP.

Sin embargo, un estudio prospectivo, multicentros y aleatorio después de 5 años ha obtenido resultados clínicos comparables con el TUMT a los observados con la RTUP. El estudio comparó el TUMT (PLFT; el dispositivo Core-Therm) y la RTUP (19). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en Q_{max} y en IPSS entre los dos grupos de tratamiento a 5 años. En el grupo de TUMT, el 10% precisó tratamiento adicional, frente al 4,3% en el brazo de RTUP. Estos datos sugieren que, a 5 años, los resultados clínicos obtenidos con el PLFT-TUMT eran comparables a los observados tras la RTUP. Hay que hacer notar que la mayor parte de estudios de durabilidad tienen un elevado índice de abandono; en este estudio, se analizó a menos de la mitad del grupo inicial de pacientes a los 4-5 años. Además, los pacientes que permanecieron en el estudio eran probablemente los que representaban los mejores datos (respondedores).

4.3.4 Tolerancia y seguridad

El tratamiento se tolera bien, incluso aunque la mayor parte de los pacientes experimentan incomodidad perineal y urgencia urinaria y precisan medicación contra el dolor antes o durante el tratamiento. Se han publicado los datos agrupados de morbilidad de estudios aleatorios comparativos entre TUMT y RTUP (3, 4, 20). El tiempo de sondaje, la incidencia de disuria/urgencia y retención urinaria eran significativamente inferiores con la RTUP, mientras que la incidencia de hospitalización, hematuria, retención de coágulos, transfusiones, síndrome de resección transuretral (RTU) y constricciones uretrales eran significativamente menores en el TUMT. En una revisión sistemática de ensayos aleatorios (3), el índice de re-tratamiento debido a constricciones durante el seguimiento fue estimado y expresado como el número de eventos por persona y año de seguimiento. Los pacientes de RTUP (5,85/100 persona y año) tenían más probabilidad que los pacientes de TUMT (0,63/100 persona y año) de precisar re-tratamiento quirúrgico para las constricciones (meatal, uretral o del cuello de la vejiga). Los datos agrupados mostraron que el TUMT tenía menos impacto sobre la función sexual (disfunción eréctil, eyaculación retrógrada) que la RTUP (3, 4, 20).

4.3.5 Consideraciones prácticas

La endoscopia es esencial porque es importante identificar la presencia de un lóbulo medio agrandado aislado o una longitud insuficiente de la uretra prostática. La baja morbilidad comunicada y la ausencia de necesidad de alguna anestesia (raquídea o general) hacen del TUMT un procedimiento verdaderamente ambulatorio, que ofrece una excelente opción para los pacientes de más edad con co-morbilidades en un alto riesgo quirúrgico y, por tanto, no aptos para un tratamiento invasivo (21). Parámetros de base independientes que predicen un resultado desfavorable incluyen la edad avanzada del paciente, pequeño volumen de próstata, obstrucción de la salida de la vejiga de leve a moderada y una baja cantidad de energía aplicada durante el tratamiento (22). Sin embargo, hay que recordar que un factor de predicción para un dispositivo concreto no puede aplicarse necesariamente a otros dispositivos.

Tabla 18: Eficacia del TUMT. Cambios absolutos y relativos comparados con la línea de base con respecto a los síntomas (IPSS), tasa máxima de flujo urinario (Q_{max}), orina residual post-vaciado (PVR), y volumen prostático (PVol)

Ensayos	Duración (semanas)	Pacientes (n)	Cambio en IPSS (absoluto [%])	Cambio en Q_{max} (mL/s, [%])	Cambio en calidad de vida (absoluto [%])	Cambio en PVR (absoluto [%])	Cambio en PVol (absoluto [%])	NE
Hoffman et al. (2007) (3)	52	322	-12.7 ^a (-65.0)	5.6 ^a (70.0)	-2.4 ^a (58.5)	NA	NA	1a
Gravas et al. (2005) (4)	52	183	-14.5 ^a (-69.0)	8.4 ^a (109.0)	-2.97 ^a (70.9)	NA	-17.0 ^a (-33.0)	1b
Mattiasson et al. (2007) (19)	260	100	-13.6 ^a (-61.5)	3.8 ^a (50.0)		-3.2 ^a (-74.4)	-36.0 (-34.0)	-4.0 (-8.1)
Floratos et al. (15)	156	78	-8.0 ^a (-40.0)	2.7 ^a (29.3)	-2.0 ^a (-50.0)	NS	NA	1b
Thalmann et al. (2002) (17)	104	200	-20.0 ^a (-87.0)	7.0 ^a (116.6)	-4.0 ^a (-80.0)	-143 ^a (-84.1)	-17.7 ^a (-30.7)	2b
Miller et al. (2003) (18)	260	150	-10.6 ^a (-47.0)	2.4 ^a (37.0)	-2.3 ^a (-54.7)	NA	NA	2b
Trock et al. (2004) (23)	208	541	-8.9 ^a (-42.7)	2.8 ^a (35.0)	-2.1 ^a (-50.1)	NA	NA	2b

a = significativo en comparación con la base (indexado allí donde se evalúe); NS = no significativo; NA = no disponible.

4.3.6 Recomendaciones

	NE	GR
El TUMT consigue una mejoría sintomática comparable a la de la RTUP, pero está asociada con una menor morbilidad y mejoras del flujo más bajas.	1a	A
La durabilidad está a favor de la RTUP con índices de re-tratamiento más bajos en comparación con el TUMT	1a	A

4.3.7 Referencias

- Bolmsjo M, Wagrell L, Hallin A, et al. The heat is on - but how? A comparison of TUMT devices. Br J Urol 1996 Oct;78(4):564-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944513>
- Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral Microwave Thermotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia: Separating truth from marketing hype. J Urol 2004 Oct;172(4 Pt 1):1249-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371817>
- Hoffman RM, Monga M, Elliot S, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct;(4):CD004135.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943811>

4. Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M, et al. Seeking for evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to transurethral resection of prostate: results of a pooled analysis of 3 studies on feedback transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2005 Sep;174(3):1002-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094023>
5. Schelin S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. *Eur Urol* 2001 Apr;39(4):400-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306877>
6. Naqvi SA, Rizvi SA, Hasan AS. High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. *J Endourol* 2000 Oct;14(8):677-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411>
7. Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M, et al. Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Oct;64(4):703-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491705>
8. Gravas S, Laguna P, Kiemenev LA, et al. Durability of 30 minutes high-energy transurethral microwave therapy for the treatment of BPH: a study of 213 patients with and without urinary retention. *Urology* 2007 May;69(5):854-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482921>
9. Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, et al. Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161(1):139-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037386>
10. Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology* 2001 Jan;57(1): 66-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164146>
11. Keijzers CB, Francisca EAE, D'Ancona FC, et al. Long-term results of lower energy TUMT. *J Urol* 1998 Jun;159(6):1966-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598499>
12. Tsai YS, Lin JSN, Tong YC, et al. Transurethral microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long term durability with Prostate Care. *Eur Urol* 2001 Jun;39(6):688-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464059>
13. Terada N, Aoki Y, Ichioka K, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: response durability and variables potentially predicting response. *Urology* 2001 Apr;57(4):701-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306384>
14. Ekstrand V, Westermarck S, Wiksell H, et al. Long-term clinical outcome of transurethral microwave thermotherapy (TUMT) 1991-1999 at Karolinska Hospital, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(2):113-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028684>
15. Floratos DL, Kiemenev LA, Rossi C, et al. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001 May;165(5):1533-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342912>
16. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, et al. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):259-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488070>
17. Thalmann GN, Mattei A, Treuthardt C, et al. Transurethral microwave therapy in 200 patients with a minimum followup of 2 years: urodynamic and clinical results. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2496-501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992066>
18. Miller PD, Kastner C, Ramsey EW, et al. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results obtained with the Targis System. *Urology* 2003 Jun;61(6):1160-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809888>
19. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007 Jan;69(1):91-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270624>
20. de la Rosette JJ, Laguna MP, Gravas S, et al. Transurethral Microwave Thermotherapy: The Gold Standard for Minimally Invasive Therapies or Patients with Benign Prostatic Hyperplasia?

J Endourol 2003 May;17(4):245-51.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816589>

21. D'Ancona FC, van der Bij AK, Francisca EA, et al. The results of high energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anaesthesiologists operative risk classification (ASA). Urology 1999 Feb;53(2):322-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933048>

22. D'Ancona FC, Francisca EAE, Hendriks JC, et al. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome. Prostate Cancer Prostatic Dis 1999 Mar;2(2):98-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496846>

23. Trock BJ, Brotzman M, Utz WJ, et al. Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia results at three months through four years. Urology 2004 Apr;63(4):716-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072887>

24. Horasanli K, Silay MS, Altay B, et al. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short term prospective randomized trial. Urology 2008 Feb;71(2):247-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308094>

4.4 Ablación transuretral con aguja (TUNA™) de la próstata

4.4.1 Mecanismo de acción

El procedimiento de TUNA™ actúa induciendo una necrosis de coagulación dentro de la zona de transición de la próstata. Como consecuencia de la maduración de la cicatriz, puede haber una disminución en el volumen de la zona de transición y, por tanto, una disminución de la OBP. También puede producirse un efecto neuro-modulatorio escasamente conocido.

4.4.2 Procedimiento quirúrgico

El dispositivo TUNA™ proporciona energía de radiofrecuencia de bajo nivel a la próstata a través de agujas que se insertan transuretralmente en el parénquima prostático. Las agujas se aíslan, excepto la punta, de forma que la energía sólo se aplica en el parénquima prostático y no en la uretra. Las agujas se colocan con visión directa utilizando una fijación en la cistoscopia estándar. TUNA™ se realiza bajo anestesia (local o general) o sedación.

4.4.3 Eficacia

Varios ensayos clínicos no aleatorios han documentado la eficacia de la TUNA™ con resultados bastante consistentes (3-7). La mejoría sintomática osciló entre 40-70%. Las mejorías en Q_{max} varían ampliamente entre 26-121% en pacientes sin retención. Un reciente informe con seguimiento de 5 años, realizado en 188 pacientes demostró mejoras sintomáticas en el 58% y un mejor flujo en el 41%. Sin embargo, el 21,2% de los pacientes precisó tratamiento adicional (8).

Ensayos aleatorios

TUNA™ se ha comparado con la RTUP en estudios aleatorios (8-11) con seguimiento variable. Los estudios hallaron que tanto TUNA™ como RTUP producían una mejora en los síntomas. Sin embargo, la RTUP produjo una mayor mejoría en los síntomas y una mejor calidad de vida que TUNA™, así como también una significativa mejoría en Q_{max} después de la TUNA™ (Tabla 19). Pueden encontrarse comparaciones más detalladas entre los procedimientos de TUNA™ y RTUP en algunas revisiones y meta-análisis muy exhaustivos y de muy alta calidad (12,13).

Impacto sobre la obstrucción de la salida de la vejiga

Siete estudios clínicos sobre el impacto de la TUNA™ sobre la OBP (14,15) han demostrado una reducción estadísticamente significativa en la presión máxima del detrusor o en la presión del detrusor a la Q_{max} , aunque algunos pacientes seguían teniendo obstrucción después del tratamiento terapia TUNA™.

No existe evidencia concluyente de que el tamaño de la próstata se vea reducido de forma significativa después de la TUNA™ (6). Informes recientes han sugerido que la IRM (Resonancia Magnética)

mejorada con gadolinio podría utilizarse para valorar los efectos relacionados con el tratamiento de TUNA™ (16).

Durabilidad

Dado que la mayoría de los estudios han sido de corto a medio plazo, se han planteado preocupaciones sobre la durabilidad de los efectos. Incluso en el corto plazo (12 meses), hasta un 20% de los pacientes tratados con TUNA™ precisaron ser re-tratados con RTUP (1). Un reciente informe francés describió una tasa de fracaso (que incluía re-tratamiento) de hasta un 50% a lo largo de un período de 20 meses (17).

4.4.4 Tolerancia y seguridad

TUNA™ se realiza generalmente como procedimiento ambulatorio con anestesia local, aunque en ocasiones es necesaria la sedación intravenosa (1). Se aprecia retención urinaria postoperatoria en el 13,3-41,6% de los pacientes y tiene una duración media de 1-3 días; en el plazo de 1 semana, el 90-95% de los pacientes no utilizan sonda (1). Los síntomas de vaciado irritativo en hasta 4-6 semanas son comunes (2). No se ve afectado el estado de continencia.

4.4.5 Consideraciones prácticas

Se han identificado pocos criterios de selección. Sin embargo, TUNA™ no es adecuado para pacientes con volúmenes prostáticos > 75 mL o con obstrucción aislada del cuello de la vejiga. Dado que TUNA™ no puede tratar los lóbulos medio de forma efectiva, no está claro si los hombres con lóbulos medios importantes podrán obtener el beneficio de los estudios publicados. Existe una evidencia anecdótica con respecto a TUNA™ en hombres a los que se administra aspirina y anticoagulantes. TUNA™ puede realizarse como una intervención ambulatoria y se asocia con menos efectos secundarios en comparación con la RTUP (por ejemplo, sangrado, disfunción eréctil, incontinencia urinaria). Sin embargo, sigue preocupando la durabilidad de los efectos conseguidos con TUNA™.

4.4.6 Recomendaciones

	NE	GR
TUNA™ es una alternativa a la RTUP para pacientes que desean retrasar/evitar (las complicaciones de) la RTUP, pero los pacientes deben ser conscientes de los importantes índices de re-tratamiento y las menores mejoras en los síntomas y la calidad de vida.	1a	A

Tabla 19: Resumen del nivel comparativo de los datos de nivel de evidencia (NE) 1 (TUNA™ vs RTUP) (12)

	TUNA™	RTUP	TUNA™ vs RTUP 95% CI	NE
Síntomas (IPSS): media (% de mejoría)				
3 meses (8,10)	-12 (56%)	-14 (62%)	-2 (-0.9 a 3.1)	1b
1 año (9-11)	-12 (55%)	-15.5 (70%)	3.4 (2.1 a 5.2) ^a	1b
3 años (9,11)	-10 (45%)	-15 (67%)	4.8 (4.2 a 5.4) ^a	1b
Puntuaciones de la calidad de vida: media (% de mejoría)				
3 meses (8,10)	-4.5 (54%)	-3.7 (48%)	-0.8 (-1.3 a 0.5)	1b
1 año (9-11)	-4 (50%)	-4.3 (56%)	0.63 (0.1 a 1.2) ^a	1b
3 años (9,11)	-4.2 (50%)	5.2 (67%)	1 (0.2 a 1.9) ^a	1b
Q_{max} (mL/s): media (% de mejoría)				
3 meses (8,10)	4.7 (54%)	11.5 (150%)	-5.8 (-6.3 a -5.4) ^a	1b
1 año (9-11)	6.5 (76%)	12.2 (160%)	-5.9 (-7.7 a -4.1) ^a	1b
3 años (9,11)	5.6 (66%)	10.8 (141%)	-5.3 (-6.8 a -3.9) ^a	1b
PVR (mL): media (% de mejoría)				
1 año (10,11)	-20 (22%)	-42 (41%)	22 (-18 a 27) ^a	1b

IPSS = *International Prostate Symptom Score*; Q_{max} = *tasa máxima de flujo urinario*; PVR = *orina residual post-vaciado*. a = RTUP *significativamente mejor en comparación con TUNA™*.

4.4.7 Referencias

- Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999 Feb;35(2):119-28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933805>
- Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate y of four minimally invasive treatment alternatives. *J Urol* 1997 Jul;158(1):105-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186334>
- Ramon J, Lynch TH, Eardley I, et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *Br J Urol* 1997 Jul;80(1):128-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240192>
- Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-mes results of a prospective, multicenter US study. *Urology* 1998 Mar;51(3): 415-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510346>
- Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. *Urology* 1995 Jan;45(1):28-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529447>
- Minardi D, Garafolo F, Yehia M, et al. Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before y after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int* 2001;66:89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223750>
- Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, et al. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol*. 2003 Jul;44(1):89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814680>
- Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, et al. A prospective randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998 May;159(5):1588-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554360>

9. Chandrasekar P, Viridi JS, Kapasi F. Transurethral needle ablation of the prostate(TUNA) in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a prospective, randomised study, long term results. J Urol 2003;169:s468
10. Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 meses. J Endourol 2003 Mar;17(2):103-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689404>
11. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2336-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126816>
12. Bouza C, Lopez T, Magro A, et al. Systematic review y meta-analysis of of transurethral needle ablation in symptomatic benign prostatic hyperplasia. MBC Urology 2006 Jun;6:14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790044>
13. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, et al. Systematic review y economic modelling of effectiveness y cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. Health Technol Assess 2008 Nov;12(35):iii, ix-x, 1-146, 169-515.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
14. Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, Ordesi G. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical y urodynamic evaluation. Urology 1997 Jun;49(6):847-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187689>
15. Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year follow-up. J Urol 1997 Nov;158(5):1834-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334612>
16. Mynderse LA, Larson B, Huidobro C, et al. Characterizing TUNA ablative treatments of the prostate for benign hyperplasia with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. J Endourol 2007 Nov;21(11):1361-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042031>
17. Benoist N, Bigot P, Colombel P, et al. Tuna: Clinical retrospective study addressing mid-term outcomes. Prog Urol 2009 Jan;19(1):54-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135643>

4.5 Tratamientos de la próstata con láser

4.5.1 Enucleación con láser de holmio (HoLEP) y resección de la próstata con láser de holmio (HoLRP)

4.5.1.1 Mecanismo de acción

El láser de holmio-itrio-aluminio-granate (Ho:YAG) (2140 nm) es un láser pulsado de estado sólido que se ha utilizado en urología para toda una diversidad de aplicaciones endourológicas en los tejidos blandos y para la desintegración de los cálculos urinarios (1). La longitud de onda del láser Ho:YAG se absorbe intensamente por el agua. Esto significa que el área de coagulación del tejido y la necrosis tisular resultante está limitada a 3-4 mm, que es suficiente para obtener una hemostasis adecuada (2). La potencia de pico produce una destrucción de los tejidos intensa, no térmica y localizada, que da como resultado un corte preciso y eficaz del tejido prostático. La resección se realiza generalmente cuando la próstata es menor de 60 mL, mientras que la enucleación se utiliza para las glándulas más grandes.

4.5.1.2 Procedimiento quirúrgico

La instrumentación para esta técnica incluye una fibra de cuarzo de 550 µm, de radiación longitudinal y un láser Ho:YAG de 80m W. Se precisa un resectoscopio de flujo continuo con un elemento de trabajo y se utiliza una solución fisiológica salina como irrigante. El principio básico de la técnica de HoLRP es la resección retrógrada de la próstata y la fragmentación del tejido resecado dentro de la vejiga para permitir su evacuación a través del canal operativo del resectoscopio (2,3). La introducción de la enucleación con láser de holmio (HoLEP) ha supuesto un importante avance.

Copiando la técnica de la prostatectomía abierta, los lóbulos prostáticos se enuclean totalmente y se empujan en el interior de la vejiga, antes de fragmentarse y aspirarse posteriormente mediante un morcelador (8).

4.5.1.3 Eficacia

Gilling et al. (4) han presentado los resultados de un RCT prospectivo que comparaba la RTUP con la HoLRP. Hasta la fecha, se han inscrito 120 pacientes con OBP confirmada urodinámicamente (grado Schäfer > 2) y tamaños de próstatas < 100 mL (Tabla 20). El análisis preliminar ha revelado un tiempo medio de resección significativamente más largo (42,1 vs. 25,8 minutos) para los pacientes de HoLRP, mientras que la mejoría sintomática urodinámica fue equivalente en ambos grupos de tratamiento. En 2004 se publicaron los resultados a largo plazo con un seguimiento mínimo de 4 años (7) y mostraron que no había diferencia en los parámetros urodinámicos entre la HoLRP y la RTUP después de 48 meses.

Gilling et al. (9) han informado sobre los datos a largo plazo con un seguimiento medio de 6,1 años, que indican que los resultados de la HoLEP eran duraderos y la mayoría de los pacientes estaba satisfecha con el procedimiento. Dos meta-análisis, que analizaban los RCT disponibles, comparando la HoLEP y la RTUP (10,11), comunicaron un tiempo quirúrgico significativamente más largo con la HoLEP (Tabla 20). Las mejoras sintomáticas fueron comparables, pero la Q_{max} a 12 meses fue significativamente mejor con la HoLEP (11). En próstatas > 100 mL, la HoLEP demostró ser tan eficaz como la prostatectomía abierta para mejorar la micción, con índices de re-intervención igualmente bajos en el seguimiento a 5 años (12).

4.5.1.4 Tolerancia y seguridad

No se han descrito complicaciones intra-operatorias importantes; sin embargo, la técnica es un procedimiento quirúrgico que precisa las correspondientes habilidades endoscópicas. No hay limitaciones específicas para la intervención. Los pacientes tratados con medicación anticoagulante y aquéllos con retención urinaria pueden tratarse con seguridad (6). La complicación peri-operatoria más común fue la disuria, con una incidencia de aproximadamente el 10% (2, 4, 5). En comparación con la RTUP, la HoLRP tiene un tiempo de sondaje significativamente más corto (20,0 vs. 37,2 horas), un tiempo de hospitalización más corto (26,4 vs. 47,4 horas) (4), y morbilidad peri-operatoria (7). La potencia, continencia, puntuaciones sintomáticas y morbilidad principal a los 48 meses fueron idénticas entre la HoLRP y la RTUP (7). La eyaculación retrógrada se produjo en el 75-80% de los pacientes; no se ha informado sobre impotencia preoperatoria (2). Ambos meta-análisis encontraron que la HoLEP tenía como consecuencia un tiempo de sondaje y un tiempo de hospitalización significativamente más cortos, una menor pérdida de sangre y menos transfusiones, pero tenía un tiempo quirúrgico más largo que la RTUP (10,11).

4.5.2 Vaporización de la próstata con láser verde de 532 nm ('Greenlight')

4.5.2.1 Mecanismo de acción

La vaporización del tejido prostático se consigue mediante un repentino aumento de la temperatura de los tejidos de 50°C a 100°C después de aplicar energía láser. Un rápido aumento de la temperatura de los tejidos produce vacuolas (burbujas) intracelulares, seguido de un aumento de la presión intracelular en las células. Una vez que la presión de la célula supera la presión compatible con la integridad celular, se liberan las vacuolas, como puede verse durante la intervención. Debido a la forma en la que los tejidos interactúan con la oxihemoglobina, la vaporización con láser aumenta dentro de un rango de longitud de onda entre 500-580 nm. Debido a la luz verde que se emite (=532 nm), esta intervención con láser se conoce como vaporización con láser verde 'Greenlight'.

Al describir el tipo de vaporización con láser utilizado es importante incluir la longitud de onda o cristal utilizado para producir la energía láser. Esto es porque la interacción tisular producida por la energía láser varía de acuerdo con la longitud de onda, la energía aplicada, la arquitectura de la fibra y las propiedades de los tejidos. También significa que los resultados clínicos de las distintas longitudes de onda no son comparables.

4.5.2.2 Procedimiento quirúrgico

La vaporización prostática mediante láser de 80 W, 532 nm se realiza utilizando una fibra de láser de 600 μm de radiación lateral con un haz de deflexión a 70° y un cistoscopio de láser con deflexión a 30° . Para la irrigación durante la intervención puede utilizarse una solución salina o agua frías y estériles. Bajo visión directa, la vaporización se realiza con una técnica de fibra de barrido, (técnica de barrido con fibra laser, alternativa) empezando generalmente en el cuello de la vejiga y continuando con los lóbulos laterales y el vértice (13). El haz de láser visible, con radiación lateral, produce una ablación inmediata y evidente de los tejidos

4.5.2.3 Eficacia

En los años recientes se han publicado numerosos estudios, principalmente con láseres de 80 W (Tabla 20). La falta de datos de largo plazo significa que todavía no es posible llegar a conclusiones definitivas sobre la duración o la mejoría. En un estudio de 5 años de seguimiento realizado en 5.000 pacientes se ha informado sobre una significativa mejoría en los síntomas y en los parámetros de vaciado y una re-intervención comparable a la de la RTUP (14). A pesar de la continua anti-coagulación oral en el 45% de los pacientes ($n = 225$), no se han observado complicaciones intra-operatorias graves. El tiempo medio de sondaje y de hospitalización fue de 1,8 (0-10) y 3,7 (0-35) días, respectivamente.

Tres años después de la vaporización foto-láser en hombres con volúmenes medios de próstata vaporizada de 28 ± 42 mL, la media de IPSS era de 8,0, la puntuación de la calidad de vida era de 1,3, and Q_{max} era de 18,4 mL/s. El índice de re-tratamiento fue de 6,8%.

Se observaron constricciones uretrales y del cuello de la vejiga en el 4,4% y el 3,6% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, sólo se dispuso de datos de seguimiento en unos pocos pacientes. Se demostraron importantes mejorías en los parámetros de vaciado en el seguimiento a 12 meses con investigación urodinámica (15). En el seguimiento a 12 meses, la presión de apertura uretral media ($P_{\text{det}_{\text{open}}}$; 76,2 vs. 37,4 cm H_2O) y la presión del detrusor a la Q_{max} ($P_{\text{det}_{\text{open}}}$; 75 vs. 36,6 cm H_2O) disminuyeron significativamente en comparación con la base. La Q_{max} mejoró en un 113% (media 18,6 mL/s) en comparación con la Q_{max} preoperatoria (media 7,9 mL/s).

Hasta la fecha sólo se han publicado dos RCT prospectivos y tres ensayos no aleatorios. El seguimiento máximo disponible de un RCT es de solamente 12 meses; este ensayo indicó que la vaporización con láser de 532 nm era equivalente a la RTUP en cuanto a mejora sintomática (20). Ambos grupos mostraron un significativo aumento de Q_{max} desde la base. En el grupo de RTUP, el flujo aumentó de 8,7 a 17,9 mL/s (149%) y en el grupo de vaporización con láser de 8,5 a 20,6 mL/s (167%). La IPSS disminuyó de 25,4 a 12,4 (50%) en el grupo de RTUP y de 26 a 12 (50%) en el grupo de vaporización con láser. La vaporización con láser también produjo importantes disminuciones (con un promedio de 119 mL preoperatoriamente en el grupo de RTUP y de 147 mL en el grupo de vaporización con láser), con disminuciones hasta 37 y 27 mL, respectivamente. Tendencias similares se observaron con respecto a las puntuaciones sobre molestias y sobre calidad de vida.

4.5.2.4 Tolerancia y seguridad

La seguridad se indicó en varios ensayos prospectivos no aleatorios realizados en pacientes con anticoagulantes orales, retención urinaria o próstatas > 80 ml (16-19). Con respecto a la seguridad intra-operatoria, en ensayos no aleatorios se ha informado que la seguridad de la vaporización con láser de 532 nm era superior a la de la RTUP (21,22). También constituye una técnica efectiva en comparación con la RTUP, que ofrece mejorías equivalentes en las tasas de flujo y en la IPSS con las ventajas de una notable reducción del tiempo de hospitalización, duración del sondaje y eventos adversos de acuerdo con un ensayo aleatorio. La duración del sondaje fue significativamente menor en el grupo de vaporización con láser que en el de RTUP, con una media (rango) of 13 (0-24) horas frente a 44,7 (6-192) horas. Además, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta con la vaporización con láser, con una media (rango) de 1,09 (1-2) y 3,6 (3-9) días en los grupos de vaporización con láser y RTUP respectivamente (23).

4.5.2.5 Consideraciones prácticas

A pesar de la eficacia de la RTUP en términos de eliminación del tejido y disminución de la OBP, una tasa más alta de complicaciones peri-operatorias ha dado lugar a la búsqueda continua de unas técnicas quirúrgicas más seguras y menos invasivas. Según la longitud de onda y la potencia, el láser puede utilizarse para la coagulación, la vaporización o el corte ('enucleación'). Los efectos no térmicos, conocidos también como 'ablación', también producen la destrucción tisular. Los resultados funcionales, por tanto, variarán en términos de manipulación peri-operatoria de los distintos dispositivos láser, incluidos la curva de aprendizaje, el problema de la citorreducción, la durabilidad de los resultados y el tipo de complicaciones. La elección del tratamiento para reducir la OBP depende de la disponibilidad del arsenal terapéutico, la elección del paciente, la morbilidad concomitante o uso de fármacos y la experiencia del cirujano.

Han aparecido varios tipos de láseres de nueva generación durante la última década, incluido el Ho:YAG, titanil fosfato de potasio:itrio-aluminio-granate (KTP:YAG), tulio:itrio-aluminio-granate (tulio:YAG), óptica de luz azul:itrio-aluminio-granate (LBO:YAG) láseres de diodo. La energía puede transmitirse a través de una fibra desnuda, en ángulo recto o intersticial. Cada láser tiene una interacción energía-tejido con una longitud de onda especificada. La destrucción del tejido prostático es el resultado de efectos tanto térmicos como no térmicos. En 2009, sólo había datos disponibles publicados para el HoLEP, la Vaporización foto-selectiva "Greenlight" de 80 W, y la prostatectomía con láser de tulio:YAG. Sólo se han publicado unos pocos artículos sobre la prostatectomía con láser de tulio:YAG, que puede utilizarse como láser para vaporización, coagulación o corte. La ausencia de datos publicados significa que no pueden sacarse conclusiones firmes todavía con respecto a los distintos tratamientos con láser.

4.5.2.6 Recomendaciones

	LE	GR
Ho:LEP y la vaporización con láser de 532 nm de la próstata son alternativas mínimamente invasivas a la RTUP en hombres con BPE, OBP y STUI que producen mejoras inmediatas, objetivas y subjetivas comparables a las de la RTUP	1b	A
Con respecto a la seguridad intra-operatoria, la vaporización con láser de 532 nm es superior a la de la RTUP y debería tenerse en cuenta en pacientes con medicación anticoagulante o con alto riesgo cardiovascular.	3	B
Con respecto a las tasas de complicación a largo plazo, sólo hay resultados disponibles para HoLEP, y son comparables a los de la RTUP.	1b	A

Tabla 20: Resultados postoperatorios de la resección (HoLRP) o la enucleación (HoLEP) con holmio vs. resección transuretral de la próstata (RTUP), la prostatectomía abierta (OP) y la vaporización con láser verde 'Greenlight' (KTP) vs. RTUP. Cambios absolutos y relativos comparados con la línea de base, con respecto a los síntomas (AUA-SI/IPSS), tasa máxima de flujo urinario (Q_{max}), orina residual post-vaciado (PVR) y volumen prostático

Ensayos	Dura- ción	Pa- cien- tes	Cirugía	Cambio síntomas (IPSS)		Cambio Qmax (mL/s)		Cambio PVT (mL)		Cambio volumen prostático (mL)		NE
				absoluto	%	absoluto	%	absoluto	%	absoluto	%	
Le Duc et al. (1999) (1)	6	42	HoLRP	-18.4	-84	+15.1	+170					1b
Westenberg et al. (2004) (7)	48	43	HoLRP	-17.9	-78	+13.2	+145	-61.1 ^a †	-70 ^a †	-15 ^a †	-34 ^a †	1b
Fraundorfer et al. (1998) (8)	1	30	TURP	-16.4 ^a	-71 ^a	+9.4 ^a	+103 ^a	-50.4 ^a †	-60 ^a †	-17 ^a	-39 ^a †	3
Gilling et al. (2008) (9)	72	38	HoLEP	-17.2	-67	+10.9	+135	-71.7 [†]	-68 [†]	-31.3 [†]	-54 [†]	3
Tan et al. (2007) (10)	12	232	HoLRP	-17.5 to -21.7	-81 to -83	+13.4 to +23.0	+160 to +470	-232.7	-98			1a
Lourenco et al. (2008) (11)	12	277	HoLRP	-17.7 to -18.0	-76 to -82	+10.1 to +21.8	+122 to +370	-189.4	-88			1a
Kuntz et al. (2008) (12)	60	42	HoLEP	-17.5 to -18.7	-81 to -82	+10.1 to +21.8	+122 to +370 ^a	-269.4	-96			1b
Heinrich et al. (2007) (13)	6	32	OP	-19.1	-86	+20.5	+540	-286.7	-98			3
Ruszat et al. (2008) (14)	12	140	KTP (80 W)	-18.0	-55	+20.8	+578	-65 ^a	-74 ^a			3
Hamann et al. (2008) (15)	12	302	KTP (80 W)	-10.9 ^a	-65 ^a	+10.2 ^a	+121 ^a	-173 ^a	-83 ^a			3
Reich et al. (2005) (16)	12	88	KTP (80 W)	-13.4 ^a	-60 ^a	+10.2 ^a	+121 ^a	-179 ^a	-86 ^a			3
	12	157	KTP (80 W)	-13.7 ^a	-65 ^a	+10.7 ^a	+135 ^a	-103.4 ^a	-78 ^a			3
	12	51	KTP (80 W) OA	-13.7 ^a	-68 ^a	+14.9 ^a	+222 ^a	-122 ^a	-83 ^a			3

Ruszat et al. (2007) (17)	24	116	KTP (80 W)	-13.0	-70	+11.3	+140	-103	-80	3
			OA							
Ruszat et al. (2006) (18)	24	16	KTP (80 W)	-12.7	-71	+12.0	+168	-160	-78	3
			CG							
Rajbabu et al. (2007) (19)	24	19	PVP RUR	-11.1	-72	+16.2	+228	-280	-88	3
			PVP NUR	-12.1	-65	+11.3 ^a	+141 ^a	-131	-85	
Bouchier-Hayes et al. (2006) (20)	12	38	KTP (80 W)	-17.2 ^a	-75 ^a	+12.0 ^a	+167 ^a	-85 ^a	-63 ^a	3
			KTP (80 W)	-14.0 ^a	-50 ^a	+12.0 ^a	+167 ^a	-120 ^a	-82 ^a	
Bachmann et al. (2005) (21)	6	38	TURP	-12.9 ^a	-50 ^a	+8.6 ^a	+149 ^a	-82 ^a	-69 ^a	1b
			KTP (80 W)	-12.9 ^a	-71 ^a	+11.2 ^a	+162 ^a	-133 ^a	-91 ^a	
Bouchier-Hayes et al. (2008) (23)	12	31	TURP	-12.5 ^a	-72 ^a	+12.2 ^a	+177 ^a	-106 ^a	-88 ^a	3
			KTP (80 W)	-16.4 ^a	-65 ^a	+9.8 ^a	+111 ^a	-107 ^a	-83 ^a	
Horasanli et al. (2008) (24)	6	39	TURP	-14.5 ^a	-57 ^a	+10.5 ^a	+118 ^a	-93 ^a	-84 ^a	1b
			KTP (80 W)	-5.8	-31	+4.7	+156	-104	-57	
		37	TURP	-13.8 ^b	-68 ^b	+11.5 ^b	+225 ^b	-154 ^b	-87 ^b	1b

† Datos de 6 meses; CG = grupo de control; RUR = retención urinaria refractaria; OA = anticoagulantes orales; NUR = sin retención urinaria; a: significativa en comparación con la línea de base (indexado allí donde se evalúe); b: diferencia significativa a favor del tratamiento indicado

4.5.3 Referencias

1. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. *Eur Urol* 1999 Feb;35(2):155-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933809>
2. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, et al. Combination Holmium y Nd: YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol* 1995 Apr;9(2):151-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476>
3. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium:YAG laser. *Tech Urol* 1995 Winter;1(4):217-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118394>
4. Gilling PJ, Fraundorfer MR, Kabalin JB. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (RTUP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. *J Urol* 1997;157:149A.
5. Le Duc A, Anidjar M, Teillac P, et al. The Holmium YAG laser in the transurethral resection of prostate. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 2):A773.
6. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD et al. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. *J Endourol* 1997 Aug;11(4):291-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376851>
7. Westenberg A, Gilling P, Kennett K, et al. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. *J Urol* 2004 Aug;172(2):616-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247745>
8. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *Eur Urol*. 1998;33(1):69-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471043>
9. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CF, et al. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):744-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475395>
10. Tan A, Liao C, Mo Z, et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for Symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg* 2007 Oct;94(10):1201-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384>
11. Lourenco T, Pickard R, Vale L, et al. Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomized controlled trials *BMJ* 2008 Jun;337:a449.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932>
12. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):160-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
13. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique y short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1632-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689002>
14. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, et al. GreenLight Laser Vaporization of the Prostate: Single-Center experience y long-term results after 500 procedures. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):893-901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486311>
15. Hamann MF, Naumann CM, Seif C, et al. Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): Urodynamic findings within 12 meses follow-up. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):902-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502565>
16. Reich O, Bachmann A, Siebels M, et al. High power (80W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol* 2005 Jan;173(1):158-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063>
17. Ruszat R, Wyler S, Forster T, et al. Safety y effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):1031-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945475>

18. Ruszat R, Wyler S, Seifert HH, et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):1040-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481099>
19. Rajbabu K, Chandrasekara SK, Barber NJ, et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of > 100 mL *BJU Int* 2007 Sep;100(3):593-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771>
20. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, et al. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial *J Endourol.* 2006 Aug;20(8):580-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819>
21. Bachmann A, Schürch L, Ruszat R, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (RTUP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity y early functional outcome. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):965-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126327>
22. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate y transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU Int.* 2008 Nov;102(10):1432-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671785>
23. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, et al. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int.* 2010 Apr;105(7):964-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196>

4.6 Stents prostáticos

4.6.1 Mecanismo de acción

El uso de una endoprótesis para preservar la permeabilidad luminal es un concepto bien arraigado desde que en 1980, Fabian describió por primera vez la implantación de un stent en la uretra prostática para aliviar la OBP (1). Los stents prostáticos se diseñaron principalmente como una alternativa para los pacientes con sondaje permanente no aptos para cirugía debido a co-morbilidad. Sin embargo, también se han valorado los stents prostáticos en varios estudios como opción principal de tratamiento en pacientes sin co-morbilidades significativas (2,3).

El stent prostático precisa un detrusor funcional, de forma que la vejiga todavía tenga capacidad para vaciarse por sí misma. Esto es lo contrario de un sondaje permanente, que drena la vejiga de forma pasiva (4). Los stents pueden ser temporales y permanentes. Los stents permanentes son biocompatibles y permiten la epitelización, de forma que finalmente acaban incrustándose en la uretra. Los stents temporales no epitelizan y pueden ser bioestables o biodegradables. Los stents temporales pueden proporcionar alivio para la OBP a corto plazo en pacientes no aptos para la cirugía o después de un tratamiento mínimamente invasivo (TMI) (4).

4.6.2 Procedimiento quirúrgico

La inserción del stent se efectúa en la mayor parte de los casos de forma ambulatoria y con anestesia local. Antes de la inserción del stent, se mide la longitud de la uretra prostática para determinar la longitud del stent. Una vez colocado el paciente en la posición de litotomía, se adelanta el stent a través de la uretra hasta que la punta del segmento prostático uretral está posicionada en la vejiga. Es importante que el stent no se posicione dentro del esfínter uretral externo ya que podría provocar incontinencia urinaria de esfuerzo. Para confirmar el posicionamiento adecuado, se realiza una ultrasonografía abdominal o una cistoscopia. La retirada de un stent temporal se realiza tirando de la sutura de recuperación hasta la total retracción del stent, o utilizando unas pinzas con guía endoscópica. En los casos de migración, incrustación o encarnación epitelial del stent, puede resultar difícil retirarlo y generalmente se necesita anestesia general. En general no es necesaria una profilaxis con antibióticos a menos que haya habido un cultivo de orina positivo.

4.6.3 Eficacia

Ha habido varios pequeños estudios de casos sobre una gama de stents de distintos diseños y materiales que han proporcionado un bajo nivel de evidencia para su utilización. La Tabla 21 describe los estudios más importantes (2,5-9). Todos los estudios observaron durante el seguimiento una significativa tasa de abandono. Sólo hay un RCT que ha comparado dos versiones de un stent prostático con colocación "a ciegas" (BPS, por sus siglas en inglés) para la OBP (10), y no ha habido estudios que compararan los stents simulados u otras modalidades de tratamiento. El sistema de BPS es un stent temporal que consiste en un stent de silicona flexible, línea de recuperación y dispositivo de entrega, y la diferencia entre el BPS-1 y el BPS-2 es un segmento bulbar adicional de 2-cm. Este segmento bulbar tiene como consecuencia una tasa de migración significativamente más baja con el BPS-2 (5%) en comparación con el BPS-1 (85%), pero el segmento bulbar también provocaba importantes molestias (10). El BPS-2 también tiene mejores puntuaciones sintomáticas y de la función de vaciado que el BPS-1, pero sólo la Q_{max} alcanzó relevancia estadística. Los resultados de este estudio parecen indicar que el diseño del stent juega un papel fundamental en la eficacia y seguridad de los stents prostáticos (10).

Stents permanentes (Prótesis endouretral UroLume)

El principal representante de los stents permanentes es la prótesis endouretral UroLume. Una reciente revisión sistemática identificó 20 series de casos, con un total de 990 pacientes a los que se les implantó el stent UroLume (11). 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 (11). Además, la media de Q_{max} 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 sonda transuretral 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_{max} que oscilaba entre 8,8 y 20 mL/s. A los 12 años de seguimiento, las medias de IPSS, Q_{max} y PVR eran de 10,82, 11,5 mL/s y 80 mL, respectivamente (12).

Stent prostático no epitelizante (temporal) (Memokath)

Los mejores datos sobre el stent prostático no epitelizante son los facilitados por una revisión sistemática de la eficacia del Memokath, un stent prostático metálico auto-expandible (13). 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_{max} de 3 a 11 mL/s, aunque, de nuevo, el tiempo de valoración era variable después de la colocación (13).

4.6.4 Tolerancia y seguridad

En general, los stents están sujetos a una mala colocación, migración, mala tolerancia debida a una agudización de los STUI e incrustación (4). Entre los principales eventos adversos posteriores a la colocación del stent se incluye el dolor perineal o síntomas de vaciado irritativo en la mayor parte de los pacientes.

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%). 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 (11). 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 STUI en el varón.

4.6.5 Consideraciones prácticas

Tratando de encontrar el stent prostático ideal, se ha desarrollado toda una gama de tipos de stent diferentes que han sido sometidos a estudio clínico. Debido a los efectos secundarios y a la elevada tasa de migración, los stents prostáticos tienen un papel limitado en el tratamiento de la OBP. Los stents prostáticos siguen siendo una alternativa al sondaje transuretral para los hombres que tienen retención urinaria (recurrente) y se encuentran en situación de alto riesgo para la cirugía.

4.6.6 Recomendaciones

	NE	GR
Los stents prostáticos constituyen una alternativa al sondaje para hombres no aptos para la cirugía. Los stents pueden tener algún papel en el alivio temporal de la OBP después de un tratamiento mínimamente invasivo.	3	C

Tabla 21: Eficacia de los stents: estudios fundamentales

Stent	n	Síntomas		Q _{max} (mL/s)		Índice de fracaso (seguimiento en meses)	NE
		Pre-operatorio	Post-operatorio	Pre-Operatorio	Post Operatorio		
Urolume (P) (2)	91	14.1	4.7	9.3	17.1	Total	3
	44	R	4.6	R	13.7	15.5% (18 mos)	
Memotherm (P) (5)	123	24.0	6.1*	7.4	16.1*	4% (48 mos)	3
TITAN (P) (6)	85	15.9 ^a	9.331	8.59*	11.431	Total	3
	59	18.0	5.21	R	11.34	19% (24 mos)	
Spanner (T) (7)	30	22.3	7.1	8.2	11.6	0% (2 mos)	3
Memokath (T-P) (8)							
	211	20.3	8.22	NA	NA	23% (7 y) 3	3
Horizon Bell-shaped (T) (9)	108	22.0	15.0	9.1	9.6	46% (3 mos)	3

Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario (uroflujometría libre); (P) = stent permanente; R = retención; (T) = stent temporal; NA = no disponible. * Inmediatamente después de la inserción; ^a Escala de Madsen; 1 A los 2 años; 2 A 3 meses.

4.6.7 Referencias

1. Fabian KM. [The intra-prostatic "partial catheter" (urological spiral) (author's transl)]. Urologe A 1980 Jul;19(4):236-8. [Article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414771>
2. Guazzoni G, Montorsi F, Coulanges C, et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. Urology 1994 Sep;44(3):364-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521092>
3. Corica AP, Larson BT, Sagaz A, et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. BJU Int 2004 Feb;93(3):346-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
4. vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2007 Jan;17(1):1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143103>

5. Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic obstruction in high risk patients: longterm experience with the Memotherm stent. J Urol 1998 Jul;160(1):72-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628608>
6. Kaplan SA, Chiou RK, Morton WJ, et al. Long-term experience utilizing a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: the Titan stent. North American Titan Stent Study Group. Urology 1995 Feb;45(2):234-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855972>
7. Corica AP, Larson BT, Sagaz A, et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. BJU Int 2004 Feb;93(3):346-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
8. Perry MJA, Roodhouse AJ, Gidlow AB, et al. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. BJU Int 2002 Aug;90(3):216-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133055>
9. van Dijk MM, Mochtar CA, Wijkstra H, et al. The bell-shaped Nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: experience in 108 patients. Eur Urol 2006 Feb;49(2):353-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426738>
10. Kijvikai K, van Dijk M, Pes PL, et al. Clinical utility of "blind placement" prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study. Urology. 2006 Nov;68(5):1025-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113894>
11. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, et al. Epithelializing Stent for Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review of the Literature. J Urol 2007 May;177(5):1619-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437773>
12. Masood S, Djaladat H, Kouriefs C, et al. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2004 Dec;94(9):1271-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610103>
13. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, et al. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. BJU Int 2006 Oct;98(4):806-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879446>

4.7 Nuevas operaciones

4.7.1 Inyecciones intra-prostáticas de etanol

4.7.1.1 Mecanismo de acción

Para el tratamiento de la HBP-STUI o de la OBP se inyecta etanol absoluto (deshidratado, 95-98%) en el parénquima prostático. Todavía no está claro el mecanismo de acción exacto tanto en humanos como en animales. El uso de etanol se investigó en el modelo canino y demostró la capacidad del etanol para producir inflamación, necrosis coagulativa con desnaturalización de la proteína y lisis de la membrana celular y, finalmente, atrofia y ablación del tejido prostático que se traducían en la formación de la cavidad (1-4). La necrosis tisular tenía típicamente forma de cuña (4). El volumen de etanol inyectado sólo tenía una relación moderada con el tamaño de la necrosis del tejido (4). La formación de la cavidad intra-prostática apareció en el modelo canino transcurridos 7 días (3).

4.7.1.2 Procedimiento quirúrgico

Se inyecta etanol deshidratado líquido o en gel en el parénquima prostático con una aguja de calibre 20-22 o bien transuretral, transperineal o transrectalmente. El abordaje transuretral (ATPE o TUEIP) se ha utilizado más frecuentemente (5-14) que los abordajes transperineal (11, 15, 16) o transrectal (11).

Se han desarrollado dispositivos específicos para la administración transuretral de etanol (InecTx™ en los EE.UU. y Prostaject™ en Europa) (17). No hay consenso sobre el número de puntos de inyección ni volúmenes de inyección, que depende del volumen total de la próstata, la longitud uretral y/o la presencia de lóbulo medio y han oscilado entre 2 mL y 25 mL de etanol por paciente en distintos estudios (con un volumen de la inyección de hasta el 42% del volumen prostático).

Puede plantearse la anestesia local complementada con sedación consciente, aunque la mayor parte de los pacientes optó por la anestesia local o general. La intervención se realiza generalmente

en unos 30 minutos. La mayoría de los pacientes precisó una sonda permanente después de la intervención.

4.7.1.3 Eficacia

Hasta la fecha se han publicado 12 ensayos (5-16) (Tabla 22), que investigaron, en su mayor parte, hombres refractarios al tratamiento médico. Sólo uno de los ensayos investigó pacientes con retención urinaria (10). Ninguno de estos ensayos utilizó una distribución aleatoria frente a la RTUP u otros procedimientos mínimamente invasivos para la HBP-STUI o la OBP. El seguimiento medio entre los estudios varió entre 12 y 208 semanas (3-48 meses).

La mayoría de los ensayos demostró una significativa disminución de los síntomas (IPSS -41% a -71%) y PVR (-6% a -99%) así como una importante mejoría en la tasa máxima de flujo urinario (Q_{max} +35% a +155%) y Calidad de vida (IPSS-Calidad de vida -47% a -60%). El volumen prostático disminuyó de forma significativa en aproximadamente la mitad de los ensayos (-4% a -45%). Después de una importante disminución del volumen prostático, 1-2 años después de la intervención el tamaño de la próstata volvió a aumentar, aunque los STUI y el flujo urinario pico mantuvieron la importante mejoría (8). No se ha encontrado un parámetro de eficacia ni una relación dosis-respuesta (9,12).

Varios ensayos demostraron un número considerable de re-tratamientos dentro del primer año después de la intervención (tratados, generalmente, mediante una segunda inyección de etanol, RTUP o prostatectomía abierta). Se sabe poco sobre la durabilidad de los efectos clínicos más allá de 1 año después de la operación; uno de los ensayos, con un seguimiento de 3 años, mostró un índice de re-tratamiento del 41% (8).

Tabla 22: Resultados de las inyecciones intra-prostáticas de etanol para el tratamiento de la HBP-STUI o la OBP en hombres refractarios al tratamiento médico o con retención urinaria

Ensayos	Dura- ción (sema- nas)	Pa- cien- tes (n)	Cambio en síntomas (IPSS)		Cambio en Q_{max}		Cambio en PVR		Cambio en volumen prostático		Nivel de Eviden- cia
			Abso- luto	%	mL/s	%	mL/s	%	mL/s	%	
Goya et al. 1999 (5)	12	10	-10.9 ^a	-47	+5.1 ^a	+64	-79.8 ^a	-62	-2.1	-4	3
Savoca et al. 2001 (15)	24	8	-11 ^a	-52	+5 ^a	+46	-103 ^a	-79	n/a	n/a	3
Ditrolio et al. 2002 (6)	52	15	-16.5	-74	+6.2	+109	n/a	n/a	-21.6	-45	3
Plante et al. 2002 (7)	52	5	-9.6 ^a	-41	+3.2	+32	-7.6	-6.4	-15.8 ^a	-30	2b
Chiang et al. 2003 (16)	12 (24)	11	-9.2 ^a	-52	+8.2 ^a	+155	-203.2 ^a	-88	-2.2	-5	3
Goya et al. 2004 (8)	156	34	-8.7 ^a	-40	+4.4 ^a	+65	-65 ^a	-70	+2.1	+4	3
Grise et al. 2004 (9)	52	115 (94)	-10.3 ^a	-50	+3.5 ^a	+35	n/a	n/a	-7.4 ^a	-16	2b
Muta- guchi et al. 2006 (10)†	64	16	Vaciado espontáneo en 87,5% PVR medio 60 mL						-19.7 ^a	-34	3
Larson et al. 2006 (11)	52	65	-9.4 ^a	-44	+2.8 ^a	+33	n/a	n/a	n/a	n/a	3
Plante et al. 2007 (12)*	24	79	-10.6 ^a	-47 ^a	+3.2 ^a	+37 ^a	-1.2 ^a	-1 ^a	-5.6 ^a	-13 ^a	2b
			-13.4 ^a	-55	+8.1 ^a	+94	-27.3 ^a	-26	-11.2 ^a	-25	
Magno et al. 2008 (13)	52	36	-13.3 ^a	-47	+9.2 ^a	+154	-286.4 ^a	-99	-12.7	-19	3
Sakr et al. 2009 (14)	208	35	-12.1 ^a	-55	+11 ^a	+186	-32.6 ^a	-47	-2.8 ^a	-5	3

Se relacionan los cambios absolutos y relativos comparados con la línea de base con respecto a los síntomas (IPSS), tasa máxima de flujo urinario (Q_{max}), orina residual post-vaciado (PVR), y volumen prostático. *a* = significativo en comparación con la línea de base (indexado siempre que se calcule); † = pacientes con retención urinaria; * = tres brazos del estudio que comparan las inyecciones transuretrales, transrectales y transperineales.

4.7.1.4 Tolerancia y seguridad

Entre los eventos adversos comunicados frecuentemente se encuentran:

- Molestia/dolor perineal o abdominal
- Síntomas de almacenamiento de la vejiga (< 40%)
- hematuria (< 40%)
- infección del trato urinario o epididimitis
- retención urinaria.

Entre los eventos adversos comunicados menos frecuentemente (< 5%) se encuentran:

- disminución de la libido
- eyaculación retrógrada
- incontinencia urinaria de urgencia
- estenosis uretral
- disfunción eréctil.

Los estudios en animales revelaron un elevado porcentaje de daños en el esfínter uretral e incontinencia urinaria de esfuerzo cuando se inyectaba el etanol por vía perineal (1), pero estas complicaciones no han sido comunicadas en humanos (15,16). Un hombre desarrolló un cálculo vesical grande seis meses después de la intervención, debido probablemente a la calcificación de masas prostáticas necróticas adheridas (18). Se han comunicado dos casos de complicaciones graves después de la inyección de etanol: necrosis de la vejiga que precisó cistectomía y diversión urinaria (9).

4.7.1.5 Consideraciones prácticas

Las inyecciones intra-prostáticas de etanol están consideradas como una opción de tratamiento mínimamente invasivo para pacientes con HBP-STUI u OBP. Sin embargo, el mecanismo de acción, la selección del paciente y la aplicación del número de puntos de inyección y volumen de la inyección no han sido bien investigados, en algunos pacientes se han dado eventos adversos graves y los resultados a largo plazo son escasos. Por lo tanto, las inyecciones intra-prostáticas de etanol se consideran todavía como experimentales y sólo deberían utilizarse en los ensayos.

Se necesita realizar ensayos aleatorios controlados con un seguimiento a largo plazo, que comparen las inyecciones de etanol con la RTUP, con otros procedimientos mínimamente invasivos o con fármacos para valorar adecuadamente esta modalidad de tratamiento.

4.7.1.6 Recomendaciones

	NE	GR
Las inyecciones intra-prostáticas de etanol para la HBP-STUI debidos a OBP o BPE siguen siendo experimentales	3	
Sólo deberían administrarse las inyecciones intra-prostáticas de etanol en los ensayos clínicos		C

4.7.1.7 Referencias

1. Littrup PJ, Lee F, Borlaza GS, et al. Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd:YAG laser. *Invest Radiol* 1988 Oct;23(10):734-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056869>
2. Levy DA, Cromeens DM, Evans R, et al. Transrectal ultrasound-guided intraprostatic injection of absolute ethanol with and without carmustine: a feasibility study in the canine model. *Urology* 1999 Jun;53(6):1245-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367863>
3. Zvara P, Karpman E, Stoppacher R, et al. Ablation of canine prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection. *Urology* 1999 Sep;54(3):411-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475344>
4. Plante MK, Gross AL, Kliment J, et al. Intraprostatic ethanol chemoablation via transurethral and transperineal injection. *BJU Int* 2003 Jan;91(1):94-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614259>
5. Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999 Aug;162(2):383-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411043>
6. Ditrolio J, Patel P, Watson RA, et al. Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction. *J Urol* 2002 May;167(5):2100-3. (Level 3)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956449>
7. Plante MK, Bunnell ML, Trotter SJ, et al. Transurethral prostatic tissue ablation via a single needle delivery system: initial experience with radio-frequency energy and ethanol. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496979>
8. Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1017-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311027>
9. Grise P, Plante M, Palmer J, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):496-501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363567>
10. Mutaguchi K, Matsubara A, Kajiwara M, et al. Transurethral ethanol injection for prostatic obstruction: an excellent treatment strategy for persistent urinary retention. *Urology* 2006;68:307-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904442>
11. Larson BT, Netto N, Huidobro C, et al. Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *ScientificWorldJournal* 2006 Sep;6:2474-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619720>
12. Plante MK, Marks LS, Anderson R, et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Mar;177(3): 1030-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296405>
13. Magno C, Mucciardi G, Gali A, et al. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (HBP) in high-risk comorbidity patients. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):941-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478352>
14. Sakr M, Eid A, Shoukry M, et al. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up. *Int J Urol* 2009 Feb;16(2):196-201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054163>
15. Savoca G, De Stefani S, Gattuccio I, et al. Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary report. *Eur Urol* 2001 Nov;40(5):504-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752856>
16. Chiang PH, Chuang YC, Huang CC, et al. Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction. *Urology* 2003 Apr;61(4):797-801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670568>

17. Ditrolio J, Patel P, Watson RA, et al. An endoscopic injection device: a potential advance in the transurethral treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int* 2003 Jul;92(1):143-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823400>
18. Ikari O, Leita VA, D'Ancona CA, et al. Intravesical calculus secondary to ethanol gel injection into the prostate. *Urology* 2005 May;65(5):1002.e24-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882750>

4.7.2 Inyecciones intra-prostáticas de toxina botulínica

4.7.2.1 Mecanismo de acción

La BTX (toxina botulínica) es la exotoxina de la bacteria *Clostridium botulinum*. Esta toxina de 150 kDa es la neurotoxina más potente conocida en los humanos y produce el botulismo (alimentario, de heridas o infantil). Se conocen siete subtipos de BTX (tipos A-G), de los cuales se han fabricado los subtipos A y B para su uso en humanos.

Sólo hay experiencia del uso de inyecciones intra-prostáticas para el tratamiento de HBP-STUI/OBP para la BTX-A. El mecanismo exacto de acción se ha evaluado en animales experimentales, pero no se llega a entender totalmente. La BTX-A bloquea la liberación de neurotransmisores (por ejemplo acetilcolina o norepinefrina) desde los terminales nerviosos presinápticos (1). La BTX-A disminuye directa o indirectamente los STUI mediante inducción de apoptosis de las células (epiteliales) prostáticas que provoca la atrofia de los tejidos y la reducción del tamaño de la próstata (2-4), la inhibición de las neuronas sensoriales de la próstata y la disminución de señales aferentes al sistema nervioso central (3), y/o la relajación de las células musculares lisas del parénquima prostático y la reducción de la OBP (4-6). La regulación decreciente de los receptores α_{1A} -adrenérgicos en la próstata puede contribuir a la relajación de la célula muscular lisa (3). Estos dos últimos mecanismos se resumen como una denervación química que posiblemente tiene una influencia negativa en el crecimiento de la próstata.

4.7.2.2 Procedimiento quirúrgico

Bajo visualización ultrasónica, la BTX-A puede inyectarse en el parénquima prostático transperinealmente, transuretralmente o transrectalmente, utilizando una aguja de calibre 21-23.

Al abordaje transperineal se ha prescrito más frecuentemente (7-13); también se han utilizado las rutas transuretral (5) y transrectal (14, 15) pero se han aplicado con menos frecuencia. En todos los estudios menos uno se utilizó Botox™ (Allergan, Irving, CA, USA) (13).

En varios estudios se utilizaron distintas dosis terapéuticas (100-300 unidades de Botox™ o 300-600 unidades de Dysport™) y diluciones (25-50 unidades de Botox™/mL o 75 unidades de Dysport™/mL) pero las dosis y las diluciones no han sido comprobadas de forma sistemática. Se han sugerido dosis de 100 unidades de Botox™ para tamaños de próstata < 30 mL, 200 unidades para tamaños entre 30 mL y 60 mL, y 300 unidades para tamaños > 60 mL (9). En el caso de Dysport™, se utilizaron 300 unidades para tamaños de próstata < 30 mL, y 600 unidades para tamaños > 30 mL (13). La mayoría de los pacientes fueron tratados sin anestesia, anestesia local ni sedación.

4.7.2.3 Eficacia

Hasta la fecha se han publicado 11 ensayos (Tabla 23) que investigaban las inyecciones intra-prostáticas de BTX-A en pacientes con HBP-STUI que precisaban o eran resistentes a la terapia médica o en pacientes con sonda permanente debido a retención urinaria crónica o aguda (5, 14, 15). Sólo dos ensayos eran aleatorios, uno contra inyección de solución salina (7), y el otro contra terapia con α -bloqueadores (12).

A la mayoría de los pacientes en los ensayos publicados se le administró sólo una única inyección de BTX-A y el seguimiento medio osciló entre 12 y 120 semanas (3 a 30 meses). Todos los ensayos informaron sobre mejoras significativas con respecto a los síntomas (IPSS -39% a -79%) y la tasa de flujo urinario (Q_{max} +27% a +122%), o una disminución del volumen prostático (-11% a -61%). La orina residual post-vaciado disminuyó en todos los estudios, pero la disminución sólo fue significativa en la mitad de los ensayos aproximadamente.

La terapia de inyección de BTX-A fue significativamente superior a la inyección salina en el ensayo aleatorio controlado con respecto a la mejoría de síntomas y Q_{max} así como a la reducción del PVR y del volumen prostático; todos los parámetros fueron significativamente diferentes en comparación con la línea de base o la solución salina durante el primer mes de tratamiento (7).

En pacientes con retención urinaria antes de las inyecciones de BTX-A, el 80-100% de los hombres consiguió vaciar espontáneamente en el plazo de un mes después de la operación, y mantuvo el vaciado durante todo el período de seguimiento.

Se sabe poco sobre los efectos a largo plazo y la durabilidad del tratamiento; el volumen prostático parece aumentar nuevamente transcurridos 6-12 meses (11,14) a pesar de unas mejorías estables en los síntomas, Q_{max} y PVR. Los índices de re-tratamiento con la BTX-A alcanzaron el 29% (11).

Tabla 23: Resultados de las inyecciones intra-prostáticas de toxina botulínica (Botox™) para el tratamiento de la HBP-STUI, la OBP o la retención urinaria

Ensayos	Duración (semanas)	Pacientes (n)	Cambio en síntomas (IPSS)		Cambio en Q_{max}		Cambio en PVR		Cambio en volumen prostático		Nivel de evidencia
			Absoluto	%	mL/s	%	mL	%	mL	%	
Maria et al. 2003 (7)*	52	30	-14.4 ^{a,b}	-62	+6.9 ^{a,b}	+85	-102 ^{a,b}	-81	-32 ^{a,b}	-61	1b
Chuang et al. 2005 (8)*	40	16	-9.8 ^a	-52	+5.3 ^a	+73	-41	-60	-3 ^a	-16	3
Kuo 2005 (5)†	24	10	Vaciado espontáneo en el 100% de los pacientes		+4.0 ^a	+53	-206 ^a	-85	-17 ^a	-24	3
Chuang et al. 2006 (9)*	52	41	-11 ^a	-57	+4.1 ^a	+59	-68	-42	-7 ^a	-13	3
Park et al. 2006 (10)*	24	23	-9.3 ^a	-39	+2.0 ^a	+28	-49 ^a	-45	-7 ^a	-14	3
Chuang et al. 2006 (4)	12	8	-15 ^a	-79	+6.5 ^a	+73	-155.5	-88	-12.1 ^a	-20	3
Silva et al. 2008 (14)†*	12 (24)	21 (10)	Vaciado espontáneo en el 80% de los pacientes		+11.4	n/a	Media PVR 66 mL		-20 ^a	-29	3
Brisinda et al. 2009 (11)*	120	77	-13 ^a	-54	+5.9 ^a	+69	-65 ^a	-71	-27.2 ^a	-50	3
Kuo y Liu 2009 (12)*	52	30	-7.1 ^a	-46	+2.3 ^a	+27	+21	+23	-13 ^a	-14	1b
Silva et al. 2009 (15)†*	72	11	Vaciado espontáneo en el 100% de los pacientes		+10.5	n/a	Media PVR 58 mL		-9.2 ^a	-11	3

Nikoobakht et al. 2010 (13)‡	52	72	-11.3a	-57	+7.7a	+122	-34a	-68	n/a	3
------------------------------	----	----	--------	-----	-------	------	------	-----	-----	---

Se relacionan los cambios absolutos y relativos comparados con la línea de base con respecto a los síntomas (IPSS), tasa máxima de flujo urinario (Q_{max}), orina residual post-vaciado (PVR), y volumen prostático. a = significativo en comparación con la línea de base (indexado siempre que se calcule); b = significativo en comparación con el placebo (solución salina) o α -bloqueadores; † = pacientes con retención urinaria aguda o crónica; * = Botox™; ‡ = Dysport™

4.7.2.4 Tolerancia y seguridad

Las inyecciones de BTX-A fueron bien toleradas en todos los estudios y todavía no se ha informado sobre eventos adversos sistémicos producidos por la BTX-A. No hubo necesidad de analgesia postoperatoria.

Los eventos adversos fueron disuria en < 19%, hematuria en < 14%, y prostatitis aguda en un paciente (2%). Se produjo retención urinaria en < 6%, pero a muchos pacientes se les implantó un catéter transuretral o se les realizó sondaje intermitente al principio del período postoperatorio (entre una semana y un mes) (8, 14).

4.7.2.5 Consideraciones prácticas

Las inyecciones de BTX-A en el parénquima prostático parecen ser una modalidad de tratamiento mínimamente invasivo rápido y prometedor con baja morbilidad para pacientes refractarios al tratamiento médico o con retención urinaria. Sin embargo, a pesar de los excelentes y homogéneos resultados de los ensayos publicados, la BTX-A sólo ha sido inyectada en unos pocos pacientes, y todos los ensayos tuvieron un seguimiento limitado. Hasta la fecha sólo se han publicado dos ensayos aleatorios controlados. Por lo tanto es necesario realizar ensayos con un número mayor de pacientes, distribución aleatoria contra inyecciones salinas, fármacos, RUTP u otros tratamiento mínimamente invasivos y con un seguimiento más largo para valorar adecuadamente las inyecciones intra-prostáticas de BTX-A en el contexto de otros tratamientos disponibles, médicos o quirúrgicos, para el tratamiento de la HBP-STUI.

4.7.2.6 Recomendación

	NE	GR
Las inyecciones intra-prostáticas de toxina botulínica para la HBP-STUI debidos a OBP, BPE o retención urinaria siguen siendo experimentales.	3	
Sólo deben administrarse inyecciones intra-prostáticas de toxina botulínica en los ensayos clínicos.		C

4.7.2.7 Referencias

- Smith CP, Franks ME, McNeil BK, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. J Urol 2003 May;169(5):1896-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686869>
- Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M et al. Botox-induced prostatic involution. Prostate 1998 Sep;37(1):44-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721068>
- Chuang YC, Huang CC, Kang HY, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. J Urol 2006 Mar;175(3 Pt 1):1158-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469644>
- Chuang YC, Tu CH, Huang CC, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. BMC Urology 2006 Apr;6:12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620393>
- Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. Urology 2005 Apr;65(4):670-4.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833506>

6. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):582-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386969>

7. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003 Aug;62(2): 259-64.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893330>

8. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, et al. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005 Oct;66(4):775-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230137>

9. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, et al. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1033-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956361>

10. Park DS, Cho TW, Lee YK, et al. Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2006 Oct;47(5):706-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066515>

11. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, et al. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology* 2009 Jan;73(1):90-4.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995889>

12. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):206-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308807>

Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H, et al. Intraprostatic botulinum toxin tipo A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol* 2010 Apr;44(3):151-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201752>

14. Silva J, Silva C, Saraiva L, et al. Intraprostatic botulinum toxin tipo 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 Jan;53(1):153-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825981>

15. Silva J, Pinto R, Carvalho T, et al. Intraprostatic botulinum toxin tipo A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urology* 2009 Aug;9:9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682392>

4.8 Resumen de tratamientos

La elección del tratamiento depende de:

- Los hallazgos valorados durante la evaluación
- Preferencias de tratamiento de cada paciente
- Capacidad de la modalidad de tratamiento para modificar los hallazgos valorados
- Expectativas a alcanzar en términos de velocidad de inicio, eficacia, efectos secundarios, calidad de vida y progresión de la enfermedad.

La Tabla 24 proporciona información diferencial sobre las opciones de tratamiento conservador y quirúrgico descritas en las Directrices de la EAU sobre los STUI no neurogénicos en el varón. Tomen nota de que las modalidades de tratamiento pueden combinarse, produciendo distintos efectos.

Tabla 24: Velocidad de inicio e influencia sobre los parámetros básicos con las modalidades de tratamiento conservador o quirúrgico para el manejo de los STUI no neurogénicos en el varón

Tratamiento	Inicio	STUI	Uroflu- jometría (Q_{max})	Ta- maño de la prós- ta	PVR	Progre- sión de la enfer- medad
Tratamientos conserva- dores						
Tratamiento conductual de espera vigilante	meses	+	+	-	-	?
Antagonistas α -adrenoceptores	Días	++	++	-	- / +	+++ (sín- tomas)
Inhibidores de la 5 α -reductasa	meses	+	++	+ - ++	-	+++ (re- tención)
Antagonistas del recep- tor muscarínico	semanas	++ (sín- tomas de almacena- miento)	-	-	+ (au- mento)	?
Extractos de plantas	semanas	+	- / +	-	-	+
Antagonistas α -adrenoceptores + inhibidores de la 5 α -reductasa	días	++	++	+ -+++	- / +	+++ (sín- tomas + retención)
Antagonistas α -adrenoceptores + an- tagonistas del receptor muscarínico	Días	++	++	-	- / +	?
Inhibidores de la ++PDE5-	semanas	++	-	-	-	?
Tratamientos quirúrgicos		Después de la retirada del catéter				
RTUP–TUIP	horas	++++	++++	+++	++++	++++
Prostatectomía abierta	horas	++++	++++	++++	++++	++++
TUMT	semanas	+++	+++	++	++	+++
TUNA	semanas	+++	+++	++	+	++
HoLEP	horas	++++	++++	++++	++++	++++
KTP	días	+++	+++	++	++	+++
Stents prostáticos	horas	++	++	-	+++	?
Inyecciones de etanol en la próstata	semanas	++	++	+	+	?
Inyecciones prostáticas de toxina botulínica	semanas	++	+++	+	+	?

STUI = Síntomas del tracto urinario inferior; Q_{max} = tasa máxima de flujo urinario; PVR = orina resi-
dual post-vaciado

Lectura de la Tabla:

- sin influencia
- + influencia leve
- ++ influencia moderada
- +++ influencia fuerte
- ++++ influencia muy fuerte
- ? desconocido

5. SEGUIMIENTO

5.1 Espera vigilante (WW)- conductual

Los pacientes que elijan seguir una política de EV deberán ser supervisados a los 6 meses y posteriormente cada año, siempre que no haya síntomas de deterioro ni aparezcan indicaciones absolutas de tratamiento quirúrgico. En las visitas de seguimiento se recomiendan las siguientes pruebas:

- I-PSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual post-vaciado.

5.2 Tratamiento médico

Los pacientes a los que se les estén administrando α -bloqueadores, antagonistas del receptor muscarínico o la combinación de α -bloqueadores con inhibidores de la 5α -reductasa o antagonistas del receptor muscarínico deberán pasar una revisión 4-6 semanas después del inicio del fármaco para determinar la respuesta al tratamiento. Si los pacientes obtienen un alivio sintomático en ausencia de eventos adversos preocupantes, puede continuarse la terapia farmacológica.

Los pacientes deberán pasar una revisión a los seis meses y después anualmente, siempre que no haya deterioro en los síntomas o desarrollo de indicaciones absolutas de tratamiento quirúrgico. Se recomiendan las siguientes pruebas en las visitas de seguimiento:

- I-PSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual post-vaciado.

Los pacientes a los que se les administren inhibidores de la 5α -reductasa deberán pasar revisión transcurridas 12 semanas y a los 6 meses para determinar su respuesta y los eventos adversos. Las visitas de seguimiento son similares a las indicadas para los fármacos mencionados anteriormente. En las visitas de seguimiento se recomiendan las pruebas siguientes:

- I-PSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual post-vaciado.

Los pacientes a los que se les esté administrando desmopresina deberá medírseles la concentración plasmática de sodio el 3º día y el 7º, así como también después de un mes, y si la concentración plasmática de sodio se ha mantenido normal, cada 3 meses posteriormente. En las visitas de seguimiento se recomiendan las pruebas siguientes:

- Concentración plasmática de sodio
- Gráfica de frecuencia-volumen

Tras el ajuste de la dosis, el seguimiento deberá repetirse de la misma forma.

5.3 Tratamiento quirúrgico

Los pacientes sometidos a cirugía de próstata deberán pasar revisión de 4 a 6 semanas después de la retirada del catéter para evaluar la respuesta al tratamiento y los eventos adversos. Si los pacientes tienen alivio sintomático y no tienen eventos adversos no es necesaria una nueva valoración. Se recomiendan las pruebas siguientes en la visita de seguimiento transcurridas 4-6 semanas:

- I-PSS
- Uroflujometría y volumen de orina residual post-vaciado.

5.4 Recomendación

	NE	GR
El seguimiento para todas las modalidades de tratamiento conservador o quirúrgico se basa en datos empíricos o en consideraciones teóricas, pero no en estudios basados en evidencias	3-4	C

6. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Esta lista no incluye las abreviaturas de uso más habitual.

AVP	Arginina vasopresina
IOSV (BOO(I))	Obstrucción de la salida de la vejiga (índice de)
BPE	Agrandamiento benigno de la próstata
HBP (BPH)	Hiperplasia benigna de próstata
OBP (BPO)	Obstrucción benigna de la próstata
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosa
CombAT	Combinación de avodart® y tamsulosina
DHT	Dihidrotestosterona
EBM	Medicina basada en evidencias
eNOS	Endotelial
LP (ER)	Liberación prolongada
GITS	Sistema Terapéutico Gastrointestinal
IFIS	Síndrome de iris flácido intra-operatorio
IPSS	Escala Internacional de Síntomas Prostáticos
LI (IR)	Liberación inmediata
LM (MR)	Liberación modificada
MTOPS	Terapia médica de síntomas prostáticos
Noia-a (NAION)	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica
ON (NO)	Óxido nítrico
NOS	Síntesis del óxido nítrico
nNOS	Neuronal
n.s.	No significativo
OCAS	Sistema oral de absorción controlada
PDE	Fosfodiesterasa
PSA	Antígeno prostático específico
PVR	Orina residual post-vaciado
Q _{max}	Tasa máxima de flujo urinario durante la uroflujometría libre
QoL	Calidad de vida
RR	Riesgo relativo
SHBG	Globulina de unión de la hormona sexual

LS (SR)	Liberación sostenida
t_{\max}	Tiempo hasta la máxima concentración plasmática
$t_{1/2}$	Vida media de eliminación
RTUP (TURP)	Resección transuretral de la próstata
WW	Espera vigilante

Conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo de STUI en el varón han facilitado declaraciones de divulgación sobre todas las relaciones que podrían percibirse como una fuente potencial de conflicto de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de las oficinas centrales de la Asociación Europea de Urología. Este documento de directrices se desarrolló con el apoyo financiero de la Asociación Europea de Urología. No ha habido fuentes externas de financiación. La AEU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de viaje y de reunión. No se han proporcionado honorarios ni ningún otro reembolso.

