



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA  
HOSPITAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**OBSTRUCCIÓN PROSTÁTICA BENIGNA: NEUROTOXINA  
BOTULÍNICA TIPO A (NTBo-A) COMO TRATAMIENTO  
ALTERNATIVO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al  
Título de Especialista en Urología

Diego José Urdaneta Rivero

Tutor: José Rojas

Caracas, 10 de abril de 2012

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
MÉTODOS.....	38
RESULTADOS.....	43
DISCUSIÓN.....	50
REFERENCIAS.....	55
ANEXOS.....	64

*Obstrucción prostática benigna: neurotoxina botulínica Tipo A (NTBo-A) como tratamiento alternativo.*

**Diego José Urdaneta Rivero**, C.I.: 13.550.527, Sexo: Masculino, E-mail: [diegojoseur@gmail.com](mailto:diegojoseur@gmail.com). Telf: 0414-1719007. Dirección: Hospital Miguel Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Urología.

Tutor: **José Rojas**, C.I.: 6.353.147, Sexo: Masculino, E-mail: [jmrojasc1@gmail.com](mailto:jmrojasc1@gmail.com). Telf: 0416-6309716. Dirección: Hospital Miguel Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialista en Urología.

## RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), es un tratamiento alternativo, efectivo y seguro, para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, con obstrucción prostática benigna. Métodos: Dieciocho pacientes con crecimiento prostático benigno (sin y con catéter uretral permanente), no aptos para cirugía, recibieron inyección intraprostática por vía transuretral de NTBo-A (100 U volumen prostático < 30 cc, y 200 U en próstatas de mayor volumen). En el grupo de pacientes sin catéter uretral se comparó los valores basales de: volumen prostático (VP), PSA, IPSS, QoL, Qmax, con los resultados al mes y tercer mes posterior al tratamiento. En los pacientes con catéter uretral permanente se comparó los valores basales de VP y PSA, con los resultados al mes y tercer mes posterior al tratamiento, además de evaluar el éxito del ensayo sin catéter uretral. Resultados: Edad media  $74 \pm 8$  años. El VP basal  $85 \pm 29$  cc, disminuyó a  $72 \pm 23$  cc ( $p 0,005$ ) al mes y a  $65 \pm 22$  cc ( $p 0,001$ ) a los tres meses. El IPSS basal  $21 \pm 6$  ptos, descendió a  $15 \pm 6$  ptos al mes ( $p 0,005$ ), siendo más importante al tercer mes,  $15 \pm 7$  ptos ( $p 0,003$ ). QoL mejoró al mes ( $3 \pm 1$  pto), y a los 3 meses;  $4 \pm 1$  pto ( $p 0,005$ ). No se observó diferencia estadística en el Qmáx y PSA. El éxito del ensayo sin catéter uretral al mes fue del 58% (7 pacientes). Conclusiones: La inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), es un tratamiento alternativo, efectivo y seguro, para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, con obstrucción prostática benigna.

**Palabras claves:** crecimiento prostático benigno, neurotoxina botulínica tipo A, obstrucción prostática benigna.

## ABSTRAC

### *Benign Prostatic Obstruction: type a botulinum neurotoxin (BNT<sub>o</sub>-A) as alternative treatment*

Objective: To demonstrate that intraprostatic injection of BNT<sub>o</sub>-A is an alternative, effective and safe treatment for patients with high surgical risk and benign prostatic obstruction. Methods: Eighteen patients with BPE (with and without indwelling urinary catheter) not suitable for surgery, received transurethral intraprostatic injection of BNT<sub>o</sub>-A (100 U < prostate volume 30 cc and 200 U in larger volume prostates). In the group without urethral catheter was compared to baseline, prostate volume (PV), PSA, IPSS, QoL, Qmax, with the results to the first and third month after treatment. Patients with indwelling urinary catheter compared PV and PSA, in addition to evaluating the success of trial without urethral catheter. Results: Mean age 74 ± 8 years. The PV basal 85 ± 29 cc, fell to 72 ± 23 cc (p 0.005) per month and 65 ± 22 cc (p 0.001) at three months. The baseline IPSS of 21 ± 6 pts, decreased to 15 ± 6 pts per month (p 0.005), being more important in the third month: 15 ± 7 points (p 0.003). QoL improved per month (3 ± 1 point), and 3 months: 4 ± 1 point (p 0.005). There was no statistical difference in Qmax and PSA. The success of trial without catheter time per month was 58%. Conclusions: The intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A (BNT<sub>o</sub>-A), is an alternative, effective and safe for patients with high surgical risk and benign prostatic obstruction.

**Keywords:** benign prostatic enlargement, botulinum neurotoxin type A, patients who are not suitable for surgery.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) <sup>(1)</sup> es un hallazgo frecuente entre los hombres de edad avanzada y se considera un importante factor de riesgo para la retención urinaria <sup>(2)</sup>. Cuando la retención urinaria se desarrolla, la mayoría de los pacientes requieren cirugía para la eliminación del tejido prostático excesivo, generalmente a través de la resección transuretral de próstata (RTUP) o la prostatectomía abierta. Sin embargo estos procedimientos, no están exentos de importantes riesgos en estos pacientes. El porcentaje de mortalidad en los primeros 30 días seguidos a la RTUP, es de 0,4 % en hombres con una edad comprendida entre 65-69 años, pero se incrementa al 2%, en los mayores de 80 años <sup>(3,4)</sup>. En ocasiones, en casos de severa enfermedad cardiopulmonar, desórdenes de sangrado, condiciones terminales y/o debilitantes, la cirugía no puede ser factible. La vaporización con laser, ha surgido como una alternativa para estos pacientes con alto riesgo quirúrgico, pero esta modalidad terapéutica también requiere soporte anestésico <sup>(5)</sup>.

La inyección intraprostática de etanol, se describe como otra opción, pero muchos pacientes requieren anestesia espinal para poder controlar el dolor. Además, severas complicaciones limitan esta técnica, como la presencia de sangrado o infección local <sup>(5)</sup>.

Recientemente muchas investigaciones se han llevado a cabo, en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) debido al crecimiento prostático benigno, para dar respuesta a la fisiopatología, farmacoterapia, y el tratamiento mínimamente invasivo. Se sugiere que existen dos principales componentes, que

originan esta sintomatología; el estático y dinámico. La próstata tiene abundantes nervios aferentes simpáticos y parasimpáticos, además de nervios sensoriales eferentes. La inervación parasimpática de la glándula prostática y los receptores muscarínicos, se encuentran principalmente en el componente epitelial, en lugar de las células estromales, teniendo así un efecto importante en el crecimiento y la secreción del epitelio prostático <sup>(6,7)</sup>. El componente dinámico, responsable de la contracción de la musculatura lisa, está bajo la inervación simpática noradrenérgica <sup>(7)</sup>. La actividad simpática excesiva estimula el factor de crecimiento epidérmico en la próstata y tiene una función trófica en el crecimiento prostático <sup>(8,9)</sup>. Los estudios también informan que mecanismos aferentes sensoriales están involucrados en los STUI <sup>(10)</sup>. Posteriormente se originó la hipótesis, que el crecimiento prostático benigno (CPB) podría proceder, de la desregulación neural de la próstata y alteraciones en los neuropéptidos locales. Por lo tanto, la terapia ideal para los STUI debido al CPB debe causar atrofia de la próstata mediante la reducción de los efectos tróficos de varios neurotransmisores, además de inducir la relajación del componente dinámico por inhibición de los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, y debe inhibir la entrada aferente <sup>(11)</sup>.

Mientras el tratamiento farmacológico con antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa han ganado una amplia aceptación, como un tratamiento seguro y efectivo para la HPB, estos tienen varios efectos adversos tales como; mareos, astenia e hipotensión postural (antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos), y disminución de la libido e impotencia (inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa). El abandono del tratamiento es atribuible a estos efectos adversos <sup>(12,13)</sup>.

Estudios han sugerido, que la neurotoxina botulínica es capaz de controlar de forma efectiva ambos componentes de la HPB (mecánico y dinámico), al causar denervación química, con subsecuente atrofia de la glándula, y bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y neuronas autonómicas, evitando la contracción del músculo liso prostático por la estimulación colinérgica (14,15).

### **Planteamiento del problema**

Los pacientes con edad avanzada o problemas graves de salud que presentan obstrucción prostática benigna, cuando falla el tratamiento médico convencional (antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos como monoterapia, o combinado con inhibidores de la  $5\alpha$  reductasa), en ocasiones la cirugía no es una opción, debido al riesgo de mortalidad elevado.

Muchos de estos, no encuentran ninguna solución para mejorar los síntomas severos del tracto urinario inferior o permanecen con catéter uretral permanente, conllevando al deterioro de la calidad de vida. Por estas razones es importante demostrar con esta investigación si la inyección intraprostática de NTBo-A constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con elevado riesgo quirúrgico.

### **Importancia y justificación**

Recordando el mecanismo de acción de la NTBo-A, fisiopatología de los STUI debido al CPB, las desventajas del; tratamiento médico (persistencia de los STUI, los efectos secundarios)<sup>(12,16)</sup>, de las técnicas operatorias (efectos adversos,

mortalidad, alto riesgo para pacientes con edad avanzada y/o comorbilidades) <sup>(3,4)</sup> y de algunas nuevas técnicas mínimamente invasivas (ineficacia, la falta de resultados reproducibles)<sup>(17,18)</sup>, es comprensible que la inyección intraprostática de NTBo-A este ganando gran interés en el tratamiento de la HPB, debido a su seguridad, efectividad, especificidad y reversibilidad <sup>(14,15)</sup>. Recientes estudios demuestran sus resultados favorables, mejorando los síntomas urinarios bajos del tracto urinario inferior, además de constituir una opción para pacientes con retención urinaria refractaria que presenten contraindicación quirúrgica <sup>(19)</sup>.

## **Delimitaciones**

Esta investigación se realizó en pacientes que presentaron crecimiento prostático benigno obstructivo (CPB), con alta morbilidad para la cirugía (debido a enfermedades médicas asociadas, edad avanzada), con falla en el tratamiento médico convencional (antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos como monoterapia, o combinado con inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa) sin tratamiento actual con estos medicamentos, que acudieron al Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas-Venezuela, durante el año 2009.

## **Marco teórico**

### *Antecedentes*

Neurotoxina botulínica tipo A en modelos animales

Se encontraron 3 estudios (Doggweiler R y col., Chuang YC y col.) con el uso de NTBo-A en próstata de ratas <sup>(14, 20, 21)</sup> y 2 en perros (Chuang YC y col., Lin AT y

col.)<sup>(22, 23)</sup>. Los dosis fue variable (5-20 U en ratas y 100-200 U en perros). Se evaluó la reducción del volumen o peso prostático, con un examen histológico preformado, para estudiar la presencia de apoptosis<sup>(14, 21, 22)</sup> y proliferación<sup>(21, 22)</sup>. El análisis de Western blot para  $\alpha$ 1-adrenoreceptores y receptores androgénicos fue realizado<sup>(21)</sup>. Se registró los efectos de NTBo-A en la función contráctil de la próstata (respuesta de la presión uretral prostática a la estimulación eléctrica y farmacológica)<sup>(23)</sup>, prostatitis neurogénica producida por capsaicina, y dolor prostático<sup>(20)</sup>.

Doggweiler R y col., Chuang YC y col., Lin AT y col., demostraron cambios atróficos con incremento de la apoptosis<sup>(14, 20-23)</sup>, incluyendo disminución de la proliferación celular<sup>(21)</sup>, con reducción del volumen o peso prostático<sup>(20, 21)</sup>. Chuang y col.<sup>(22)</sup>, no encontraron cambios significativos en el volumen prostático, aunque el examen macroscópico reveló; próstatas pequeñas y menos induradas, después de la inyección de NTBo-A, comparadas con el grupo control. Lin y col.<sup>(23)</sup>, solo encontraron una reducción significativa (23%) del volumen prostático, en el grupo de dosis 200 U (NTBo-A). El análisis de Western blot demostró una reducción dosis dependiente de receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos la primera semana, la cual fue menos obvia la segunda semana. No hubo cambios significativos en los receptores androgénicos<sup>(21)</sup>.

La respuesta de la presión de la uretra prostática a la estimulación eléctrica y farmacológica, fue disminuyendo en una vía dosis dependiente (dosis de 200 U induce una reducción estadísticamente significativa de las respuestas), mientras la inyección de solución salina no tuvo efectos<sup>(23)</sup>. Estos reportaron que la NTBo-A,

no afecta la relajación relacionada con el óxido nítrico en la próstata. También fueron reportadas: atrofia de la próstata, relativo incremento de la proporción estromal, y en las células de músculo liso, así como también, vacuolización del citosol. Chuang y col. <sup>(20)</sup>, demostraron, que la inyección de NTBo-A, provee efectos antiinflamatorios de forma dosis dependiente, y reduce el dolor prostático.

Mientras en las ratas todos los efectos disminuyeron en la segunda semana <sup>(20)</sup>, en los perros en estudio, los efectos persistieron por al menos 3 meses <sup>(22)</sup>.

Estudios clínicos de neurotoxina botulínica tipo A en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior debido al crecimiento prostático benigno

Se encontraron 10 estudios (Maria G y col., Silva J y col., Chuang YC y col., Park DS y col., Kuo HC y col., Larson TR y col., y Guercini F y col.) <sup>(15, 19, 22, 24-30)</sup> con un total de 294 pacientes. De estos, solo un estudio fue randomizado, controlado con placebo y a doble ciego <sup>(15)</sup>, y otro; comparativo, controlado, no randomizado <sup>(30)</sup>. Muchos de los estudios fueron a pequeña escala, definido como menor de 30 pacientes. Hubo solo tres trabajos a gran escala: uno con 52 pacientes, con volúmenes prostáticos (VP) variados, siendo tratados con varias dosis de NTBo-A (la mitad de estos combinados con bloqueantes  $\alpha$ 1-adrenérgicos) <sup>(24)</sup>; otro con 41 pacientes (próstatas pequeñas y grandes) <sup>(29)</sup>; y el último por Kuo y col. <sup>(30)</sup>, quienes reportaron 60 pacientes (VP > 60 ml), con un resultado subóptimo del tratamiento médico combinado (bloqueantes  $\alpha$ 1-adrenérgicos + inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa), siendo tratados la mitad de éstos con NTBo-A. Cuarenta pacientes tenían retención urinaria crónica o aguda.

Muchos de estos estudios el VP fue variado, con una media de  $19,6 \pm 1,2$  ml a 106 ml. En varios trabajos <sup>(15, 19, 22, 24, 27, 29, 30)</sup> el VP basal fue  $> 50$  ml. Chuang y col. <sup>(26)</sup> y Park y col. <sup>(24)</sup> determinaron la dosis de NTBo-A, de acuerdo al VP. El VP fue evaluado durante el seguimiento, con el fin de determinar el efecto de la NTBo-A.

El flujo urinario máximo (Qmax) y el volumen residual postmiccional (VRP), fueron evaluados (el basal y durante el seguimiento). El Qmax basal varió de 7 ml/s a 10,4 ml/s. Qmax  $< 12$  ml/s <sup>(22, 25, 26, 30)</sup> o Qmax  $< 15$  ml/s <sup>(15)</sup>, fueron criterios de inclusión. Asimismo, pacientes que ameritaron catéter uretral debido a retención aguda de orina (RAO) o retención urinaria crónica (RUC), participaron en estos estudios <sup>(19, 22, 25-27, 29)</sup>. Kuo y col. <sup>(27)</sup>, preformaron un estudio videourodinámico para demostrar la obstrucción de salida vesical.

Los síntomas de los pacientes, fueron registrados por la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS). Muchos de los pacientes tenían síntomas de moderados a severos (IPSS,  $18,8 \pm 1,6$  a  $24,3 \pm 7,8$ ). El índice de calidad de vida también fue evaluado (QoL) <sup>(22, 25-28)</sup>.

Seis grupos de autores también midieron los valores de PSA antes y después del tratamiento <sup>(15, 19, 24, 25, 29, 30)</sup>. La biopsia prostática se realizó después de la inyección, para evaluar la morfología (apoptosis).

El promedio de seguimiento varió de 3 a 19,8 meses.

### **Protocolos de inyección**

Botox (Allergan, Irving, CA, USA) fue usado en todos los estudios. La dosis varió de 100 U a 300 U, disueltas en 4 a 20 ml de solución salina. La dosis de 100 U

fueron inyectadas en pacientes con próstatas pequeñas (VP < 30 ml) <sup>(24-26)</sup>. Se inyectó 200 U en próstatas con varios tamaños <sup>(15,19, 22, 26, 27,30)</sup>. El uso de 300 U fue reportado en próstatas grandes (VP > 80 ml) <sup>(24, 29)</sup>. Los autores prefieren el abordaje transperineal <sup>(15, 22, 24-26, 29)</sup> o transrectal <sup>(19, 28)</sup>, guiada por ultrasonido transrectal. Solo Kuo y col. <sup>(27)</sup> usaron la vía transuretral. La misma cantidad de NTBo-A, fue inyectada en cada lóbulo <sup>(15, 19, 22, 24-26)</sup>. Larson y col. <sup>(28)</sup> inyectaron la NTBo-A en la base y región media prostática, y Kuo y col. <sup>(27)</sup> inyectaron en 10 lugares distintos; 4 en cada lóbulo y 2 en el lóbulo medio. Chuang y col. <sup>(22, 25)</sup> inicialmente inyectaron la NTBo-A bajo anestesia general, y luego sin esta. Los otros estudios no reportaron cualquier tipo de anestesia. Se usó antibióticos perioperatorios <sup>(22, 25, 26)</sup> o por 7 días <sup>(19,27)</sup>. Normalmente los pacientes no ameritaron catéter uretral en el postoperatorio, excepto aquellos con previa RAO o RUC <sup>(19, 22, 25-27)</sup>.

## **Eficacia**

Todos los estudios muestran la efectividad de la inyección de la NTBo-A. Maria y col. <sup>(15)</sup> reportaron en el grupo NTBo-A, 11 de 15 pacientes y 13 de 15 pacientes, mejoró al primer y segundo mes de seguimiento respectivamente, mientras que el grupo placebo; 2 de 15 pacientes y 3 de 15 pacientes, mejoró en el mismo período. Cuatro de los no respondedores del grupo placebo, tuvieron una inyección subsiguiente de NTBo-A con muy buenos resultados.

Silva y col. <sup>(19)</sup> demostraron que 17 de 21 pacientes (inyección NTBo-A) con RUC, tuvieron la capacidad de tener micción. Los no respondedores tenían lóbulo medio, el cual no fue inyectado con NTBo-A. Kuo y col. <sup>(30)</sup>, reportaron una mejoría

global en el grupo tratado del 83% de los pacientes, vs. 17% de los pacientes del grupo placebo. Chuang y col. <sup>(26)</sup>, encontraron, que 31 de 41 pacientes (75%) tenía una mejoría global > 30%. Park y col. <sup>(24)</sup> revelaron que 18 de 26 pacientes del grupo NTBo-A y 21 de 26 pacientes del grupo combinado (NTBo-A + bloqueantes  $\alpha$ 1-adrenérgicos), tenían mejoría de los síntomas al primer y tercer mes de inyección de la dosis control. En otros estudios los autores demostraron, mejoría de todos los pacientes posterior a la inyección de NTBo-A <sup>(22, 25, 27-29)</sup>.

Con respecto al IPSS <sup>(22, 24-26, 28-30)</sup> y QoL <sup>(22, 25-28)</sup>, existió una reducción estadísticamente significativa del IPSS. Maria y col. <sup>(15)</sup> demostraron una reducción significativa del IPSS, la cual ocurrió al primer mes después del tratamiento con NTBo-A, siendo mayor al segundo mes. Kuo y col. <sup>(30)</sup> reportaron que tanto en grupo NTBo-A y el grupo placebo, tuvieron una reducción significativa del IPSS del 47% y 32,5%, respectivamente. Park y col. <sup>(24)</sup> compararon el grupo NTBo-A con el grupo combinado (NTBo-A + bloqueantes  $\alpha$ 1-adrenérgicos), no encontrando diferencias en la reducción total del IPSS.

El Qmax se incrementó significativamente en siete estudios <sup>(15, 22, 25-29)</sup>, durante el primer mes posterior a la inyección de la NTBo-A. Maria y col. <sup>(15)</sup> reportaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo NTBo-A y el grupo placebo. Park y col. <sup>(24)</sup> demostraron un incremento significativo del solo en el tercer mes. Kuo y col. <sup>(30)</sup> mostraron un incremento significativo en el Qmax (2,9 ml/s) solo en el grupo NTBo-A. Pacientes con previa retención urinaria <sup>(19)</sup>, alcanzaron un Qmax de  $9 \pm 1,2$  ml/s y  $10,3 \pm 1,4$  ml/s, al mes y tercer mes

después de la inyección, respectivamente, además de un promedio de VRP de  $92 \pm 24$  ml (después de remover el catéter) al mes del postoperatorio.

Un solo estudio urodinámico, video controlado, demostró una reducción estadísticamente significativa en la presión de vaciamiento y RVP, con un incremento significativo del Qmax <sup>(27)</sup>.

Todos los estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa en el VP de varios grados, posterior a la inyección de la NTBo-A.

Los niveles de PSA disminuyeron significativamente <sup>(15)</sup>, al comparar el valor basal y luego del tratamiento con NTBo-A, así como también al relacionar con el grupo placebo. Tres estudios demostraron una reducción estadísticamente significativa <sup>(19, 29, 30)</sup> y dos estudios reportaron disminución, pero no significativa <sup>(24, 25)</sup>.

### **Alcance, tiempo del efecto máximo y duración del efecto**

El estudio de Maria y col. <sup>(15)</sup>, demostró mejoría significativa de los valores basales vs. placebo, dentro del primer mes, luego de la inyección de NTBo-A. El efecto máximo registrado fue entre el primer y segundo mes. Estos beneficios fueron mantenidos en 17 de 19 pacientes (quienes recibieron NTBo-A) por más de 12 meses (promedio de seguimiento,  $19,6 \pm 3,8$  meses). En otros estudios, los beneficios aparecieron dentro de los primeros días <sup>(27)</sup>, primera semana <sup>(22, 26, 28)</sup>, o el primer mes <sup>(19, 24, 25, 29, 30)</sup>. El efecto máximo fue reportado dentro de la primera semana <sup>(16)</sup>, primer mes <sup>(22, 25, 26, 28)</sup>, o luego <sup>(19, 24, 25, 26, 29)</sup>. Fue variable la duración de estos beneficios entre los estudios (3 meses y > 12 meses), sin observar deterioro durante este período.

## Seguridad

La NTBo-A fue bien tolerada en todos los estudios. Se reportó eventos adversos locales menores como; epididimitis aguda en un paciente <sup>(28)</sup>, disuria y hematuria discreta en tres <sup>(25)</sup>. Kuo y col. <sup>(30)</sup> no observaron ningún efecto adverso en cualquier sitio, a pesar de repetir la inyección de 200 U a los 3 meses. Asimismo, no hubo la necesidad de analgesia postoperatoria.

### Hiperplasia prostática benigna

Basado en criterios clínicos e histopatológicos, la prevalencia de hiperplasia prostática benigna en hombres de 60-70 años es del 40-70%. Es considerada como la principal causa de obstrucción del tracto urinario inferior, que da como resultado síntomas urinarios molestos, de vaciamiento y almacenamiento <sup>(31,32)</sup>. Los tratamientos médicos utilizados hoy en día para el tratamiento de la HPB, están dirigidos a relajar el tono del músculo liso prostático, como los alfa-bloqueantes, o reduciendo el volumen de la próstata, como los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa <sup>(16)</sup>. Sin embargo, estos medicamentos no están exentos de efectos adversos. La resección transuretral de la de próstata ha sido considerada como patrón de referencia para el tratamiento de la HPB. A pesar de esto, preocupaciones se han planteado, sobre la seguridad de la resección transuretral de la próstata, con una morbilidad a largo plazo, que incluye la eyaculación retrógrada, contractura del cuello vesical, e impotencia <sup>(33)</sup>. Aproximadamente el 15% al 25% de pacientes que se someten a la cirugía no tienen satisfactorios resultados a largo plazo. Tratamientos mínimamente invasivos, como la inyección de alcohol, electrovaporización, hipertermia, o prostatectomía con láser, se han

desarrollado, pero ninguno ha producido resultados definitivos, sin complicaciones. Por esto, existe mucho interés en el desarrollo de tratamientos alternativos <sup>(16)</sup>.

La glándula prostática es un tejido heterogéneo, compuesto por células epiteliales, células de músculo liso, fibroblastos, y elementos de tejido conectivo. Bartsch y colaboradores, demostraron usando morfometría cuantitativa, que la relación entre el estroma y epitelio en la próstata normal era de 2 a 1. También observaron que la HPB es primariamente un proceso estromal, siendo la relación entre el estroma y epitelio 5 a 1 <sup>(34)</sup>. La próstata contiene receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos, colinérgicos, y neuroreceptores no colinérgicos, no adrenérgicos (NCNA), encontrándose bajo la influencia de varias inervaciones autonómicas diferenciadas <sup>(35-37)</sup>. El epitelio prostático recibe inervación colinérgica, mientras que el estroma, recibe predominantemente inervación noradrenérgica. En efecto, es bien conocido, que las fibras nerviosas que inervan el músculo liso pueden ser noradrenérgica y colinérgica o separadas. Estas fibras pueden causar, incremento en el tono del músculo liso <sup>(38)</sup>. El óxido nítrico (ON), juega un importante rol en la relajación del músculo liso prostático <sup>(39)</sup>. Adicionalmente se ha sugerido, que los nervios colinérgicos en el estroma prostático, pueden suprimir la liberación de noradrenalina por los terminales adrenérgicos <sup>(40)</sup>. La inervación  $\alpha$  adrenérgica, puede ser antagonizada por NANC, induciendo relajación mediada por el ON <sup>(41,42)</sup>. La inervación adrenérgica, colinérgica, nitrinérgica, y su interacción, pueden relacionarse con el tono del músculo liso prostático. Así, estos pueden jugar un importante rol en el componente dinámico de la HPB. La inervación colinérgica y

nitroérgica son reducidos en la HPB, cuando es comparado con el tejido prostático normal. Sin embargo, la actividad adrenérgica es aumentada <sup>(41)</sup>.

### **Neurotoxina botulínica**

La toxina botulínica tipo A (NTBo-A) se sabe que bloquea la liberación de varios neurotransmisores, tales como acetilcolina, norepinefrina, péptido relacionado al gen de la calcitonina, sustancia P, y glutamato <sup>(43-45)</sup>. Es la más fuerte toxina biológica conocida por el hombre <sup>(43)</sup>. No obstante, la innovación humana fue capaz de transformarla en una nueva modalidad de tratamiento, para una gran variedad de enfermedades. Ha sido aprobada por la Food and Drug Administration en EE.UU. (FDA) para tratar ciertas condiciones del ojo (blefaroespasmos y estrabismo), distonías del músculo estriado e hiperhidrosis axilar primaria.

Las cepas de *Clostridium botulinum*, producen neurotoxinas inmunológicamente distintas, clasificadas de la A a la G., y solo tienen uso clínico la NTBo-A y la NTBo-B <sup>(43)</sup>. En el mundo se dispone de tres NTBo comerciales: Botox® y Dysport® (NTBo-A) y Myobloc® (NTBo-B). Aunque estas son similares entre sí, tienen diferentes dosis, eficacia y perfil de seguridad, no pudiendo ser considerados equivalentes genéricos <sup>(46)</sup>.

NTBo-A es una exotoxina que se sintetiza como única cadena polipéptidos con un peso molecular de alrededor de 150 kDa. Inicialmente, la cadena principal se escinde en sus dos cadenas activas que forman el polipéptido, compuesto de una cadena pesada de aproximadamente 100 kDa conectada por un enlace disulfuro a la cadena ligera de aproximadamente 50 kDa con un átomo de zinc asociado. La

cadena pesada de la toxina, se fija a los receptores existentes en la membrana de la terminación nerviosa y es responsable de permitir que la toxina pueda unirse a la neurona e internalizar la toxina por endocitosis. Luego de la internalización, la cadena ligera se separa de la pesada, se libera en el citoplasma, y promueve la ruptura del complejo proteico SNAP-25 (sinaptosoma asociado a proteína de 25 kDa), que es una proteína de membrana esencial, para el acoplamiento y posterior fusión de las vesículas sinápticas, con la membrana neuronal. La consecuencia final, es el bloqueo de la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica (43,47).

### **Efectos de la NTBo-A sobre la inhibición de la liberación de ACh**

El efecto inhibitorio de la NTBo-A en la neurotransmisión somática y autonómica está bien documentado. Después de la inyección intramuscular de la NTBo-A, temporal quimodenervación y relajación muscular, puede lograrse en el músculo esquelético, así como también en el músculo liso (43). Además de sus efectos anticolinérgicos en los nervios motores, los estudios previos han demostrado atrofia difusa y apoptosis de las glándulas de la próstata y la nariz, después de la aplicación local de NTBo-A (48,49). Así, los sistemas glandulares inervados por fibras colinérgicas también podrían ser inhibidos funcionalmente por NTBo-A.

### **Efectos de la NTBo-A sobre la inhibición de liberación de noradrenalina**

Aunque NTBo-A inhibe la liberación de acetilcolina, otros transmisores también pueden ser inhibidos, especialmente si son usadas concentraciones adecuadas (45,50). El tema de la inhibición de la liberación de noradrenalina, ha causado mucho interés en la modulación de la disfunción del tracto urinario

inferior. Smith y colaboradores, descubrieron que la inyección de NTBo-A, dentro del esfínter proximal uretral en la rata, causo disminución significativa en los niveles de norepinefrina marcada, al recibir altos campos de estimulación eléctrica, pero no con bajos (20 y 2 a 4 Hz, respectivamente) <sup>(45)</sup>. Estos datos sugieren que la NTBo-A es más eficaz, durante las condiciones de hiperactividad simpática, tales como la disinerxia esfínteriana o posiblemente en hombres con obstrucción prostática benigna.

### **Efectos de la NTBo-A sobre el mecanismo de inhibición sensorial**

Durante los últimos años ha habido una creciente evidencia en apoyo a la idea, de que la NTBo-A también podría inhibir la neurotransmisión aferente y tener propiedades analgésicas <sup>(45,51-53)</sup>. Se ha demostrado que inhiben la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, glutamato y adenosina trifosfato, los cuales son mediadores de la sensación dolorosa. Además, en estudios en animales in vivo, también apoyan el papel de la NTBo-A para aliviar el dolor nociocectivo. En un modelo de dolor somático asociados con la inflamación inducida por la formalina, ratas pretratadas con NTBo-A, mostró disminución significativa del comportamiento del dolor y la liberación de glutamato, 5 horas a 12 días después de la inyección <sup>(53)</sup>. Se observaron efectos similares, en un modelo de dolor, inducido por ácido acético en la vejiga <sup>(45)</sup>. Estos resultados apoyan las observaciones clínicas que la NTBo-A, tiene un efecto antinociocectivo que es independiente de sus efectos en la unión neuromuscular <sup>(51,54)</sup>. Se ha demostrado en humanos con hiperactividad del detrusor, posterior a la inyección dentro del detrusor de NTBo-

A, disminución de los niveles de los receptores sensoriales P2X<sub>3</sub>, y del receptor potencial transitorio vaniloide 1, en las fibras nerviosas suburoteliales asociadas con urgencia <sup>(10)</sup>. Así, los efectos inhibidores de NTBo-A en la función sensorial, puede aliviar síntomas irritativos somáticos y viscerales.

### **Aplicaciones clínicas y seguridad**

Dysport ® (NTBo-A) se presenta en forma liofilizada, que contiene 500 U/12,5 ng de toxina. Myobloc ® (NTBo-B) se presenta en forma líquida con 2.500 U/25 ng, 5.000 U/50 ng o 10.000 U/100 ng de toxina. Botox ® (NTBo-A) se presenta en vacío, con polvo seco, que se almacena en un refrigerador de 2 ° C a 8 °C. El vial contiene 100 U / 5 ng de la toxina que se diluye con solución salina normal <sup>(45)</sup>. La toxina debe utilizarse dentro de las 4 horas posteriores a la mezcla, y las porciones no utilizadas de la toxina se deben refrigerar.

La dosis letal de la NTBo-A se calcula en 40 U/kg o alrededor de 3.000 U en un hombre de 75 kg <sup>(55)</sup>. Dado que las aplicaciones urológicas no exceden de una inyección de 300 U Botox ®, dosis bajas de NTBo-A, se inyectan directamente en el órgano diana, uniéndose rápidamente a las terminaciones nerviosas locales y sólo pasan a la circulación pequeñas cantidades, a causa de la debilidad sistémica o parálisis. En general, los secundarios sistémicos los efectos del Botox ® y Dysport ® son poco frecuentes cuando se usa en la contexto de la urología. Anteriormente, los grupos han señalado debilidad leve en las extremidades superiores, en algunos pacientes después de la inyección de NTBo-A en el esfínter de la uretra y la vejiga, pero estos episodios se recuperaron de 2 semanas a 3 meses <sup>(45,56)</sup>. Se reporta que el aumento de la dilución de la toxina, con un

mayor volumen de inyección, maximiza el efecto paralizante local de la NTBo-A, y también puede aumentar el riesgo de absorción sistémica, que conduce a la debilidad generalizada, en particular en poblaciones de pacientes sensibles <sup>(57)</sup>.

El tratamiento con NTBo debe evitarse en cualquier paciente con neuropatías motoras periféricas, por ejemplo, esclerosis amiotrófica lateral, o trastornos de la unión neuromuscular, por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, por estar en riesgo de presentar efectos secundarios sistémicos, clínicamente significativos, tales como, disfagia severa y compromiso respiratorio con la dosis típica <sup>(45)</sup>. Los aminoglicósidos como la gentamicina u otros agentes que interfieran con la transmisión neuromuscular, por ejemplo, compuestos similares al curare, también pueden potenciar la debilidad neuromuscular causada por la NTBo <sup>(58)</sup>.

Se ha estimado que el 5% a 17% de los pacientes con distonía cervical, que fueron tratados con la formulación original de la NTBo-A, desarrollaron anticuerpos neutralizantes. La preparación original de la NTBo-A, contenía 25 ng de proteína total por cada 100 U, mientras que la formulación actual de Botox® contiene sólo 5 ng de proteína por cada 100 U, mostrando una disminución de 6 veces el desarrollo de anticuerpos neutralizantes <sup>(59)</sup>.

En los pacientes con resistencia primaria a la NTBo-A, un intento con la NTBo-B puede ser justificado, porque las 2 toxinas interactúan con diferentes objetivos proteicos, y la producción de anticuerpos contra la toxina tipo A, no interfiere necesariamente con el tipo de toxina B. Por lo tanto, los pacientes con la falta de respuesta primaria a la NTBo-A podrían responder a la NTBo-B.

## **Estudios con NTBo-A**

En 1980 Dykstra y col. <sup>(60)</sup> describieron la inyección de NTBo-A dentro del esfínter urinario externo, para inducir esfinterotomía química y disminuir la disinergia detrusor-esfinteriana, en pacientes con lesión de la medula espinal. En los últimos años, resurge el interés por la NTBo-A, debido a los estudios de Shurch y col. <sup>(24)</sup> que demostraron el tratamiento exitoso de pacientes con lesión medular espinal con vejiga neurogénica hiperactiva, usando inyección intravesical de NTBo-A en múltiples lugares <sup>(61)</sup>. En el 2004 Smith y Chancellor, revisaron las aplicaciones de la NTBo en la vejiga y el esfínter <sup>(45)</sup>.

Se ha encontrado que los efectos anticolinérgicos de la NTBo-A, no están solo limitados a la unión neuromuscular. Esta también se extiende a la unión neuroglandular. Shaari y col. <sup>(48)</sup> demostraron la disminución de rinorrea en perros, posterior a la aplicación nasal de NTBo-A. En adición, Doggweiler y col. <sup>(14)</sup> notaron la involución prostática en las ratas, inducida por la inyección intraprostática de NTBo-A.

La inyección de la neurotoxina en la próstata de ratas, demostró que causaba apoptosis de los elementos glandulares y una disminución en el peso de la próstata <sup>(14,21)</sup>. Estos resultados fueron posteriormente confirmados en la próstata humana.

María y colaboradores <sup>(15)</sup> fueron pioneros, al realizar un trabajo sobre la aplicación de la NTBo-A, en la HBP, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 30 de hombres que ya no respondían a la medicación y se negaron al tratamiento quirúrgico. Un total de 13 de 15 pacientes en el grupo tratado y 3 de 15 en el grupo control hubo mejoría sintomática a los 2 meses

de seguimiento. En pacientes tratados con NTBo-A, se observó una mejoría significativa en la flujo urinario máximo, volumen de orina residual después de la micción, y puntuación de síntomas de la AUA. De particular interés, fue la reducción del volumen de la próstata y los niveles de PSA. No hubo complicaciones locales o efectos secundarios sistémicos en un seguimiento medio de 19,6 meses. Otros estudios han documentado que la inyección intraprostática de NTBo-A, es un tratamiento eficaz y seguro, no sólo en pacientes con volúmenes prostáticos grandes, sino también en aquellos con próstatas pequeñas <sup>(21,62)</sup>. En un estudio reciente, 41 hombres con una puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS)  $\geq 8$ , flujo urinario máximo  $< 12$  ml/s, y refractarios a tratamiento médico, fueron inyectados con 100 o 200 unidades de NTBo-A, a través de la vía transperineal. No hubo complicaciones locales o efectos secundarios sistémicos significativos, en ninguno de los pacientes; en el 75 % de los pacientes hubo más del 30% de mejora en los STUI y en los índices de calidad de vida. Cuatro de 5 pacientes con retención urinaria por más de 1 mes, fueron capaces de reanudar la micción espontánea en un período de 1 semana a 1 mes, después de la inyección de NTBo-A. Doce pacientes, no sufrieron cambios en el volumen de la próstata, pero 7 de los 12, es decir el 30%, mejoró el Qmáx, STUI, y los índices de puntuación de calidad de vida <sup>(25)</sup>. Otros estudios apoyan estos resultados. Sin embargo, para evaluar correctamente, esta potencial alternativa de tratamiento, se necesita más información concerniente a la dosificación, duración del efecto, efecto sobre tamaño de la próstata y el PSA, y resultado de las inyecciones repetidas.

## **Retención aguda de orina**

La retención aguda de orina (RAO) es una de las más serias complicaciones de la hiperplasia prostática benigna. Es un significativo problema de salud pública y se caracteriza por dolor repentino con inhabilidad para orinar. El riesgo de RAO se eleva al incrementar la edad, afectando aproximadamente al 10% de los hombres en su octava década de la vida y al 33% de los hombres con 89 años <sup>(2)</sup>. Emberton describió un número de factores que pueden contribuir con el desarrollo de RAO; estos son categorizados en líneas generales en (1) interferencia con el flujo normal de orina (por ejemplo; obstrucción mecánica como la estenosis uretral, obstrucción dinámica originada del incremento del tono muscular prostático), (2) interrupción de los nervios sensoriales de la pared vesical o nervios motores del detrusor, pudiendo ser resultado de ciertos medicamentos, y (3) sobredistención de la vejiga (por ejemplo; durante la anestesia) <sup>(63)</sup>.

En un estudio de 2 años con 310 hombres con HPB, esta fue la causa más común de RAO con el 53% , seguida de constipación 7,5%, carcinoma de próstata 7 %, estenosis uretral 3,5%, retención de coágulos 3%, desórdenes neurológicos 3%, complicaciones postoperatorias 2%, calculo prostático 2%, medicación 2%, infección 2%, y desconocido 16% <sup>(64)</sup>. Resultados similares fueron reportados en el Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS), en el cual más de la mitad de los casos de RAO se designaron como “espontanea” y donde se asumió que era relacionada con la obstrucción prostática benigna <sup>(65)</sup>.

La resección transuretral prostática realizada en pacientes con RAO, es asociada con incremento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria. Adicionalmente más a

menudo requieren un segundo procedimiento quirúrgico para el control del sangrado <sup>(66)</sup>.

No hay duda que la presencia de un catéter uretral por un período prolongado resulta en un alto riesgo de colonización bacteriana en la vejiga. En un estudio, 98% de muestras simples de orina, obtenidas en pacientes con cateterización prolongada, contenían bacterias en altas concentraciones, y bacteriuria polimicrobiana fue reportada en el 77%. Espécimen urinarios usualmente contienen de 2 a 4 especies de bacterias, con una concentración  $\geq 10^5$  UFC/ml, aunque algunos pueden contener de 6 a 8 especies a estas concentraciones. Las bacterias encontradas en los pacientes con cateterismo prolongado incluyen; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, y *Morganella morganii*. La bacteriuria que es consecuencia del cateterismo prolongado, a menudo provoca síntomas de infección en el tracto urinario como fiebre, pielonefritis aguda y bacteriemia <sup>(67)</sup>.

Una forma común de evitar las complicaciones asociadas con la cateterización después de un episodio de RAO es iniciar un ensayo sin catéter, luego de un período de drenaje con el mismo. Así la RAO puede ser vista como una exacerbación aguda de una condición crónica, pudiendo el paciente luego del ensayo de drenaje sin catéter posterior a un período de drenaje, retornar a su estado premórbido. El porcentaje de éxito de estudios observacionales ha sido bajo, con un rango del 23 al 28% <sup>(64,68)</sup>. A pesar de esto puede ser justificado, al evidenciar que luego de un episodio de RAO, entre el 7 y 42% de los pacientes

observados por un período de 5 años, no requieren cirugía, incluso sin el uso de tratamiento médico <sup>(69, 70, 71)</sup>.

Aunque varios factores contribuyen en la etiología de la retención aguda de orina (RAO), tales como; obstrucción mecánica y/o obstrucción dinámica, defectos en la estimulación sensorial de la pared de la vejiga y del detrusor, incremento de la actividad alfa adrenérgica, inflamación prostática (el infarto prostático y morfología del tejido prostático también han sido especulados en la causa), en los pacientes con RAO todavía queda mucho por aclarar <sup>(2,63)</sup>. De esta forma, la etiología de la RAO permanece oscura en muchos casos, pero a pesar de esto, las perspectivas del seguimiento de un episodio de RAO, pueden ser precedidas por la medición de algunos parámetros validados. Estos parámetros incluyen volumen urinario residual postmiccional, nicturia, pobre flujo urinario, y la ausencia de factores provocativos (consumo de alcohol, cistitis, debilidad generalizada, ingesta de grandes cantidades de fluidos, constipación, hemorroidectomía, cistoscopia, fractura dolorosa)<sup>(72)</sup>.

Diversos estudios han identificado claramente los factores de riesgo para el desarrollo de RAO espontánea (ningún factor de riesgo obvio ha sido identificado como precipitante de la RAO). La presencia de síntomas del tracto urinario inferior (IPSS > 7), acompañado de disminución de la velocidad del flujo urinario máximo < 12 ml/s y crecimiento prostático > 30 ml, confiere un incremento de 3 veces el riesgo de desarrollar RAO <sup>(2)</sup>. El estudio Health Professionals Followup, analizó la incidencia de RAO en 6100 hombres y encontraron que esta se estima en 4,5/1000 personas-año, también identificando como factores de riesgo, el

diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, IPSS > 7, y aumento de la edad. Estos factores, también pueden influenciar en los resultados del ensayo clínico sin catéter de la retención aguda de orina <sup>(73)</sup>.

Como parte del estudio Olmstead Country, evaluó al azar el volumen urinario residual postmiccional, en 477 hombres blancos de una comunidad, demostrando una importante correlación entre el volumen urinario residual postmiccional y el volumen prostático ( $p < 0,001$ ). En particular un residuo urinario postmiccional > 50 ml fue asociado con un incremento de 3 veces el riesgo de desarrollar RAO dentro de un seguimiento de 3 a 4 años <sup>(74)</sup>.

Mientras estos factores pueden predecir el riesgo de RAO, el mecanismo que precipita el episodio es a menudo desconocido (espontáneo); sin embargo, es posible que en algunos casos el incremento agudo de la obstrucción del tracto de salida vesical, sea el factor principal. Este entorno produce descompensación aguda del detrusor, y conduce a la RAO, la cual entonces puede ser reversible.

### **Tratamiento médico de la retención aguda de orina**

Varios estudios han conducido determinar, si el tratamiento con  $\alpha$ -bloqueantes e inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa, puede ser efectivo en la prevención primaria de RAO, al modular varios parámetros que predisponen esta. En un gran estudio se evaluó la seguridad y eficacia del finasteride, involucrando 3040 hombres con síntomas urinarios de moderados a severos y crecimiento de la glándula prostática. El finasteride disminuyó el riesgo de desarrollo de RAO en el 57% de los casos en un período de seguimiento de 4 años, comparado con placebo ( $p < 0,001$ ) <sup>(75)</sup>.

Datos que confirmen la efectividad por largo tiempo de los  $\alpha$ -bloqueantes, en prevenir la RAO, no es disponible. Sin embargo, alfuzosin ha mostrado reducir la incidencia de RAO cuando es tomado por un período mayor de 6 meses <sup>(76)</sup>.

El estudio Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS), demostró que el tratamiento con finasteride mas doxazosin, reduce el riesgo de RAO de 0,6 a 0,1 por 100 pacientes-año. En comparación el riesgo de RAO con solo doxazosin fue 0,4 y con solo finasteride 0,2 <sup>(77)</sup>. Así, la terapia combinada de finasteride y  $\alpha$ -bloqueantes, parece ser una óptima estrategia para la prevención primaria de RAO, particularmente en hombres mayores y con próstatas voluminosas. La experiencia de la combinación de finasteride con stents prostático biodegradable, seguido de un episodio de RAO, no es alentado <sup>(78)</sup>; mientras la terapia combinada puede proveer una optima estrategia médica al realizar el ensayo sin catéter, luego de un episodio de RAO <sup>(72)</sup>.

El ensayo sin catéter involucra el retiro del catéter uretral después de pocos días. El éxito depende de varios factores como: edad menor de 65 años, presión del detrusor mayor de 35 cm H<sub>2</sub>O, volumen drenado después de la cateterización menor de 1 L, e identificación de un factor precipitante <sup>(79)</sup>.

Tenemos varios beneficios teóricos de usar  $\alpha$ -bloqueantes inmediatamente luego de un episodio de RAO, al existir evidencia que puede ser efectivo en mejorar los resultados del ensayo sin catéter. Originalmente fue sugerido por Caine y colaboradores en 1976 <sup>(80)</sup>, asumiendo estos una adecuada función del detrusor. Trató 8 sujetos quienes tenían RAO debido a hiperplasia prostática benigna con fentolamina 10 mg intravenoso una vez al día en 3 casos y/o fenoxibenzamida 10

mg de una a tres veces al día en 5 casos. Cinco de los 8 pacientes tuvieron la habilidad de orinar sin ser cateterizados. Desde este estudio, fentolamina y fenoxibenzamida han sido superados por nuevos agentes, con notablemente menos efectos adversos. Dos de estos agentes, tamsulosin y alfuzosin, son funcionalmente uroselectivos y sus efectos en la velocidad del flujo urinario son significativamente mayores que sus efectos en el sistema cardiovascular <sup>(1,39,40)</sup>.

- **Terazosin**

Chan y colaboradores, realizaron un pequeño estudio para determinar la eficacia del terazosin en mejorar los resultados del ensayo sin catéter en 30 hombres con RAO <sup>(1,41)</sup>. Los sujetos fueron randomizados para recibir una vez al día; terazosin 5 mg (n = 8), terazosin 10 mg (n = 8), o placebo (n = 13). Un paciente tratado con terazosin 10 mg una vez al día fue excluido de este estudio por presentar hipotensión. Los catéteres fueron removidos luego de 2 horas de administración de la droga. Sujetos quienes fallaron para orinar fueron asignados para practicar RTUP, mientras que los otros continuaron recibiendo la medicación. El éxito del ensayo sin catéter fue en 6 de los 8 pacientes que recibieron terazosin 5 mg, 7 de 8 sujetos que recibieron terazosin 10 mg, y 2 de 13 pacientes que recibieron placebo (p = 0,0017). Los autores concluyen que el terazosin fue efectivo en aliviar la RAO, con resultados superiores con la dosis de 10 mg una vez al día.

- **Tamsulosin**

En el primer estudio pequeño de tamsulosin para el manejo de la RAO, 49 hombres con RAO causada por obstrucción prostática benigna, fueron randomizados para recibir una vez al día tamsulosin 0,4 mg (n = 30) o placebo (n

= 19), 2 días previos al retiro del catéter <sup>(1,42)</sup>. Falla en el ensayo sin catéter fue definido como la necesidad de recateterización debido a imposibilidad para lograr la micción. Los autores reportaron éxito en el ensayo sin catéter en 19 (63%) pacientes que recibieron tamsulosin y solo 7 (37%) de los que recibieron placebo. Este resultado no es estadísticamente significativo, pero demuestra claramente la tendencia a favor de los sujetos que recibieron tamsulosin <sup>(84)</sup>.

Más recientemente, Lucas y colaboradores <sup>(85)</sup>, condujeron un gran estudio en el cual, 149 hombres fueron randomizados para recibir tamsulosin 0,4 mg (n = 70) o placebo (n = 71) una vez al día por un intervalo variable de 3 a 7 días, previo al retiro del catéter. El éxito del ensayo sin catéter fue definido como: flujo urinario máximo > 5 ml/s, volumen urinario residual postmiccional < 201 ml, y volumen vaciado > 100 ml. No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (33,8% tamsulosin vs. 24,3% placebo). Sin embargo, la necesidad de recateterización seguido del ensayo sin catéter, fue significativamente baja en el grupo con tamsulosin, con respecto a el grupo placebo (49,3% vs. 70%; p = 0,011).

- **Alfuzosin**

Un estudio prospectivo controlado randomizado para mejorar los resultados del ensayo sin catéter luego de un episodio de RAO, relacionado con hiperplasia prostática benigna, usando alfuzosin fue publicado por McNeill y colaboradores. Cuarenta pacientes recibieron alfuzosin SR (sustained-release) o placebo, 2 veces al día <sup>(86)</sup>. El catéter fue removido después de 24 horas de la terapia, y el tratamiento fue exitoso si los sujetos no requerían recateterización luego de 24

horas del retiro. La micción fue posible en 22 (55%) de los sujetos quienes recibieron alfuzosin SR y 12 (29%) de los pacientes que recibieron placebo ( $p = 0,03$ )<sup>(87)</sup>. Los hombres quienes respondieron al tratamiento fueron más jóvenes que aquellos que no tuvieron éxito (promedio de edad  $68,4 \pm 7,8$  vs.  $72,9 \pm 8,1$  años). De los 34 pacientes quienes fue exitosa la micción (22 en el grupo de alfuzosin y 12 en el grupo placebo), 23 (68%) no requirieron futura intervención dentro de un seguimiento de 7 meses.

Estos hallazgos son recientemente ratificados por los resultados del estudio ALFAUR. En este, 357 pacientes presentaron un primer episodio de RAO, secundaria a hiperplasia prostática benigna, donde fueron randomizados para recibir alfuzosin 10 mg o placebo una vez al día, previo al retiro del catéter. El porcentaje de éxito de los sujetos que recibieron alfuzosin (edad media, 69,3 años; volumen retenido medio, 984 ml) fue de 62%, comparado con 48% del grupo que recibió placebo (edad media, 69,4 años; volumen retenido medio, 966,7 ml) ( $p = 0,012$ ). Se encontró que el incremento de la edad y del volumen urinario retenido, reduce significativamente la probabilidad de éxito del ensayo sin catéter. Cuando estos factores son tomados dentro de la cuenta de un análisis multivariable de regresión logística, el efecto beneficioso del alfuzosin permanece altamente significativo ( $p = 0,0055$ ; odds ratio, 1,98)<sup>(88)</sup>.

En contraste con los dos estudios mencionados previamente, Shah y colaboradores no encontraron efectos beneficiosos cuando el alfuzosin fue administrado previo al ensayo sin catéter en los pacientes con un episodio de retención aguda de orina. 81 sujetos quienes presentaron RAO fueron

randomizados para recibir alfuzosin o placebo, previo al retiro del catéter<sup>89</sup>. Después de 3 dosis (mínimo 36 horas de drenaje con el catéter), los pacientes fueron seguidos posterior al retiro, definiendo exitoso, si el volumen miccional era mayor de 150 ml, con un volumen urinario residual postmiccional < 200 ml. Los que no lograron la micción, fueron recateterizados y se intentó un futuro ensayo luego de 2 semanas. 62 pacientes completaron el estudio. El ensayo sin catéter fue exitoso en 17 (50%) de los 34 pacientes que recibieron alfuzosin y 16 (57%) de los que recibieron placebo. Los 33 pacientes (17 grupo alfuzosin + 16 grupo placebo) quienes fue exitoso el ensayo, continuaron con tratamiento alfuzosin SR 5 mg 2 veces al día; 13 (39%) de estos pacientes se les realizó RTUP dentro del año de seguimiento. En el segundo año de seguimiento 6 pacientes ameritaron RTUP (4 para mejoría de los síntomas y 2 por retención de aguda de orina refractaria). Como consecuencia, un total de 19 pacientes (57%) de los 33 pacientes quienes tenían un ensayo sin catéter exitoso, ameritaron RTUP dentro de los 2 años de seguimiento. Los autores concluyen que los  $\alpha$ -bloqueantes no son beneficiosos cuando son administrados previos al ensayo sin catéter en un episodio de RAO.

Los resultados de Shah y colaboradores<sup>(89)</sup>, no son el reflejo de la experiencia de otros estudios con  $\alpha$ -bloqueantes seguidos a la RAO. Existen varios factores que pueden contribuir a esta discrepancia: el estudio incluyó pacientes con volúmenes de retención en un rango de 500 a 2000 ml. Cuatro pacientes en el grupo placebo y un paciente en el grupo alfuzosin tenían volúmenes de retención > 1500 ml, y muchos fallaron en el vaciado. La duración del drenaje a través del catéter no fue

estandarizado en cada grupo, solo se estableció como mínimo 36 horas. Esto es una importante omisión, y es uno de los puntos que comenta en su editorial el profesor Djavan, el cual describe que un incremento en la duración del catéter de drenaje, ha demostrado que mejora los resultados del ensayo sin catéter <sup>(90)</sup>.

Aunque la etiología de la RAO permanece incierta en muchos casos, el ensayo sin catéter seguido de un episodio de RAO es justificado por la reducción del número de pacientes que llegarían a la RTUP con un catéter urinario in situ. La administración de  $\alpha$ -bloqueantes seguido a un episodio de RAO, mejora la probabilidad de éxito del ensayo sin catéter y puede posponer o reducir la necesidad subsecuente de intervención quirúrgica al mejorar el flujo urinario y reducir el volumen urinario residual postmiccional. Incluso, si los  $\alpha$ -bloqueantes no eliminan la necesidad de cirugía luego de un episodio de RAO, estos pueden al menos permitir que una intervención urgente, se convierta en un procedimiento electivo, al incrementar el éxito del ensayo, reduciendo la morbilidad perioperatoria y la mortalidad asociada en los pacientes con RAO, quienes son sometidos a una RTUP <sup>(72)</sup>.

### **Tratamiento de pacientes con retención aguda de orina refractaria que no son aptos para cirugía**

Para algunos pacientes, la cirugía no puede ser una adecuada opción, cuando el ensayo sin catéter ha fallado. Por ejemplo, los pacientes con edad avanzada o con problemas graves de salud, debido al riesgo de mortalidad elevado, pueden ser excluidos para la cirugía. En estos pacientes, la vaporización con láser y la inyección intraprostática de etanol, han

surgido como tratamientos alternativos, pero muchos de los pacientes tratados con estas técnicas, aún requieren apoyo anestésico para el control del dolor <sup>(91)</sup>.

Investigaciones recientes revelan, la inyección intraprostática de neurotoxina botulínica, como un tratamiento alternativo valioso, para los pacientes con éxito en el ensayo sin catéter, que no son aptos para la cirugía <sup>(19)</sup>. El estudio incluyó a 21 hombres con STUI / HBP, que no podían ser tratados con cirugía, debido a problemas de salud. Todos los pacientes recibieron inyecciones de NTBo-A en la zona transicional de la próstata. La próstata presentó una reducción significativa en el volumen de 70 ml al inicio del estudio, a 57 ml después de 1 mes ( $p = 0,0006$ ) y 47 ml después de 3 meses ( $P = 0,0001$ ). En 1 mes, 76% de los pacientes pudieron tener micción con éxito, y el 81% de los pacientes pudo reanudar el vaciado después de 3 meses. Aunque prometedor, esta técnica está todavía en una fase experimental. Además, investigación adicional debe ser garantizada, antes de que pueda aplicarse habitualmente en este grupo de pacientes específicos.

## **Variables**

### **Independiente**

Inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A

### **Dependiente**

IPSS (escala internacional de síntomas prostáticos): moderado a severo

Retención aguda de orina refractaria

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### A. Demográficas

Nombre	Descripción	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Años de los pacientes	Cuantitativa	De razón
Pacientes con alto riesgo quirúrgico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad cardiopulmonar severa</li> <li>2. Enfermedad neurológica degenerativa progresiva</li> <li>3. Neoplasia no urológica terminal</li> </ol>	Cualitativa	Nominal

### B. Tratamiento (inyección intraprostática de NTBo-A)

Nombre	Descripción	Tipo de Variable	Escala de Medición
Volumen prostático	Volumen prostático basal, mes y tercer mes posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A	Cuantitativa	De razón
PSA Total	PSA Total basal, mes y tercer mes posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A	Cuantitativa	De razón
IPSS	IPSS basal, mes y tercer mes posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A	Cuantitativa	De razón

QoL	QoL basal, mes y tercer mes posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A	Cuantitativa	De razón
Qmax	Qmax basal, mes y tercer mes posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A	Cuantitativa	De razón
Ensayo sin catéter uretral	Éxito o fracaso al retiro del catéter uretral en los pacientes con RAOR al mes y tercer mes posterior a la inyección de NTBo-A	Cualitativa	Nominal
Complicaciones posterior a la inyección de NTBo-A	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hematuria</li> <li>2. Prostatitis aguda</li> <li>3. Otras</li> </ol>	Cualitativa	Nominal

### **Hipótesis**

La inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), es un tratamiento alternativo efectivo y seguro, para los pacientes con alto riesgo quirúrgico con obstrucción prostática benigna.

## **Objetivo general**

Demostrar que la inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), es un tratamiento alternativo, efectivo y seguro, para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, con obstrucción prostática benigna.

## **Objetivos específicos**

1. Describir y comparar los resultados terapéuticos en el volumen prostático y PSA, basal, al mes, tercer mes, posterior al tratamiento.
2. Describir y comparar los resultados terapéuticos en el IPSS, QoL, y Qmax, basal, mes, tercer mes posterior al tratamiento en el grupo de pacientes sin retención aguda de orina refractaria.
3. Describir y comparar los resultados terapéuticos en los pacientes con retención aguda de orina refractaria, con respecto al éxito o fracaso del ensayo sin catéter uretral al mes y tercer mes.
4. Describir y comparar en los pacientes con retención aguda de orina refractaria, con éxito en el ensayo sin catéter uretral, la necesidad de recateterización por presentar nuevamente retención aguda de orina.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

El presente trabajo de investigación está basado en un estudio prospectivo, de carácter experimental.

### **Población y muestra**

Este estudio fue conducido en el Servicio de Urología del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas-Venezuela, en el año 2009, con la aprobación del comité de ética de esta institución.

Todos los pacientes presentaron crecimiento prostático benigno obstructivo (CPB), con alta morbilidad para la cirugía (debido a enfermedades médicas asociadas), sin tratamiento actual con bloqueantes  $\alpha$  adrenérgicos y/o inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa.

Se estableció 2 grupos:

- a) Pacientes sin catéter uretral permanente: IPSS moderado a severo, con fracaso al tratamiento médico convencional (bloqueantes  $\alpha$  adrenérgicos como monoterapia o asociado a inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa).
- b) Pacientes con catéter uretral permanente: por presentar retención aguda de orina refractaria (RAOR) al tratamiento médico previo con bloqueantes  $\alpha$ 1-adrenérgicos (mínimo 36 horas), no teniendo éxito el ensayo sin catéter. Todos estos pacientes debido a su condición clínica se intentaron nuevos ensayos, sin tener éxito.

Se realizó evaluación urológica estándar para crecimiento prostático benigno: examen físico incluyendo el examen digital rectal, ultrasonido transrectal para medir el volumen prostático, ecosonograma renal, test bioquímico sanguíneo (perfil renal y antígeno prostático específico), además de uroanálisis.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con CPB, IPSS moderado a severo, o RAOR.
- Falla del tratamiento médico convencional (bloqueantes  $\alpha$  adrenérgicos como monoterapia o asociado a inhibidores de la  $5\alpha$  reductasa), sin recibir esta medicación.
- No presentar hallazgos sugestivos de malignidad al examen digital prostático (aumento de consistencia, fija, presencia de nódulos).
- PSA total < 10 ng/dl.
- Contraindicación quirúrgica en evaluación preoperatoria.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Historia previa de Ca. de próstata.
- Alta sospecha clínica de cáncer prostático, definido por; próstata de consistencia dura, fija, irregular o PSA total  $\geq$  10 ng/dl.
- Portador de cistostomía debido a patología uretral.
- Uretrocistoscopia con hallazgos de estenosis uretral, litiasis vesical, u otra causa no prostática de obstrucción del tracto de salida vesical.

#### **Procedimientos y técnicas**

## INYECCIÓN DE NTBO-A INTRAPROSTÁTICA

Previo al procedimiento, se midió por ultrasonido (transductor transrectal de 6,5 MHz HITACHI), el volumen prostático (fórmula elipsoide), determinando la presencia de lóbulo medio prostático.

La NTBo-A se inyectó por cistoscopia, utilizando el sistema de inyección de etanol ProstaJect™ (figura 3), insertado en un cistoscopio rígido WOLF de 19 Fr. Este dispositivo permitió, mejor control y precisión de la profundidad de la inyección intraprostática de NTBo-A, al poseer una aguja retráctil curva de 22 G, pudiendo acceder en la uretra prostática en el plano axial, permitiendo una inyección más profunda que la aguja de Chiba en el tejido prostático (figura 4). Previo al procedimiento, se colocó anestesia intrauretral (20 cc. de lidocaína al 2% en jalea). En próstatas pequeñas (< 30 ml) se utilizó un vial de Botox, que contiene 100 U de NTBo-A (Allergan, Irvine, C.A.), y en las mayor tamaño 200 U de NTBo-A (2 viales). Cada vial se diluyó en 4 ml de solución salina. Cada lóbulo recibió la misma cantidad de NTBo-A, distribuidas en 4 inyecciones desde la base prostática hasta el verum montanum. Cuando evidenciamos en la cistoscopia la presencia de lóbulo medio, se realizó la técnica de Kuo y col. <sup>(19)</sup> (4 inyecciones en cada lóbulo prostático y 2 en el lóbulo medio). Posterior al procedimiento se indicó antibioticoterapia con Levofloxacina 500 mg vía oral una vez al día por 1 semana. En el grupo de pacientes con catéter uretral permanente, se colocó de nuevo el catéter de Foley 18 Fr en todos los casos, con cierre intermitente y apertura cada 4 horas, para entrenamiento vesical.

SEGUIMIENTO:

En los pacientes con catéter uretral permanente, se retiró al mes de la inyección de NTBo-A, con ensayo de la micción, definiendo como fracaso; imposibilidad para la micción o un VRP > 200 ml. Se colocó de nuevo el catéter uretral, en aquellos que no se logró el éxito y al tercer mes se intentó un nuevo el ensayo.

Se evaluó en el grupo de pacientes sin catéter uretral; IPSS, QoL, Qmax, volumen prostático (ultrasonido transrectal) y PSA, al mes y tercer mes posterior al tratamiento.

Todos los datos fueron registrados en un formulario (figura 1 y 2).

### **Método estadístico**

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas (edad, volumen prostático, PSA, IPSS, QoL, Qmax).

Se comparó el volumen prostático, PSA, IPSS, QoL, Qmax, basal, mes y tercer mes de seguimiento posterior a la inyección intraprostática de la neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), a través del Test de Student.

En el caso de las variables nominales, su frecuencia y porcentaje (éxito del ensayo sin catéter uretral).

El contraste en los pacientes con retención aguda de orina refractaria, al retiro del catéter uretral (exitoso o no), posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A, se basó en la prueba no paramétrica Test Binomial.

Los datos se representaron en tablas de varias entradas; además se resumirá en gráficos de barras e histogramas de frecuencias relativas.

Se consideró un valor significativo de  $p < 0,05$ . Todos los datos fueron analizados con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 18 para Windows.

## RESULTADOS

Los 18 pacientes registrados en este estudio (tabla 2), no fueron aptos para cirugía, por presentar enfermedad cardiopulmonar severa (13 casos), asociada a enfermedad cerebrovascular secuelar (2 casos), enfermedad neurológica degenerativa avanzada (2 casos), y neoplasia no urológica terminal (1 caso). Dos fueron excluidos por no completar el seguimiento. La edad media fue de  $74 \pm 8$  años (tabla1, gráfico 1).

Once pacientes presentaban retención aguda de orina refractaria, manejados con catéter de Foley uretral por un período mayor o igual a 6 meses, permanentemente abierto (conectado a bolsa recolectora de orina). En el grupo de pacientes sin catéter de Foley uretral (7 casos), en uno se observó retención aguda de orina, 24 horas posterior al procedimiento, por presentar prostatitis aguda. Este fue manejado con catéter de Foley uretral permanente y antibioticoterapia ambulatoria, aplicando el protocolo empleado para los pacientes con RAOR (entrenamiento vesical, ensayo sin catéter al mes de la inyección intraprostática de NTBo-A). Este fue incluido en el análisis estadístico en los pacientes con catéter de Foley uretral permanente (gráfico 2).

Posterior a la inyección intraprostática con NTBo-A, en todos los pacientes se observó hematuria macroscópica discreta transitoria posterior al procedimiento, sin ameritar lavado vesical o presentar retención aguda de orina por coágulos. Cuatro pacientes (22,22%) presentaron prostatitis aguda (tabla 3). De estos, uno amerito hospitalización durante 72 horas, y los tres restantes se indicaron

antibioticoterapia ambulatoria. Los valores de PSA de estos pacientes, no fueron tomados en cuenta para analizar la variación de PSA al primer y tercer mes, posterior a la inyección, al elevarse de 3 veces a 6 veces su valor basal.

Aunque no fue objeto de estudio, varios de estos casos presentaron salida de orina involuntaria alrededor del catéter de Foley desde el comienzo del entrenamiento vesical (cierre y apertura del catéter uretral cada 4 horas).

El valor basal de las siguientes variables en estudio fue: volumen prostático  $85 \pm 29$  cc, PSA Total  $5,3 \pm 2$  ng/ml, IPSS  $21 \pm 6$  ptos, QoL  $4 \pm 1$  ptos, Qmax  $7 \pm 3$  ml/seg.

El volumen prostático basal ( $85 \pm 29$  cc) disminuyó de forma significativa al mes ( $72 \pm 23$  cc) y tercer mes ( $65 \pm 22$ ), siendo más notable en este último ( $p 0,005$  y  $p 0,001$  respectivamente). No se encontró diferencia estadística al comparar el valor del PSA basal ( $5,3 \pm 2$  ng/ml), al mes ( $7,7 \pm 5$  ng/ml) y tercer mes ( $5,2 \pm 2$  ng/ml). El IPSS descendió a  $15 \pm 6$  ptos al mes ( $p 0,005$ ), siendo más importante al tercer mes,  $15 \pm 7$  ptos ( $p 0,003$ ). El índice de calidad de vida (QoL) mejoró al mes ( $3 \pm 1$  pto), teniendo solo diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses;  $4 \pm 1$  pto ( $p 0,005$ ). No se observó diferencia estadística en el Qmáx, al comparar el valor basal, al mes ( $7 \pm 6$  ml/seg) y tercer mes ( $9 \pm 4$  ml/seg) (tabla 5).

El éxito del ensayo sin catéter (posibilidad de lograr la micción, VRP < 200 ml), en los pacientes con RAOR, al mes fue del 58% (7 pacientes). Sin embargo esta valor no tuvo significado estadístico ( $p 0,774$ ) (tabla 6, gráfico 3). Los pacientes sin éxito al mes (5 pacientes), tampoco respondieron a los 3 meses. En grupo de pacientes con éxito al retiro del catéter uretral, 2 presentaron de nuevo RAO al

mes de seguimiento, sin tener éxito el nuevo ensayo a los 3 meses de la inyección intraprostática de NTBo-A. No hubo diferencias en la edad media de los pacientes con y sin éxito al retiro del catéter (74 años y 72 años respectivamente, con p 0,714) (tabla 6).

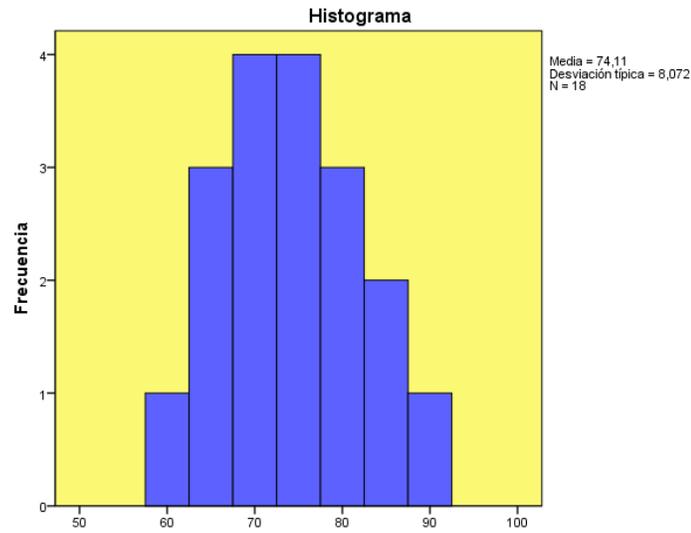
**Tabla 1**

Distribución de la edad en los pacientes con crecimiento prostático benigno no aptos para cirugía  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tít.
Edad	18	60	90	74,11	8,072

### Gráfico 1

Distribución de la edad en los pacientes con crecimiento prostático benigno no aptos para cirugía  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010



Fuente: Tabla 1.

### Tabla 2

Distribución de las complicaciones en los pacientes con alto riesgo quirúrgico  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

COMPLICACIONES	TOTAL	%
1. Enfermedad cardiopulmonar severa	13	72,2%
2. Enfermedad neurológica degenerativa avanzada	2	11,1%
3. Ambas (1 + 2)	2	11,1%
4. Neoplasia no urológica terminal	1	5,5%
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100 %</b>

**Tabla 3**

Distribución de las complicaciones posterior  
a la inyección intraprostática de NTBo-A  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

COMPLICACIONES	TOTAL	%
Si (Prostatitis aguda)	4	22,2
No	14	77,8
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

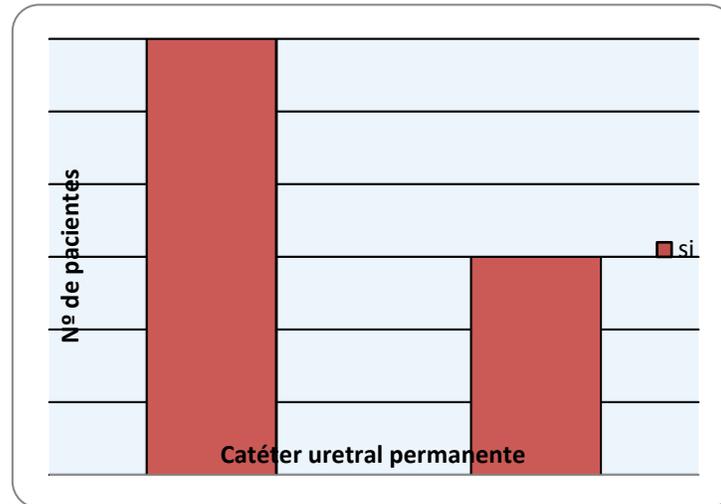
**Tabla 4**

Características de los pacientes con crecimiento  
prostático benigno no aptos para cirugía  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

Catéter uretral	TOTAL	%
Si	12	66,6
No	6	33,3
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

### Gráfico 2

Características de los pacientes con crecimiento prostático benigno no aptos para cirugía  
Servicio de Urología-Hospital Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010



Fuente: Tabla 4.

### Tabla 5.

Resultados de la evaluación al mes y tercer mes de seguimiento posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A  
Servicio de Urología-Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

Características	Basal	Mes	Valor de p.	Tercer mes	Valor de p
Volumen prostático (cc)	85 ± 29	72 ± 23	0,005	65 ± 22	0,001
PSA (ng/ml)	5,3 ± 2	7,7 ± 5	0,076	5,2 ± 2	0,856
IPSS (ptos)	21 ± 6	15 ± 6	0,005	15 ± 7	0,003
QoL (ptos)	4 ± 1	3 ± 1	0,078	3 ± 1	0,005
Qmax (ml/seg)	7 ± 3	7 ± 6	0,898	9 ± 4	0,37

T de Student; valor de p < 0,05

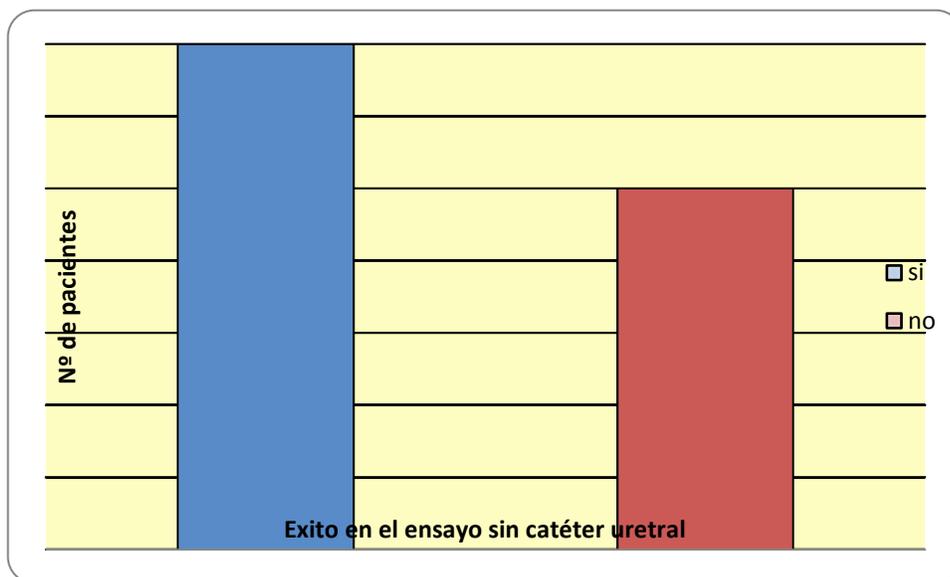
**Tabla 6.**

Comparación del ensayo sin catéter uretral según edad al mes seguimiento posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A  
Servicio de Urología-Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010

Éxito	Nº	Edad media	%
Sí	7	74 ± 9	58
No	5	72 ± 7	42

**Gráfico 3**

Comparación del ensayo sin catéter uretral al mes seguimiento posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A  
Servicio de Urología-Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño  
Enero 2010



Fuente: Tabla 6.

## DISCUSIÓN

A medida que la población envejece, aumenta la prevalencia de la HBP. La historia natural de la HPB es a menudo la progresión, con síntomas miccionales que inicialmente son leves, pero se hacen más molestos con el tiempo. La retención urinaria es la última falla del tratamiento conservador <sup>(92)</sup>. Para algunos pacientes, la cirugía no puede ser una adecuada opción, por presentar problemas graves de salud. La vaporización con láser y la inyección intraprostática de etanol, han surgido como tratamientos alternativos, pero requieren apoyo anestésico para el control del dolor <sup>(91)</sup>. Estudios recientes, han validado la inyección intraprostática de neurotoxina botulínica, como un tratamiento alternativo valioso en este grupo de pacientes <sup>(19)</sup>. Sin embargo, aunque es prometedor, esta técnica está todavía en fase experimental.

La toxina botulínica puede ser inyectada dentro de la próstata usando el abordaje transuretral <sup>(27)</sup>, transrectal <sup>(19,28)</sup> o transperineal <sup>(15,22,24-26,29)</sup>, dependiendo de las preferencias individuales de cada urólogo. Preferimos la inyección transuretral utilizando el sistema de inyección de etanol ProstaJect™ (American Medical Systems), al permitir mejor control de la profundidad de la inyección, pudiendo acceder en la uretra prostática en el plano axial. Muchos de estos pacientes, no tenían uretrrocistoscopia previa al procedimiento, pudiendo descartar otras patologías (estenosis uretral, litiasis vesical, etc.). No se encontraron estudios previos que utilizaran este dispositivo para la aplicación de la toxina botulínica. La mayoría de los autores prefieren la vía transrectal o transperineal guiada por ultrasonido.

La edad media encontrada fue de  $74 \pm 8$  años, siendo comparable solo con 2 trabajos publicados <sup>(19,93)</sup>, siendo esta menor, en el resto de los estudios citados.

Se demostró una disminución significativa progresiva en el volumen prostático basal ( $85 \pm 29$  cc), al mes ( $72 \pm 23$  cc; p 0,005) y tercer mes ( $65 \pm 22$  cc; p 0,001), posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A. Estos resultados son comparables con varias publicaciones.

En el grupo de pacientes con retención aguda de orina refractaria, el éxito en el ensayo sin catéter uretral al mes fue del 58% (7 casos), mientras que el 42% sin éxito al mes (p 0,774), tampoco lo logro a los tres meses de seguimiento. Jasinski y col. <sup>(93)</sup>, evaluaron la efectividad de la NTBo-A, en 5 pacientes con RAOR, que no eran candidatos para cirugía. Luego de 6 meses de la inyección de NTBo-A, se realizó el ensayo sin catéter y se determinó el VP. No observaron mejoría en el VP, sin lograr éxito al retiro del catéter. Silva y col. <sup>(19)</sup>, en este grupo de pacientes demostraron éxito en 16 de 21 evaluados (72%) al mes de seguimiento.

En el grupo de pacientes sin catéter uretral permanente, el IPSS basal ( $21 \pm 6$  ptos), mejoró al mes (IPSS  $15 \pm 6$  ptos; p 0,005) y tercer mes (IPSS  $15 \pm 7$  ptos; p 0,003) de seguimiento, siendo demostrado por otros trabajos <sup>(22,24-26,28-30)</sup>. La mejoría en el índice de calidad de vida (QoL) fue también progresiva, sin embargo a diferencia de otros estudios fue solo significativa al tercer mes (p 0,005).

Aunque se observó aumento del Qmax basal durante el seguimiento, esta no fue significativa. Estos resultados contrastan con la mayoría de las publicaciones <sup>(15,22,25-29)</sup>.

No se demostró disminución significativa de los niveles séricos de PSA, durante el control. Tres estudios reportan disminución significativa del PSA <sup>(19,29,30)</sup> y otros, disminución pero no significativa <sup>(24,25)</sup>. Esto podría ser explicado debido a que el 67% de nuestra muestra, fueron pacientes con catéter uretral permanente, pudiendo causar irritación prostática e infección urinaria, producto del cateterismo prolongado <sup>(19)</sup>.

No se preformó en nuestra investigación urocultivo previo a la inyección intraprostática de NTBo-A, el cual tampoco fue descrito en los estudios previos, sin embargo observamos infección urinaria complicada con prostatitis aguda en cuatro pacientes (22,22%). Solo 2 publicaciones reportaron complicaciones menores (epididimitis aguda, retención urinaria y hematuria discreta) <sup>(25,28)</sup>.

## CONCLUSIONES

La inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A (NTBo-A), es un tratamiento alternativo, efectivo y seguro, para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, con obstrucción prostática benigna, al demostrar disminución estadísticamente significativa en el volumen prostático, mejoría del IPSS y QoL.

En el grupo de pacientes con CPB, que presentan cateterismo uretral prolongado, representa una opción terapéutica, al mejorar el éxito al retiro del catéter. Sin embargo, no demostramos significancia estadística.

Posterior a la inyección intraprostática de NTBo-A, no se demostró disminución en los niveles de PSA, y mejoría en el Qmax basal.

A pesar que en varios estudios no se observó complicaciones posteriores al procedimiento, se reporta cuatro pacientes (22,22%) con infección urinaria complicada (prostatitis aguda), ameritando hospitalización durante 72 horas un paciente, siendo necesario solicitar urocultivo previo al procedimiento.

## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios similares, con seguimiento por un período mayor de 3 meses, al observar disminución progresiva significativa en el volumen prostático al comparar el mes y tercer mes de seguimiento.
- Solicitar estudio urodinámico, para evaluar importantes indicadores de respuesta al tratamiento (presión vesical, capacidad vesical, VRP, Qmax).
- Realizar estudios utilizando 300 U de NTBo-A en próstatas con un volumen mayor de 80 cc, y evaluar si existe mejor respuesta terapéutica. La dosis ideal aun no ha sido establecida.
- Debe solicitarse urocultivo de rutina, previo a la inyección intraprostática de NTBo-A, además de modificar la antibioticoterapia profiláctica con quinolonas, por alta resistencia de la Escherichia coli.

## REFERENCIAS

1. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991;38(1 Suppl.):4–8.
2. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481–7.
3. Matani Y, Mottrie AM, Stockle M, Voges GE, Fichtner J, Hohenfellner R. Transurethral prostatectomy: a longterm follow-up study of 166 patients over 80 years of age. *Eur Urol* 1996;30:414–7.
4. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:424–9.
5. Grise P, Plante M, Palmer J, et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol* 2004;46:496–502.
6. Ventura, S., Pennefather, J. and Mitchelson, F: Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther*, 94: 93, 2002
7. Pennefather, J. N., Lau, W. A., Mitchelson, F. and Ventura, S.: The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland: a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol*, 20: 193, 2000
8. Ravindranath N, Wion D, Branchet P, Djakiew D. Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl* 2001;22:432–43.
9. Marinese D, Patel R, Walden PD. Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice. *Prostate* 2003;54:230–7.
10. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injection of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977–83.

11. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, et al. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature. *Eur Urol* 2008.
12. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andrioloe G, 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. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
13. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335.
14. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 1998;37:44-58.
15. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003;62:259–64.
16. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003;170:530–47.
17. Chancellor MB, Yoshimura N. Voiding function and dysfunction. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. ed. 8 Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co.; 2002. p. 829–1734.
18. Van Melick HH, van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of subjective changes, morbidity and mortality. *J Urol* 2003;169:1411–6.
19. Silva J, Silva C, Saraiva L, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and

- benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008;53:153–9.
20. Chuang Y-C, Yoshimura N, Wu M, et al. Intraprostatic capsaicin injection as a novel model for nonbacterial prostatitis and effects of botulinum toxin A. *Eur Urol* 2007;51:1119–27.
  21. Chuang YC, Huang HH, Kang HY, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol* 2006;175:1158–63.
  22. Chuang YC, Tu CH, Huang CC, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urology* 2006;6:12.
  23. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol* 2007;52:582–9.
  24. Park DS, Cho TW, Lee YK, Lee YT, Hong YK, Jang WK. 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 31;47(5):706-14.
  25. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor B. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostate. *Urology* 2005;66:775–9.
  26. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor B. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;98:1033–7.
  27. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection—an alternative treatment for benign prostatic obstruction in por surgical candidates. *Urology* 2005;65:670–4.
  28. Larson TR, Scottsdale AZ, Huidobro C, et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin in the treatment of symptomatic LUTS, including sequential MRIs for accurate changes in size of the prostate. *J Urol* 2005;173(suppl):376.

29. Guercini F, Giannantoni A, Bard RL, et al. Intraprostatic botulin toxin injection in patients with severe benign prostatic hyperplasia: a multicenter feasibility study. *J Urol* 2005;173(suppl):376–7.
30. Kuo HC. Therapeutic effects of botulinum toxin A on large benign prostatic hyperplasia with persistent lower urinary tract symptoms and suboptimal treatment outcome of combination medical therapy—clinical and histological investigation of effects. *J Urol* 2007;177(suppl):609–10.
31. Walsh PC: Treatment of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 335: 557–563, 1996.
32. Lepor H: The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. *Br J Urol* 81:29–33, 1998.
33. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 320:1120–1124, 1989.
34. Bartsch G, Frick J, Ruegg I, Bucher M, Holliger O, Oberholzer M, et al. Electron microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1979;122:481–486.
35. Lepor H. Role of long-acting selective alpha-1 blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17:651–659.
36. Ventura S, Pennefather J, Mitchelson F. Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther*. 2002;94:93–112.
37. Lange W, Unger J. Peptidergic innervation within the prostate gland and seminal vesicle. *Urol Res*. 1990;18:337–340.
38. Kester RR, Mooppan UM, Gousse AE, Alver JE, Gintautas J, Gulmi FA, et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate. *J Urol*. 2003;170:1032–1038.
39. Takeda M, Tang R, Shapiro E, Burnett AL, Lepor H. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology*. 1995;45:440–446.
40. Hedlund H, Andersson KE, Larsson B. Alpha-adrenoceptors and muscarinic receptors in the isolated human prostate. *J Urol*. 1985;134:1291–1298.

41. Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate*. 1997;33:1–8.
42. Addicks K, Bloch W, Feelisch M. Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission at the prejunctional level. *Microsc Res Tech*. 1994;29:161–168.
43. Smith, C. P. and Chancellor, M. B.: Emerging role of botulinum toxin in the treatment of voiding dysfunction. *J Urol*, 171:2128,2004.
44. Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, et al: Intravesical botulinum toxin A administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol* 172:1529–1532, 2004.
45. Smith CP, Franks MF, McNeil BK, et al: Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 169: 1896–1900, 2003.
46. Aoki, K. R.: A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon*, 39: 1815, 2001
47. Schiavo, G., Santucci, A., Dasgupta, B. R., Mehta, P. P., Jontes, J., Benfenati, F. et al: Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave Snap-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett*, 335: 99, 1993
48. Shaari, C. M., Sanders, I., Wu, B. L. and Biller, H. F.: Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 112: 566, 1995.
49. Rohrbach, S., Olthoff, A., Laskawim, R., Giefern, B. and Gotzm, W.: Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 110:1045, 2001
50. Mackenzie, I., Burnstock, G. and Dolly, J. O.: The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience*, 7: 997, 1982
51. Argoff C. E.: A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. *Clin J Pain*, 18: S177, 2002

52. Khera, M., Somogyi, G. T., Kiss, S., Boone, T. B. and Smith, C. P.: Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int*,45: 987, 2004
53. Cui, M., Khanijou, S., Rubino, J. and Aoki, K. R.: Subcutaneous administration of botulinum toxin type A reduces formalin-induced pain. *Pain*, 107: 125, 2004
54. Jabbari, B., Maher, N. and DiFazio, M. P.: Botulinum toxin a improved burning pain and alloying in two patients with spinal cord pathology. *Pain Med*, 4: 206, 2003
55. Scott, A. B. and Suzuki, D.: Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord*, 3:333, 1988
56. Wyndaele, J. J. and Van Dromme, S. A.: Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*, 40: 599, 2002
57. Kim, H. S., Hwang, J. H., Jeong, S. T., Lee, Y. T., Lee, P. K., Suh, Y. L. et al: Effect of muscle activity and botulinum toxin dilution volume on muscle paralysis. *Dev Med Child Neurol*, 45: 200, 2003
58. Santos, J. I., Swensen, P. and Glasgow, L. A.: Potentiation of clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics*, 68: 50,1981
59. Jankovic, J., Vuong, K. D. and Ahsan, J.: Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*, 60: 1186, 2003
60. Dykstra, D. D., Sidi, A. A., Scott, A. B., Pagel, J. M. and Goldish, G. D.: Effects of botulinum A toxin on detrusorsphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J. Urol*, 139: 919, 1988.
61. Schurch, B., Stohrer, M., Kramer, G., Schmid, D. M., Gaul, G. and Hauri, D.: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 164: 692, 2000.
62. Chuang YC, Giannantoni A, Chancellor MB. The potential and promise of using botulinum toxin in the prostate gland. *Br J Urol Int*. 2006;98(1):28-32.

63. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int* 2000;85:186–201.
64. Murray K, Massey A, Feneley RC. Acute urinary retention a urodynamic assessment. *Br J Urol* 1984;56:468–73.
65. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, Glickman S, Cox II C, Anderson R, et al. for the PLESS Study Group Urinary retention in patients with BPH treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. *Eur Urol* 2000;37:528–36.
66. Pickard R, Emberton M, Neal DE on behalf of the National Prostatectomy Audit Steering Group. The management of men with acute urinary retention. *Br J Urol* 1998;81:712–20.
67. Warren JW. Nosocomial urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2607–16 [Chapter 283].
68. Taube M, Gajraj H. Trial without catheter following acute retention of urine. *Br J Urol* 1989;63:180–2.
69. Breum L, Klarskov P, Munck LK, Nielsen TH, Nordestgaard AG. Significance of acute urinary retention due to intravesical obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16:21–4.
70. Craigen AA, Hickling JB, Saunders CR, Carpenter RG. Natural history of prostatic obstruction. A prospective survey. *J R Coll Gen Pract* 1969;18:226–32.
71. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, Brenoe J, Jensen SK, Jensen IL, et al. Symptoms and signs predictive of the voiding pattern after acute urinary retention in men. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:23–8.
72. McNeill A. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2004;45:325–32.
73. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol* 1999;162:376–82.

74. Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM. Distribution of post-void residual urine volume in randomly selected men. *J Urol* 1999;161:122–7.
75. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434–41.
76. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P the BPH-ALF Group. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991;337:1457–63.
77. MTOPS Research Group. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: results of the MTOPS trial. 2002 [Abstract 1042].
78. Isotalo T, Talja M, Hellstrom P, Perttila I, Valimaa T, Tormala P, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study to investigate the effects of finasteride combined with a biodegradable self-reinforced poly L-lactic acid spiral stent in patients with urinary retention caused by bladder outlet obstruction from benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;88:30–4.
79. Fitzpatrick JM, Kirby RS. Management of acute urinary retention. *BJU Int* 2006;97(Suppl 2):16–20.
80. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976;48:255–63.
81. Debruyne FMJ, Van der Poel HG. Clinical experience in Europe with uroselective  $\alpha_1$ -antagonists. *Eur Urol* 1999;36(Suppl 1):54–8.
82. Roehrborn CG. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective  $\alpha$ -blocker. *Urology* 2001;58(Suppl 6A):55–63.
83. Chan PSF, Wong WS, Chan LW, Cheng CW. Can terazosin (alpha-blocker) relieve acute urinary retention and obviate the need for indwelling urethral catheter? *Br J Urol* 1996;77(Suppl 1):7 [Abstract 26].
84. Bowden E, Hall S, Foley SJ, Rundle JSH. Tamsulosin in the treatment of urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001;88(Suppl 1):77 [Abstract P148].

85. Lucas M, Stephenson T, Vinod N. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl* 2002;1(1):106 [Abstract 415].
86. McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int* 1999;84:622–7.
87. McNeill SA. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? *Eur Urol* 2001;39(Suppl 6):7–12.
88. McNeill A, Naadimuthu A, Hargreave T the ALFAUR study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention—preliminary results of the alfaur study. *Eur Urol Suppl* 2003;2(1):75 [Abstract 291].
89. Shah T, Palit V, Biyani S, Elmasry Y, Puri R, Flannigan GM. Randomised, placebo controlled, double blind study of alfuzosin SR in patients undergoing trial without catheter following acute urinary retention. *Eur Urol* 2002;42:329–32.
90. Djavan B, Shariat S, Omar M, Roehrborn CG, Marberger M. Does prolonged catheter drainage improve the chance of recovering voluntary voiding after acute urinary retention (AUR)? *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):110.
91. Schneider T. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: prevention or retention?. *Eur Urol* 2008;696-701.

## **ANEXOS**

**Figura 1**

Fecha Inyecc.	Nº	Identificación	Edad	Antecedentes	Teléfono	VP	R A O R	IPSS/QoL	Qmax	PSA

**Figura 2**

Nº	Cistoscopia	Retiro Foley (mes)	Exitoso/Residuo	Nuevo Intento (3 mes)	Exitoso/Residuo	PSA mes/3er mes	VP mes/3er mes	Qmax mes/3er mes	IPSS/QoL mes/3er mes	Citas Sem/mes

**Figura 3**



**Figura 4**

