



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD VERACRUZANA
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD H.E. 14
CENTRO MÉDICO NACIONAL ADOLFO RUÍZ CORTINES**

**“APLICACION INTRAPROSTATICA DE TOXINA BOTULINICA TIPO A VS RTUP EN EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA OBSTRUCTIVA”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
UROLOGÍA**

PRESENTA:

DR. RAÚL RODRÍGUEZ BALMORI

ASESORES:

**DR. ABEL ANTONIO RICARDEZ ESPINOSA
DR. HECTOR R. VARGAS ZAMORA
DR. GUSTAVO MARTÍNEZ MIER**

Veracruz, Ver., Febrero del 2014.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION VERACRUZ NORTE
UNIDAD MÈDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, H.E. 14.
CENTRO MÈDICO NACIONAL “ ADOLFO RUIZ CORTINES “**

TEMA DE TESIS

**“APLICACION INTRAPROSTATICA DE TOXINA BOTULINICA TIPO A VS RTUP EN EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA OBSTRUCTIVA”**

**Dr. Raúl Rodríguez Balmori
Residente de 4to Año
Urología**

**Dr. Luis pereda Torales
Director de Educación e Investigación en salud**

**Dra. Rocío Quiroz Moreno
Jefe de División de Educación**

**Dr. Gustavo Martínez Mier
Jefe de División de Investigación en salud**

en Salud

Espinoza

**Dr. Abel Antonio Ricardez
Asesor Metodológico**

**Dr. Héctor Raúl Vargas Zamora
Profesor Titular del Curso**

Número de Registro del Comité Local de Investigación:

Agradecimientos

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a todos mis pacientes, por su confianza, porque son la razón de mi carrera y porque sin ellos éste trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Héctor R. Vargas Zamora por sus directrices y su constante apoyo en el desarrollo de mi especialidad.

Al Dr. Abel Antonio Ricardez Espinosa por todo su apoyo en la realización de éste estudio.

El más profundo agradecimiento a mi Padre (QEPD), y a mi Madre por la formación que me han proporcionado y su cariño en todos mis proyectos.

A mis hijos Anayán y Raúl por su paciencia y por lo que aprendo de ellos todos los días.

A todas las personas que de alguna manera hicieron posible la realización de ésta etapa de mi vida, mi más sincero agradecimiento.

RESUMEN:

TÍTULO: “Aplicación intraprostática de toxina botulínica tipo A vs. RTUP en el tratamiento de la hiperplasia prostática obstructiva”

OBJETIVO: Describir la presentación clínica, el tratamiento y el impacto en la calidad de la micción.

TIPO DE ESTUDIO: Se llevará a cabo un estudio prospectivo observacional, comparativo y descriptivo de los pacientes que se presentaron en el Servicio de Urología de la UMAE N ° 14, diagnosticados con hiperplasia prostática obstructiva.

MATERIAL Y MÉTODOS: se evaluará la presentación clínica, los antecedentes plasmados en el expediente clínico, y sobre todo el tratamiento consistente en 10 de ellos en una inyección de toxina botulínica tipo A intraprostática vs. RTUP, valorando los beneficios de ambos tratamientos. (1 de octubre 2013 – 31 enero 2014), en el Servicio de Urología, especialistas y médicos residentes, personal de enfermería capacitados en la atención de patología urológica, estudios de radiodiagnóstico (USG), Uroflujometría, IPSS (Índice Internacional de Síntomas Prostáticos). El grupo de atención está formado por médicos especialistas urólogos del Instituto Mexicano Del Seguro Social de la UMAE 189 . Hospital De Especialidades No. 14. Centro Médico Nacional. “Lic. Adolfo Ruiz Cortínes” y el tiempo de seguimiento fue desde el 1 de octubre 2013 hasta 31 de enero de 2014.

RESULTADOS: Los resultados han sido alentadores en este estudio pero consideramos que el tratamiento con botox para la hiperplasia prostática benigna debería analizarse más antes que pueda recomendarse su uso generalizado.

CONCLUSIONES: Los efectos de la neurotoxina botulínica tipo A fue aplicada intraprostáticamente y fueron evaluados 10 pacientes varones con HPB sintomática los cuales tuvieron buena respuesta al tratamiento. Dos meses posteriores a la aplicación de botox intraprostático, se observó mejoría notable de la calidad de la micción corroborada mediante cuestionario de IPSS, USG y Uroflujometría. Puede ser una opción más de manejo de la hiperplasia prostática sobretodo en aquellos pacientes con falla al tratamiento médico, que no desean alguna opción de manejo quirúrgico, o bien que tengan comorbilidades importantes.

PALABRAS CLAVE: Neurotoxina tipo A, Inyección intraprostática, RTUP.

SUMMARY

TITLE : " Application of intraprostatic botulinum toxin type A vs TURP in the treatment of obstructive prostatic hyperplasia"

OBJECTIVE : To describe the clinical presentation , treatment and impact on quality of urination.

TYPE OF STUDY : Prospective observational, comparative , descriptive study of patients who presented to the urology department of UMAE No. 14 , diagnosed with obstructive prostatic hyperplasia was performed.

MATERIAL AND METHODS: We evaluated the clinical presentation, history embodied in the clinical record , and especially the treatment consisting of 10 of them in an injection of botulinum toxin type A vs intraprostatic. TURP , valuing the benefits of both treatments. (October 1, 2013 - January 31, 2014) , in the Department of Urology , specialists and medical residents, staff trained in the care of urologic pathology, radiology studies (USG) , Uroflowmetry , IPSS (International Prostate Symptom Index) nursing . The care team consists of medical specialists urologists Mexican Institute of Social Security of UMAE 189. Specialty Hospital No. 14. National Medical Center. " Adolfo Ruiz Cortínes " and the follow-up period was from 1 October 2013 to 31 January 2014 .

RESULTS : The results have been encouraging in this study but consider botox treatment for benign prostatic hyperplasia should be analyzed further before it can be recommended for widespread use.

CONCLUSIONS : The effects of botulinum neurotoxin type A was applied intraprostátic and 10 patients were evaluated men with symptomatic BPH who had a good response to treatment. Two months subsequent to the application of botox intraprostatic significant improvement in the quality of urination was observed corroborated by IPSS questionnaire , USG and Uroflowmetry . It may be an option for management of prostatic hyperplasia especially in patients that fail medical treatment , who do not want any chance of surgical management , or with significant comorbidities.

KEYWORDS : Neurotoxin Type A intraprostatic injection , TURP.

INDICE

Resumen.....	1
Summary	2
Introducción.....	3
1.- Antecedentes.....	5
1.1.- Concepto.....	5
1.2.- Descripción anatómica de la próstata.....	6
1.3.-Patología.....	9
1.4.-Patogénesis.....	10
a.- Crecimiento prostático	11
b.- Cápsula prostática.....	12
c.- Regulación hormonal del crecimiento prostático.....	12
d.- Factores de crecimiento.....	12
e.- Músculo prostático y receptores suprarrenales.....	12
f.- Posibles mecanismos de obstrucción de la salida vesical.....	13
g.- Respuesta vesical a la obstrucción.....	14

1.5.- Manifestaciones clínicas.....	15
1.6.- Pruebas de laboratorio y valoración.....	16
1.7.- Diagnóstico.....	17
1.8.- Tratamiento.....	19
2.- Justificación.....	24
3.- Hipótesis.....	25
4.- Objetivos.....	26
5.- Material y Métodos.....	27
5.1.-Pacientes con expedientes. Criterios clínicos de inclusión al protocolo de aplicación de toxina botulínica para el tratamiento de HPB.....	28
5.2.- Escala Internacional de Síntomas prostáticos.....	29
5.3.-Técnica de aplicación de toxina botulínica tipo A intraprostática....	30
5.4.- Definición de variables.....	31
5.5.- Análisis de casos.....	32
Conclusiones.....	33
Cronograma de actividades.....	39

Referencias bibliográficas.....40

INTRODUCCIÓN.

La hiperplasia benigna de la próstata (HBP) es un proceso patológico benigno de proliferación celular que lleva al crecimiento del tamaño prostático y así al aumento de resistencia de salida al flujo miccional, lo que contribuye a los síntomas del tracto urinario (STU) de los hombres en edad avanzada. La definición incluye aspectos histopatológicos, micro, macroscópicos, urodinámicos y clínicos. Por tanto se puede definir de múltiples maneras sin que exista consenso internacional para ello. La hiperplasia prostática constituye la causa más frecuente de obstrucción vesical en los hombres de más de 50 años de edad. A medida que evoluciona la hiperplasia, la uretra prostática puede elongarse y se puede incrementar realmente su calibre. No obstante el proceso adenomatoso da lugar a compresión de la uretra prostática, disminuyendo el flujo del calibre de la orina y asociándose en ocasiones a una intrusión mecánica real del lóbulo mediano en el tracto de salida vesical. Habitualmente el tratamiento conservador de la hiperplasia prostática benigna con obstrucción vesical no suele dar lugar a buenos resultados. El masaje prostático y la dilatación uretral tienen poco valor a menos que se demuestre una congestión importante o la formación de estenosis respectivamente. Desde 1992 se está utilizando un cuestionario internacional correctamente validado y adaptado a todo el mundo (IPSS, International prostate symptom score), para la frecuencia y severidad de los síntomas y su afectación en la calidad de vida del paciente. La prevalencia de los síntomas moderados a severos va del 18% en la quinta década de la vida al 56% en la octava década.

Además el aumento de los síntomas con la edad, también se ha visto que la afectación de la calidad de vida se empeora con frecuencia y severidad de los síntomas como con la edad del paciente. Sin duda la historia natural tiene relación directa con la severidad de los síntomas y lleva a complicaciones como las infecciones urinarias, la litiasis vesical, la afectación de la capacidad contráctil de la vejiga, incontinencia urinaria, la insuficiencia renal, hematuria, la retención aguda de orina e incluso la muerte. El tratamiento quirúrgico convencional, resección transuretral de la próstata (RTUP) o adenomectomía abierta, es muy efectivo para tratar los síntomas y resolver la HBP. Sin embargo, las tasas de complicaciones del propio tratamiento son altas. Se han utilizado tutores intrauretrales que permitan la separación de los lóbulos prostáticos, diferentes técnicas de ablación del tejido prostático hipertrofiado con radiofrecuencia y ultrasonidos, con resultados clínicos limitados y a veces controvertidos. Al igual que el láser, cuya utilización data de antes de los años 90, los resultados fueron desalentadores al principio con altas tasas de complicaciones, no graves pero si molestas. Para el paciente, lo que hizo que se abandonara temporalmente como fuente de energía de ablación.

Ante estos resultados desde hace décadas se ha buscado una terapia médica alternativa lo suficientemente efectiva y al mismo tiempo segura para sanar al paciente. En la actualidad diversos estudios han demostrado la eficacia de la inyección intraprostática de la neurotoxina botulínica tipo A para aliviar los síntomas de la hipertrofia prostática benigna. Comúnmente se está utilizando el

botox, de formas complejas y compuestos de neurotoxina y de componentes no tóxicos. Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la HPB se están expandiendo rápidamente desde las dos últimas décadas. El tratamiento está dirigido a resolver los dos tipos de obstrucción del tracto urinario inferior como lo son la obstrucción mecánica del tracto urinario causada por compresión tisular y el crecimiento prostático y la obstrucción funcional causada por constricción del tracto urinario y el músculo liso prostático vía simpática mediante los alfa 1 adrenoreceptores.

Nosotros hemos diseñado un estudio para determinar las ventajas que puede ofrecer el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna mediante la inyección de neurotoxina botulínica tipo A en comparación con la cirugía convencional de la resección transuretral de la próstata.

I.- ANTECEDENTES

1.1 Concepto La hiperplasia prostática benigna (BPH, del inglés benign prostatic hiperplasia) es un crecimiento no maligno de estroma y glándulas epiteliales de la próstata que causa agrandamiento no maligno del estroma y glándulas epiteliales de la próstata con el consiguiente agrandamiento de la glándula prostática. Con un crecimiento lento a lo largo de decenios, en varios casos la glándula puede alcanzar al final hasta 10 veces el tamaño normal de la próstata en un adulto normal. La hiperplasia prostática benigna es un trastorno común relacionado con la edad. La mayoría de los hombres son asintomáticos, sin embargo alrededor de un tercio de los mayores de 65 años sí llegan a presentar síntomas y signos clínicos y cada año más de 400 000 hombres se someten a TURP.

Se desconoce la causa de la hiperplasia prostática benigna; sin embargo es evidente que el envejecimiento y los factores hormonales son importantes. El incremento en el tamaño de la próstata relacionado con la edad es evidente al momento de la autopsia y el desarrollo de los síntomas se relaciona con la edad. Los datos de estudios de autopsia muestran evidencia patológica de hiperplasia prostática benigna en menos del 10% de los varones entre 30 a 40 años, en 40% de los varones entre 40 a 50 años, en más de 70% de hombres de 70 a 80 años y casi 90% en los hombres mayores de 80 años. Los síntomas clínicos de la

obstrucción de la salida vesical se encuentran rara vez en individuos menores a 40 años, por el contrario se encuentran en varones mayores de 65 años y en tres cuartas partes de los hombres a los 80 años. Los niveles plasmáticos de andrógenos en particular de DTH, desempeñan una función importante en el desarrollo del trastorno. (1,2)

Hay algún debate acerca de la causa de la hipertrofia prostática. Un grupo cree que el tejido que obstruye representa hiperplasia de las glándulas periuretrales con compresión periférica del verdadero tejido prostático para formar la “capsula quirúrgica” de manera que la prostatectomía no es prostatectomía en manera alguna. El tejido glandular periuretral hiperplásico es removido; la próstata no lo es. Otros creen que los lóbulos prostáticos que yacen próximos al verumontanum (los 2 lóbulos y el subcervical) experimentan hiperplasia pero además son invadidos por las glándulas periuretrales, dando así el tejido fibromuscular su frecuentemente llamativo componente glandular. Si esto es verdad entonces se realiza prostatectomía. La última teoría favorecida. La hiperplasia prostática benigna ocasiona obstrucción progresiva del flujo de orina y en etapas tardías, produce presión retrógrada en los riñones (hidronefrosis) y contribuye al establecimiento de infección en el aparato urinario. (3)

1.2.- DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE LA PRÓSTATA.

La próstata, es una glándula impar situada en la pelvis; entre el cuello vesical (craneal proximal) y el diafragma urogenital (caudal distal), con forma de cono invertido, de 3 cm de eje vertical, 2 cm anteroposterior y 4 cm de transversal. Su peso es de aproximadamente 20gr, aumentando tanto su peso como su tamaño constantemente desde los 20 años. Históricamente la próstata había sido dividida en una serie de lóbulos a partir de 1950, esta teoría fue reemplazada por una teoría de “capas concéntricas” siendo la interpretación de McNeal la más aceptada actualmente. Su trabajo se basó en la observación de las diferencias morfológicas funcionales y patológicas de distintas zonas de la próstata, y estableció un modelo de zonas tridimensionales en la próstata. Funcionalmente, la próstata es una “glándula sexual accesoria” produciendo una secreción que compone aproximadamente el 20% del volumen eyaculado. Su secreción está compuesta principalmente de citrato, fosfolípidos, zinc y proteínas (antígeno prostático específico, fosfatasa ácida, inmunoglobulinas, lactato deshidrogenasa, etc.) que aportan distintas propiedades al semen eyaculado. La próstata es una glándula exócrina compleja formada por un componente estromal y otro parenquimatoso, epitelial túbulo-alveolar, secretor. Hay un predominio importante del componente estromal; la densidad estromal es de 0.45 frente al 0.21 del componente epitelial. El resto 0.34 corresponde a las luces glandulares. La porción parenquimatosa está compuesta por una porción secretora propiamente dicha y un aparato de

conducción de las secreciones. Actualmente se considera como un complejo ductoacinar ya que histológicamente su composición es casi idéntica a excepción de una porción ductal parauretral que está revestida de epitelio transicional (urotelio). La estructura ductoacinar se compone de unas células basales, de pequeño tamaño que se disponen sobre una membrana basal rica en colágeno y glucoaminoglicanos y unas células secretoras productoras de la secreción prostática. Se describen también células intermedias que podrían corresponder a células secretoras inmaduras y salteadas, unas células neuroendócrinas similares a las existentes en el árbol pulmonar. Las células secretoras segregan antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática, fibrinolisisina, etc. Las luces glandulares suelen contener secreciones con mucopolisacáridos y frecuentes cuerpos amiláceos, cuya frecuencia aumenta con la edad y que probablemente corresponden a conglomerados de epitelio descamado con secreción prostática, y que con el tiempo pueden llegar a calcificarse. El estroma está compuesto principalmente por fibroblastos, células fusiformes indiferenciadas, fibras de colágeno, y fibras musculares lisas. En su seno circulan los capilares y nervios, fibras simpáticas y parasimpáticas que inervan las fibras musculares y algunas estructuras glandulares. El modelo de McNeal toma como base la estructura de la uretra con su angulación de 35° en el verumontanum. La uretra queda dividida en una parte proximal y otra distal de aproximadamente igual longitud. Se distinguen tres zonas glandulares: las zonas de transición, periférica y central. La zona de transición se localiza alrededor de la uretra prostática proximal y creciendo en dos

pequeños lóbulos laterales a la uretra. Es la zona donde asienta la hiperplasia prostática en la mayoría de los casos y corresponde al 5-10% del volumen prostático normal, con grandes variaciones, según el componente de hiperplasia presente. La zona central tiene forma de cono invertido, asentando en el ángulo que forma cranealmente el cuello vesical, por delante la uretra y distalmente llegando hasta el verumontanum. Engloba los conductos eyaculadores que drenan a ambos lados del verumontanum próximos a los orificios de drenaje de las glándulas de esta zona. La zona periférica representa el 70% del volumen prostático normal. Rodea toda la zona distal de la uretra y a las zonas central y transicional proximalmente. Sus glándulas drenan en dos hileras que van desde el verumontanum hasta el ápex prostático. Es la zona donde se producen la mayoría de los carcinomas prostáticos y la más accesible al tracto por el recto. McNeal describió una zona anterior de predominio fibromuscular que se extiende desde las fibras musculares externas del cuello vesical hasta el ápex prostático y que constituyó la principal novedad de su modelo. Desde el punto de vista topográfico, siguiendo los textos de Rouviere y Moore, la próstata está encerrada en una celda, la celda prostática, situada caudalmente a la vejiga y rodeando la uretra, en la pelvis menor del varón. La celda está formada por varias hojas que provienen de las diferentes aponeurosis vecinas, confiriéndole una estructura laxa, adherida a la próstata que por tanto admite el clivaje quirúrgico. Podemos dividir las relaciones de la próstata en relaciones intrínsecas, dentro de la celda prostática y extrínsecas por fuera de la celda prostática. Dentro de la celda prostática se

encuentra la uretra, uretra prostática. Esta atraviesa la próstata cráneo-caudalmente en una dirección casi vertical formando un tubo en el espesor de la glándula, desde el cuello vesical hasta continuarse por la uretra membranosa. Su pared anterior es lisa pero su pared posterior muestra relieve por una longitud de eje mayor longitudinal, el verumontanum o colículo seminal. Tiene 15 mm de longitud y 3 mm de ancho. Está compuesto por tejido eréctil y mediante su turgencia asegura la imposibilidad de la micción. A ambos lados del verumontanum se observan los orificios de los conductos eyaculadores. Alrededor de la uretra se dispone el esfínter liso de la uretra, un anillo muscular que cranealmente se continúa con las fibras circulares del músculo vesical y caudalmente se introduce en la glándula prostática para acabar cranealmente a los conductos eyaculadores. El esfínter estriado uretral abraza la uretra membranosa y cranealmente el ápex prostático pero se convierte en una delgada lámina muscular anteroprostática por el desarrollo de la glándula. Es un esfínter voluntario que permite la oclusión vesical. El plexo venoso prostático está constituido por gruesas venas que circulan en el espesor de las paredes de la celda, predominantemente en los laterales de la misma. La circulación es una continuación del plexo venoso de Santorini y se continúa, a su vez, con la vena pudenda interna, la vascularización arterial de la próstata procede de la rama prostática de la arteria vesico-prostática (rama de la arteria iliaca interna) principalmente y algunas ramas genitales de la arteria hemorroidal media. Las arterias forman ramas de primer orden, intracapsulares y posteriormente ramas

glandulares perforantes. En cuanto a las relaciones extrínsecas, la cara anterior corresponde al denominado espacio preprostático. Este espacio: por delante con el tercio inferior de la sínfisis pubiana y el ángulo del pubis, por detrás con la lámina preprostática, cranealmente los ligamentos pubovesicales (uno medial y dos laterales) y entre ellos con el espacio prevesical o de Retzius. La cara posterior se relaciona con la aponeurosis.

Próstato peritoneal de Denonvilliers que separa la próstata del recto. Se extiende en dirección oblicua hacia adelante y abajo y se fija al ápex prostático y a la aponeurosis perineal media. Las caras laterales de la celda prostática se relacionan con el músculo elevador del ano, que forma un embudo por trayecto oblicuo cráneo-caudal, latero-medial y de atrás a delante. El vértice o ápex prostático está rodeado circularmente por el esfínter estriado que controla la apertura de la uretra a su salida por el mismo. La próstata queda por detrás de la sínfisis del pubis. Un estrecho contacto con su cara posterosuperior se encuentran los conductos deferentes y las vesículas seminales. Por atrás se halla separada del recto por las dos hojas de aponeurosis de Denonvilliers, que constituye los remanentes de la serosa del fondo de saco de Douglas que en un principio se extendían hasta el diafragma urogenital (4,5)

1.3.-PATOLOGIA

La próstata tiene una delgada cápsula fibrosa debajo de la cual están orientadas fibras musculares lisas circulares y tejido de colágeno que rodea a la uretra (esfínter voluntario). En lo profundo de esta capa yace el estroma prostático constituido por los tejidos conjuntivo y elástico y por fibras musculares lisas. En el están incluidas las glándulas epiteliales. Estas glándulas se abren a conductos excretorios de mayor tamaño (25 aproximadamente) los que a su vez desembocan en el piso de la uretra prostática principalmente entre el verumontanum y el cuello vesical inmediatamente por debajo del epitelio de transición de la uretra prostática que dan las glándulas periuretrales.(6.7)

La próstata normal esta formada de elementos estromales (musculo liso) y epiteliales (glandulares). Cada uno de estos elementos – sólo o en combinación – puede causar nódulos hiperplásicos y, en última instancia, los síntomas de hiperplasia prostática benigna. En términos patológicos la glándula hiperplásica agrandada, con una consistencia firme y correosa. Aunque a menudo están presentes pequeños nódulos en toda la glándula, la hiperplasia prostática benigna se presenta de manera más común en las zonas periuretral y de transición. Con el avance de la edad hay un aumento en el tamaño general de la zona de transición, al igual que un aumento en el número, -y más adelante del tamaño - de los nódulos. La uretra se comprime y tiene muna apariencia de ranura. Al nivel

histológico la hiperplasia prostática benigna es un verdadero proceso hiperplásico que los estudios documentan un aumento en el número de células prostáticas. Los nódulos de la próstata están formados tanto de glándulas hiperplásicas como de músculo estromal hiperplásico. La mayoría de los módulos periuretrales tienen una naturaleza estromal, sin embargo, los nódulos de la zona de transición son con más frecuencia de tejido glandular. Las glándulas son más grandes de lo normal, las cuales tienen músculo estromal entre las glándulas proliferativas. Quizá hasta 40% de la próstata hiperplásica es de músculo liso. La proliferación celular conduce a una aglomeración estrecha de glándulas dentro de un área determinada. Existe un aumento en la altura del revestimiento epitelial y a menudo el epitelio muestra proyecciones papilares, también existe cierta hipertrofia de las células epiteliales individuales. En los individuos con hiperplasia prostática benigna la vejiga muestra hipertrofia del músculo liso detrusor y trabeculación asociada con aumento en los depósitos de colágeno.

1.4.-PATOGENESIS

Aunque la causa en si de la hiperplasia prostática benigna es indefinida, se conoce que en su patogénesis participan diversos factores, estos incluyen crecimiento prostático relacionado con la edad, cápsula prostática, hormonas androgénicas y sus receptores, músculo liso prostático y receptores suprarrenales, interacciones y factores de crecimiento de estroma y epitelio y respuestas del detrusor.

a) Crecimiento prostático relacionado con la edad. El tamaño de la próstata no siempre se correlaciona con el grado de obstrucción. La cantidad de tejido de las zonas periuretral de transición quizá se relacione más con el grado de obstrucción que con el tamaño total de la próstata. No obstante la idea de que los síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna se deben sólo a un aumento relacionado con la masa en la resistencia uretral quizá sea demasiado simplista. En lugar de ello es posible que alguno de sus síntomas se deban a disfunción del detrusor inducida por la obstrucción y por alteraciones neurales en vejiga y próstata. Esto se ha demostrado en varones con síntomas de las vías urinarias inferiores que se someten a pruebas urodinámicas, las cuales miden la presión de perfusión de la uretra.

b) cápsula prostática. Se ha pensado que la presencia de una cápsula alrededor de la próstata representa un papel en el desarrollo de síntomas

obstructivos. Además del ser humano, el perro es el único animal del que se sabe que desarrolla hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, la próstata canina no posee cápsula y los perros no desarrollan síntomas obstructivos. En el hombre se puede suponer que la cápsula provoca que la “presión” creada por las zonas expandidas periuretral de transición se transmita a la uretra, lo cual conduce a un aumento en la resistencia uretral. La incisión quirúrgica de la cápsula prostática o la remoción de la porción obstructiva de la próstata, ya sea por resección transuretral por prostatectomía abierta, es eficaz para aliviar los síntomas.

C) Regulación hormonal del crecimiento prostático. El desarrollo de hiperplasia prostática benigna requiere de andrógenos testiculares, al igual que el envejecimiento. Existen varias líneas de evidencia a cerca de esta relación. Primero, los hombres que han sido castrados antes de la pubertad o que tienen trastornos que alteran la producción o acción de los andrógenos no desarrollan hiperplasia prostática benigna. Segundo, la próstata, a diferencia de otros órganos que dependen de los andrógenos, conserva su capacidad para responder a los andrógenos durante toda la vida. Estas hormonas se requieren para la proliferación y diferenciación celular normal en la próstata. También es posible que inhiban en forma activa el recambio y muerte celular. Por último, la privación de andrógenos a varios niveles del eje hipotalámico hipofisario testicular puede reducir el tamaño de la próstata y mejorar los síntomas obstructivos. Aunque es evidente que las hormonas androgénicas se requieren para el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna la testosterona no es el principal andrógeno de la

próstata. En lugar de ello, 80 a 90% de la testosterona se convierte en el metabolito más activo DHT a través de la enzima 5 α -reductasa.

Se han descrito dos subtipos de α -reductasa (tipo 1 y 2). Enzimas tanto del tipo 1 como del tipo 2 se encuentran en las vías urogenitales de los fetos y de adultos, incluyendo tanto células epiteliales basales y células estromales en la próstata. Dos fármacos que inhiben la 5 α -reductasa se emplean en el entorno clínico, el finasteride inhibe sólo la isoenzima tipo 2 y el dutasteride inhibe las isoenzimas de ambos tipos. En la próstata parece ser que la síntesis de DHT depende en gran medida de la enzima tipo 2 y que una vez sintetizada la DHT actúa en forma paracrina sobre las células epiteliales dependientes de andrógenos. Los núcleos de estas células contienen grandes números de receptores de andrógeno. Los niveles de DHT son los mismos en las glándulas hiperplásicas y normales. No obstante, los niveles prostáticos de DHT siguen siendo altos al envejecer, aunque disminuyan los niveles periféricos de testosterona. Estas disminuciones en los niveles plasmáticos de andrógenos se amplifican aún más a través de un aumento relacionado con la edad en el nivel de SHBG plasmático lo cual provoca descensos relativamente mayores en la testosterona libre que en los niveles de testosterona total.

La supresión de andrógenos conduce a reducción en el tamaño de la próstata y al alivio de los síntomas de obstrucción de la salida vesical. Los verdaderos antiandrógenos, que bloquean la acción de la testosterona y DHT en la próstata, deben distinguirse de los agentes que limitan la producción de andrógenos. En la

clínica se han empleado una variedad de abordajes de tratamiento con antiandrógenos, incluyendo agonistas de GnRH (nafarelina, buserelina). Inhibidores del receptor de andrógeno (acetato de ciproterona, flutamida), progestágenos e inhibidores de 5α -reductasa (finasteride, dutasteride), la supresión completa de la acción de los andrógenos puede conducir a efectos adversos intolerables, como disfunción eréctil, bochornos, y pérdida de la libido. Sin embargo los inhibidores de 5α -reductasa finasteride y dutasteride suprimen los niveles de DHT tanto plasmáticos como prostáticos en alrededor de 65 a 95%. Se ha mostrado que el tratamiento con estos agentes induce reducciones importantes en el tamaño de la próstata en general y en el tamaño de la zona periuretral. Los inhibidores de 5α -reductasa deben utilizarse al menos 6 a 12 meses para tener beneficios y deben continuarse en forma indefinida después.

En los varones los niveles de estrógenos en sangre aumentan con la edad de manera absoluta o relativa a los niveles de testosterona. De este modo es posible que los incrementos relacionados con la edad en los niveles de estrógenos aumenten a expresión del receptor de andrógeno en la próstata conduciendo a incrementos en crecimiento celular (o reducciones en muerte celular). Los niveles intraprostáticos de estrógeno están aumentados en los varones con hiperplasia prostática benigna. En consecuencia, es posible que los estrógenos estén relacionados con el inicio de la hiperplasia prostática benigna y pueden tener un importante papel de apoyo en su mantenimiento.

D) Factores de crecimiento. La evidencia sugiere que el crecimiento prostático depende del control directo de factores específicos de crecimiento y sólo con una modulación indirecta de los andrógenos. Según esta evidencia, los factores de crecimiento tanto provenientes de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF del inglés fibroblast growth factor) como de la “superfamilia” del factor transformador de crecimiento (TGF, transforming growth factor) actúan en conjunto para regular el crecimiento.

E). Musculo liso prostático y receptores suprarrenales. El músculo liso de la próstata representa una proporción significativa de la glándula. La elasticidad uretral y el grado de obstrucción de la salida vesical están sin duda, bajo la influencia del contenido relativo del músculo liso dentro de la próstata en pacientes con hiperplasia prostática benigna. No hay duda de que el tono de la musculatura lisa prostática, tanto en reposo como dinámica tiene una importante función en la fisiopatología de la hiperplasia prostática benigna. Las células de músculo liso de la próstata –en el cuello de la vejiga y en la cápsula prostática- están ricamente pobladas de receptores α -adrenérgicos. La estimulación de estos receptores da por resultado un aumento dinámico en la resistencia uretral prostática.

F) Posibles mecanismos de obstrucción de la salida vesical. Existen diversas formas en que la hiperplasia prostática benigna podría causar obstrucción del cuello de la vejiga. Es posible que el lóbulo mediano prominente actúe simplemente como válvula de bola, que ocurra restricción debida a una cápsula no distensible, que el agrandamiento de la próstata que rodea la uretra prostática

produzca obstrucción estática y que la incapacidad para relajar el músculo liso prostático provoque obstrucción dinámica. De hecho, los datos clínicos apoyan la función de cada uno de estos factores propuestos. Por ejemplo, con frecuencia una TURP alivia los síntomas obstructivos, al igual que la simple incisión quirúrgica de la cápsula prostática. Los medicamentos que encogen la próstata o que relajan el músculo liso también alivian la obstrucción de la salida vesical y aumentan las tasas de flujo urinario.

Se han investigado diversas terapias térmicas como procedimientos quirúrgicos menos invasivos que la UTRp para la hiperplasia prostática benigna. Incluyendo terapia transrectal por microondas, US enfocado de alta intensidad, terapias térmicas intersticiales con laser y ablatación con aguja (TUNA, del inglés transurethral needle ablation). Estos procedimientos emplean diferentes formas de energía como las microondas, US, láser y radiofrecuencia para producir la incisión térmica. Es poco claro si estos procedimientos funcionan por encogimiento o citorreducción anatómica de la próstata agrandada obstructiva o por alteración fisiológica de la función de vaciamiento. Por ejemplo en los estudios de patología se ha utilizado TUNA, la necrosis coagulativa cambia de manera gradual a tejido fibroso cicatricial retráctil. Esto puede causar una disminución en el volumen del área tratada incluso sin una disminución importante en el volumen prostático.

G) Respuesta vesical a la obstrucción. Muchos de los síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna se relacionan con cambios inducidos por la

obstrucción en el funcionamiento de la vejiga más que por la obstrucción del flujo en sí. En consecuencia, un tercio de los varones siguen teniendo problemas significativos de vaciamiento incluso después del alivio quirúrgico de la obstrucción. Los cambios inducidos por la obstrucción en el funcionamiento vesical son de dos tipos básicos. Primero existen cambios que conducen en hiperactividad (inestabilidad) del detrusor, los cuales se manifiestan en términos clínicos por frecuencia y urgencia. Estos dos síntomas causan gran parte de la incomodidad relacionada con la BPH y a veces están bastante fuera de proporción con el grado de obstrucción. De este modo, el tratamiento de la hiperactividad vesical puede tener mayor impacto que el tratamiento de la obstrucción. En segundo lugar existen cambios que conducen a reducción en la contractilidad del detrusor, mismos que se manifiestan clínicamente a través de síntomas de reducción en la fuerza del chorro, dificultades para iniciar la micción, intermitencia, aumento en la orina residual y en una minoría de los casos insuficiencia del detrusor. La respuesta de la vejiga a la obstrucción es adaptativa en gran medida. La respuesta inicial es el desarrollo de hipertrofia del detrusor. La hipótesis es que este aumento en masa muscular aunque es una respuesta adaptativa al aumento de la presión intravesical y su propósito es mantener el flujo urinario, se asocia con importantes cambios intracelulares y extracelulares en la musculatura lisa que predisponen a inestabilidad del detrusor.

Además de los cambios inducidos por la obstrucción en las células liso y la matriz extracelular de la vejiga, existe cada vez más evidencia de que la

obstrucción crónica en pacientes con hiperplasia prostática benigna no tratada puede alterar también las respuestas neurales predisponiendo en ocasiones a insuficiencia del detrusor.(8).

1.4.- MANIFESTACIONES CLINICAS

Aunque en estos pacientes al conjunto de síntomas se le ha conocido mucho tiempo como síndrome prostático o prostatismo, La tendencia actual es definirlo como síntomas del tracto urinario inferior (STUI). En la evaluación inicial de la HBP siempre debemos de realizar una historia clínica detallada para cuantificar la intensidad de los síntomas producidos por la HBP. Existen múltiples escalas aprobadas internacionalmente, siendo la más utilizada la escala internacional de síntomas prostáticos (IPSS). Esta escala divide los síntomas, según la puntuación obtenida en leves moderados y severos. La exploración física es fundamental en la evaluación de la HPB, debiendo realizarse siempre el tacto rectal, que nos dará una idea aproximada del tamaño, consistencia y morfología prostática, siendo esencial para el diagnóstico diferencial con el carcinoma de próstata.

Signos y síntomas la obstrucción del flujo de salida urinario y la disfunción de la vejiga son responsables de los principales signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna. El agrandamiento de la próstata puede causar retención

urinaria aguda o crónica. Con la retención urinaria aguda se presenta una dilatación dolorosa de la vejiga con incapacidad para vaciar. A menudo, la retención urinaria aguda se precipita por inflamación de la próstata causada por infarto de un nódulo o por ciertos medicamentos. Con la retención urinaria crónica existen síntomas de vaciamiento, tanto obstructivos como irritativos. En ocasiones, un paciente presenta retención urinaria notable, pero pocos o ningún síntoma. Existen dos tipos de síntomas: irritativos que se relacionan con el llenado de la vejiga y obstructivos que se relacionan con el vaciado de la vejiga. Los síntomas irritativos ocurren como consecuencia de hipertrofia y disfunción vesicales e incluyen frecuencia urinaria, nocturia y urgencia. El paciente se queja por lo común de dificultad para comenzar a orinar y de disminución en el flujo de orina. Estas observaciones pueden estar más relacionadas con la respuesta vesical a la obstrucción que con los efectos directos de la obstrucción en sí. Los síntomas obstructivos son producto de la distorsión y establecimiento del cuello de la vejiga y de la uretra prostática, lo cual conduce a vaciado incompleto de la vejiga. Los síntomas obstructivos incluyen dificultad para empezara a orinar, disminución en la fuerza y calibre del chorro de orina, intermitencia del chorro urinario, dificultades para iniciar la micción y goteo postmiccional. Para evaluar de manera objetiva la gravedad y complejidad de los síntomas en la hiperplasia prostática benigna, la American Urologic Association, ha desarrollado el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos. El cuestionario autoaplicable evalúa los síntomas, como el vaciamiento de la

vejiga, frecuencia, intermitencia, urgencia y nocturia, al igual que la calidad de vida. El índice de síntomas ha sido validado y los datos indican que tiene buena confiabilidad test – retest y que discrimina bien entre pacientes afectados y controles. En pruebas clínicas ha habido buenas correlaciones entre los síntomas urinarios y la puntuación total, y se ha probado la utilidad del instrumento para describir cambios en síntomas a través del tiempo y después del tratamiento. Las complicaciones de la dilatación vesical crónica incluyen hipertrofia de la pared muscular de la vejiga y desarrollo de divertículos, infecciones de vías urinarias por la orina estancada en la vejiga, hematuria, en particular con infarto de un nódulo prostático, e insuficiencia renal crónica y azoemia por hidrouréter e hidronefrosis bilateral. El síntoma más perturbador es la incapacidad para orinar a voluntad. Esto puede tratarse enseñando al paciente la técnica de autocateterismo intermitente para drenar la vejiga cada 4 horas. El examen rectal digital quizá revele agrandamiento, ya sea focal o difuso, de la próstata. Sin embargo, el tamaño de la próstata que se estima a través del examen rectal digital no se correlaciona bien con los síntomas o signos de la hiperplasia prostática benigna o con la necesidad del tratamiento. La exploración del abdomen inferior puede revelar distensión vesical consistente con retención urinaria que en ocasiones ocurre de manera silenciosa en ausencia de síntomas graves.

1-6.- PRUEBAS DE LABORATORIO Y VALORACION.

Las pruebas de laboratorio realizadas para la valoración de los pacientes con hiperplasia prostática benigna incluyen nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica para excluir insuficiencia renal, así como análisis de orina y urocultivo para excluir infección de vías urinarias. Las elevaciones del nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica en la BPH sólo ocurren en raras ocasiones. La pielografía intravenosa o el ultrasonido por lo general no se realizan en pacientes con datos normales en estas sencillas pruebas de laboratorio. En lugar de ello tales evaluaciones se reservan en general para pacientes con hematuria o sospecha de hidronefrosis. Cuando se realiza IVP o US en varones con hiperplasia prostática benigna, por lo general muestran elevación de la base vesical por la próstata agrandada, trabeculación, engrosamiento y divertículos de la pared vesical, elevación de los uréteres y deficiente vaciado de la vejiga. En raras ocasiones la IVP o el US, en un paciente que no ha recibido tratamiento, muestra hidronefrosis, que lo pone en riesgo de insuficiencia renal aguda. La técnica para evaluar la importancia de la hiperplasia prostática benigna, es la valoración urodinámica con uroflujometría o cistometría. En la uroflujometría se registra

la tasa máxima de flujo urinario. Si el pico de la tasa de flujo es menor a 10 ml/s, se considera que el paciente tiene una obstrucción significativa de la salida vesical. No obstante, el paciente debe vaciar por lo menos 150 ml para que la medición se considere confiable. Los estudios de presión de flujo son registros simultáneos de la presión urinaria de la vejiga y de las tasas de flujo urinario que proporcionan información sobre la resistencia uretral. Estos estudios de presión de flujo pueden ayudar a descubrir cuáles pacientes tienen menos posibilidad de beneficiarse de la cirugía prostática al proporcionar información sobre el funcionamiento del detrusor. La cistoretroscopía por lo general se reserva para pacientes con hematuria que no han podido explicarse a pesar de IVP o en el US, en el periodo preoperatorio, para pacientes que requieren TURP. Las puntuaciones validadas para los síntomas, la estimación del volumen prostático y la determinación del antígeno prostático específico en sangre pueden ayudar a pronosticar el progreso de la hiperplasia prostática benigna. Las nuevas técnicas de ultrasonido también son prometedoras. (9,10).

1.7.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las afecciones del conducto urogenital se efectúa elaborando los datos proporcionados por la historia general y especial y la

exploración clínica, así como los análisis de laboratorio, estudio radiográfico y otros estudios de imagenología (Ultrasonido, TC, etc), diversas exploraciones instrumentales, funcionales y endoscópicas facilitan el estudio de las vías urinarias y pertenecen al dominio del especialista.

En la exploración clínica los dolores pueden ser locales o irradiados. Los cólicos son los típicos dolores uretrales, debidos al espasmo local del uréter causado por el enclavamiento en la luz del mismo de pequeños corpúsculos que originan una estasis urinaria secundaria (cálculos, coágulos, etc). El dolor originado en la vejiga urinaria se debe a una excesiva repleción de la misma y aparece en forma de micciones dolorosas (tenesmo) en infecciones y tumores de crecimiento infiltrante, puede presentarse incluso con un relleno prácticamente mínimo de la vejiga. El dolor vesical se irradia durante y después de la micción hacia la uretra.

Una hematuria es siempre patológica y exige una investigación de su etiología. Pueden originarla tumores, cálculos, traumatismos, así como malformaciones congénitas. Las alteraciones de la micción pueden tener un origen mecánico (cálculos vesicales, estenosis uretrales, adenoma o carcinoma de próstata) o funcional (infiltraciones, causas neurológica). Entre ellas tenemos la polaquiuria (necesidad frecuente de orinar), nicturia (micciones nocturnas). Micción imperiosa, disuria (dolores al orinar), tenesmo (calambre vesical) y formación de orina residual. Por contrario, la poliuria y la oliguria indican sólo una formación aumentada o disminuida de

la orina respectivamente. La incontinencia urinaria es consecuencia de una alteración del mecanismo combinado de expulsión y oclusión de la vejiga en la micción: goteo urinario en la insuficiencia esfinteriana, iscuria paradójica en las vejigas repletas en exceso, relativa incontinencia urinaria o incontinencia de estrés, en las insuficiencias del suelo de la pelvis, y descensos, necesidad imperiosa de orinar en las vejigas irritables y en las inflamaciones (diagnóstico diferencial: goteo urinario en las fístulas urinarias o en un abocamiento ectópico de los uréteres).

La fiebre indica siempre afectación de órganos parenquimatosos. Riñones, próstata, testículos. Los trastornos de la vida sexual masculina son raramente abordados de modo directo por los pacientes y se atribuyen a molestias prostáticas, eyaculación precoz y disminución o falta de la libido. Mas claro es el síntoma de la impotentia generandi.

La exploración física del paciente urológico comprende un balance de su estado general, la exploración del abdomen, sobre todo teniendo en cuenta la palpación renal bimanual, la palpación de la región vesical y el tacto rectal, la exploración de la próstata y la inspección de los órganos genitales externos proporcionan ininteresante información complementaria la exploración neurológica y la medida de la presión arterial.

Con la exploración rectal se obtendrán datos acerca del estado del esfínter anal del tercio distal del recto y sobre todo de la próstata y de las vesículas seminales, tamaño, forma consistencia, movilidad y desplazamiento de la mucosa son los criterios más importantes que han de tenerse en cuenta. La palpación de un lóbulo duro o zona dura será sospechosa de carcinoma, una próstata dura es casi siempre un carcinoma (la seguridad diagnóstica se obtendrá por biopsia). La excreción obtenida por masaje digital de la próstata se investigará microscópica y bacteriológicamente. Las vesículas seminales serán palpables cuando hayan sufrido un aumento patológico de tamaño (11,12).

1.8.- TRATAMIENTO.

El tratamiento actual de la HPB se divide en espera vigilante, tratamiento farmacológico y tratado quirúrgico. La espera vigilante se puede llevar a cabo en pacientes con síntomas leves/moderados, con poca afectación de la calidad de vida. Este “tratamiento” debe consensuarse en el paciente e individualizarse la relación riesgo/beneficio. Están recomendadas las modificaciones del estilo de vida y el seguimiento periódico. El tratamiento farmacológico se inicia cuando el paciente comienza a tener repercusión en su calidad de vida. Los fármacos más utilizados son los alfa-bloqueadores,

que relajan la musculatura lisa de la vejiga y la uretra, inducen un bloqueo de los receptores α -1-AR, responsables del tono del músculo liso prostático, aumentando el flujo urinario al reducir la resistencia del cuello vesical y uretra prostática. Actúan exclusivamente sobre el estroma prostático. La mejoría en la sintomatología y flujometría, se establece de forma precoz y progresiva, alcanzando el efecto máximo a los tres meses del inicio del tratamiento y manteniéndose a largo plazo, el efecto cesa si se suspende el tratamiento. Los más utilizados son la terazosina, la doxazosina, la alfuzosina, la tamsulozina y la silodosina que presentan como efectos secundarios más frecuentes la hipotensión ortostática, la congestión nasal y en menor medida la disminución de la libido y la eyaculación retrógrada. Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasteride y dutasteride) actúan inhibiendo la transformación de la testosterona en dehidrotestosterona (DHT), la forma activa citoplasmática, por la 5-alfa-reductasa. Por tanto, bloquean la acción androgénica a nivel de la glándula prostática, disminuyendo el tamaño prostático de manera progresiva y actuando a este nivel sobre los síntomas. De las dos isoformas de DHT isozima I y II, el finasteride inhibe el tipo II mientras que el dutasteride inhibe las dos isoformas (hecho de significado clínico incierto). Tras un año de tratamiento con finasteride los niveles de PSA disminuyen en un 50%, a tener en cuenta para screening del cáncer de próstata. Su principal efecto secundario es la disfunción eréctil 5-9% y disminución de la libido. Se ha demostrado que la

terapia combinada de alfa-bloqueante e inhibidor de la 5-alfa-reductasa es más efectiva y duradera para el control de la sintomatología de los pacientes con HBP que la monoterapia. Otros tratamientos como la fitoterapia (extractos de plantas) no han demostrado aún su utilización en el tratamiento de estos pacientes. Recientemente se ha postulado el tratamiento con anticolinérgicos que se emplean habitualmente en el síndrome de vejiga hiperactiva. Tanto la solifenacina como la tolterodina son antiespasmódicos, y anticolinérgicos con gran utilidad por los receptores muscarínicos; pretenden controlar la disuria, polaquiuria y urgencia miccional que se produce en la HBP.

El tratamiento quirúrgico puede estar indicado inicialmente si el paciente así lo desea, aunque existen unas situaciones de indicación absoluta de cirugía:

- Retención urinaria refractaria
- Hematuria severa recurrente
- Litiasis urinaria recurrente
- Litiasis vesical
- Insuficiencia renal secundaria a obstrucción por HBP
- Mala respuesta al tratamiento farmacológico

- Incontinencia por rebosamiento
- Ureterohidronefrosis
- Primera elección de un paciente informado

Existen distintas técnicas quirúrgica convencionales realizándose la incisión prostática transuretral (o trigocervicoprostatotomía), en próstatas menores de 30 ml, la resección transuretral en próstatas (RTUp) entre 30 y 70 ml, y la cirugía abierta (adenomectomía prostática) por encima de 70 ml. Podemos considerar la RTUp como el estándar de oro de la cirugía convencional, siendo la única técnica quirúrgica con seguimientos a largo plazo 8 – 22 años; se han reportado resultados tras 10 años con IPSS medio de 4,9 y un índice de calidad de vida de 1.2. Mientras un meta-análisis de 29 estudios aleatorizados mostro mejoría de los STUI del 70,6 (95% CI; 66,4-75%) y mejorías de flujo miccional máximo (Qmax) del 125% con unA media de +9,7 ml/seg (95% CI:8.6-11,2 ml/seg).

Sin embargo la cirugía convencional presenta un índice de retratamientos de 5,8%, 12,3% y 14,7% al primer, quinto y octavo año de seguimiento, respectivamente, datos de una estudio de más de 20,000 pacientes en Austria. Además presenta un alto índice de complicaciones: en la meta-análisis mencionando la probabilidad de transfusión fue del 8.4% (95% CI; 3.9- 13.4).

Una revisión sistemática informa de una tasa de incontinencia urinaria de 2,2%, una incidencia del 8.7% de estenosis de uretra o esclerosis de cuello, siendo el momento actual el síndrome post-RTU y la mortalidad anecdóticas 1.1% y 0.1% respectivamente. Aunque de la función eréctil está muy discutida en el meta-análisis se valora en un 6.5% (95% CI:0.2 – 12.7) la incidencia de disfunción eréctil tras RTUp, y del 65,4% (95% CI: 53,4 – 77,5) la de eyaculación retrógrada. Es importante tener en cuenta que no se llega a extirpar la zona periférica o cápsula con ninguna técnica quirúrgica por lo cual el riesgo de carcinoma de próstata permanece tras cirugía-

La alta incidencia de complicaciones asociada a las técnicas quirúrgicas convencionales ha hecho proliferar otras técnicas alternativas, como la colocación de prótesis o stent intraprostáticos, transitorios o permanentes, la termoterapia transuretral mediante microondas (TUMT), la ablatación transuretral con aguja por emisión e radiofrecuencia (TUNA) o la inyección de sustancias intraprostáticas (etanol o toxina botulínica) todos ellos

presentan ventajas sobre la RTUp en algún aspecto con nivel de evidencia suficientemente alto, bien sea en los efectos secundarios, en el procedimiento o en la recuperación del paciente. Sin embargo, preocupan los altos índices de retratamiento y las menores tasas de mejoría en síntomas y calidad de vida que por tanto condicionan su grado de recomendación. En las alternativas menos invasivas a la cirugía convencional de la HBP destaca el tratamiento con laser mediante la enucleación como corte o por la vaporización del tejido prostático, por los buenos resultados clínicos comunicados junto a su menor morbilidad.

En la búsqueda de tratamientos alternativos en la atención del paciente con hiperplasia prostática obstructiva diversos estudios han demostrado la eficacia de la inyección intraprostática de la neurotoxina botulínica tipo A contra los síntomas de HPB, el más conveniente el botox, de formas complejas y compuestos de neurotoxina y de componentes no tóxicos. (13,14).

En 1920 el Dr. Herman Sommer logra aislar la neurotoxina. En 1946 los doctores Edward J.S. y Erik AJ: desarrollaron y purificaron la toxina en la forma cristalina. Posteriormente, el Dr. Vernon Brooks sugirió su uso para el tratamiento de la hiperfunción muscular. Hacia finales de la década de 1960

e inicio de la 1970, el DR Alan BS. Comenzó una investigación en el tratamiento del estrabismo. Actualmente la toxina botulínica se esta utilizando en la terapéutica humana hace más de 10 años para un numero creciente de indicaciones. Existen investigaciones clínicas continuas que hacen que cada día, nuevas indicaciones se sumen a aquellas ya consagradas por el uso.

En cuanto a su preparación se recomienda que la dilución se realice con solución salina sin conservantes (suero fisiológico a 0.9%). El uso de agua destilada o de solución salina en concentraciones más altas hace que la inyección sea muy dolorosa. Durante la dilución se debe evitar la formación de burbujas o la agitación del contenido del frasco. El mismo cuidado debe tomarse durante la recuperación del medicamento hacia la jeringa de inyección. Debido al gran tamaño de la molécula de toxina, la formación de burbujas o la agitación del líquido podrían eventualmente romperla y desactivarla cuando el segmento pesado se separa del liviano. La saturación del área inyectada con la toxina será responsable de los resultados clínicos de bloqueo. De este modo la dilución debe ser tal que propicie el control de la dosis durante la inyección, pero que no tenga volumen exagerado para favorecer la dispersión del medicamento. Se puede diluir la toxina para cualquier volumen, siempre que durante la aplicación se respete la relación de la dosis a ser inyectada. La dilución así queda sujeta a la conveniencia

del médico, mientras que las dosis estarán sujetas a la necesidad del paciente. (15,16)

En aquellos pacientes con, vejiga neurogénica, hiperactividad y disinergia del musculo detrusor, esfínter externo. La disinergia del músculo detrusor se caracteriza por la inapropiada contracción del esfínter durante la contracción del detrusor llevando a dificultades en el vaciamiento de la vejiga y el consiguiente aumento de la presión intravesical, con riesgo de daño del árbol urinario superior en este caso las inyecciones de toxina botulínica se realizan por vía endoscópica sobre el esfínter externo a hora 3, 6, 9, y 12. Las dosis utilizadas son de 100 a 200 U que se diluyen en 4 ml de solución. Los resultados son prometedores (17,18,19;

Con respecto a prostatitis e hipertrofia prostática obstructiva se están llevando a cabo infinidad de estudios. En estos casos el tratamiento con toxina botulínica estaría asociado a los beneficios de la disminución del dolor por reducción de la hipertonía y/o de la hiperreflexia de la actividad esfinteriana o directamente afectando los reflejos del dolor.

El procedimiento se realiza vía transuretral, transperineal o bajo guía ecográfica transrectal, utilizando 200 U en 4 sitios de inyección, Los pacientes tratados han presentado significativa mejoría con relación a los

parámetros urodinámicos, disminuyendo la incidencia de incontinencia urinaria .

En otros estudios se han obtenido resultados promisorios con la inyección intralobular de 100 U de toxina botulínica en pacientes portadores de hipertrofia benigna de la próstata. En estudios doble ciego se demostró después del tratamiento, una reducción del 54% de reducción del antígeno prostático, el 54 de reducción en el volumen de la próstata, además de la mejoría del flujo urinario y disminución del residuo post miccional en el 60% de los pacientes. (19, 20).

2.-JUSTIFICACIÓN:

La búsqueda de alternativas a la cirugía convencional de la próstata es continua. El tratamiento quirúrgico convencional para la hipertrofia prostática obstructiva, llámese resección transuretral de próstata (RTUp) o adenomectomía abierta, es muy efectivo para tratar los síntomas y resolver este padecimiento. Sin embargo, las tasas de complicaciones del propio tratamiento son altas; sangrado, incontinencia urinaria disfunción eréctil, estenosis de la uretra. Por tanto desde hace décadas se han buscado alternativas lo suficientemente efectivas y al mismo tiempo más seguras para el paciente. Tal parece que la inyección de la toxina botulínica es una alternativa que traerá mejores beneficios en el tratamiento del paciente con

HBP, ante las investigaciones que avalan los beneficios de este tratamiento se hace necesario valorar su utilidad en los pacientes que acuden a este departamento de especialidad urológica del Hospital de alta especialidad No. 14, de la Ciudad de Veracruz.

3.-HIPOTESIS.-

La hiperplasia benigna de la próstata (HBP) es un proceso benigno de proliferación celular que lleva al crecimiento del tamaño prostático y así al aumento de resistencia de salida al flujo miccional, lo que contribuye a los síntomas del tracto urinario de los hombres de edad avanzada. Podemos considerar que la RTUP es el estándar de oro de la cirugía convencional. Este tratamiento está dirigido a resolver dos tipos de obstrucción del tracto urinario inferior; la obstrucción mecánica del tracto urinario causada por compresión tisular y crecimiento prostático y a la obstrucción urinaria funcional causada por contricción del tracto urinario y el músculo liso prostático vía terapéutica simpática. Utilizando la inyección de toxina botulínica en diversos estudios como terapia para hiperplasia prostática benigna los resultados han sido prometedores.

Creemos que si aplicamos esta técnica en nuestros pacientes, mejoraremos en gran parte los resultados en comparación con la RTUP.

4.-OBJETIVOS:

GENERAL: Valorar la eficacia de la inyección intraprostática en pacientes con HPB que acudan al servicio de urología del Hospital de especialidades No 14 del IMSS.

ESPECÍFICOS:

Comparar la aplicación de la inyección de toxina botulínica en pacientes con HPB con pacientes a quienes se les haya realizado RTUP en el Hospital de Especialidades No. 14 Del Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE 189. Veracruz, Ver.

Conocer los resultados finales en ambos casos con relación a las complicaciones.

Mostrar a la comunidad médica la experiencia del grupo de Urología en el manejo de HPB con la inyección intraprostática con toxina botulínica.

5.-MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño: Observacional, descriptivo, comparativo y longitudinal valorando los resultados en pacientes con HPB con dos alternativas terapéuticas Inyección intraprostática de neurotoxina botulínica tipo A y RTUP. Serie de casos.

Ámbito del estudio. Servicio de Urología de la UMAE 189, de la ciudad de Veracruz, Veracruz, México, Institución Pública de Salud que trabaja en el ámbito de la seguridad social.

Pacientes: Se seleccionaron 20 pacientes con sintomatología urinaria en los tres niveles, según la escala de síntomas IPSS, de los cuales 10 pacientes se les aplicó toxina botulínica tipo A intraprostática y 10 más se sometieron a resección transuretral de próstata (RTUP).

Los pacientes serán diagnosticados de acuerdo a los criterios intrahospitalarios de Urología de alta especialidad. Se registrarán los datos de edad, comorbilidades, signos y síntomas, presentación clínica, ultrasonido vesicoprostático, laboratoriales, Uroflujometría, el tratamiento y el pronóstico.

5.1 Pacientes con expediente Criterios de inclusión al protocolo de aplicación de toxina botulínica intraprostática para el tratamiento de la hiperplasia prostática obstructiva.

1. Se seleccionaron los pacientes que acuden a consulta del Servicio de urología de esta UMAE 189, IMSS de Veracruz con diagnóstico de hiperplasia prostática obstructiva.
2. Se escogieron aquellos pacientes con falla al manejo médico a base de finasterida, tamsulosina o bien con terapia combinada-
3. Se eligieron aquellos pacientes quienes no deseaban ser sometidos a RTUP o bien a prostatéctomía abierta.
4. Aquellos pacientes con comorbilidades (cardiopatía isquémica principalmente)
5. Se evaluaron mediante uroflujometría para determinar el flujo miccional máximo (Q_{max} , flujo urinario en ml/seg)
6. Se midió mediante ultrasonido transabdominal el volumen prostático, capacidad vesical y orina residual postmiccional.
7. Se aplicó a todos los pacientes el cuestionario del INDICE INTERNACIONAL DE SINTOMAS PROSTATICOS (IPSS), para evaluar tanto síntomas del tracto urinario inferior de tipo irritativo como obstructivo así como el índice de

satisfacción en la forma de orinar y el impacto que esta tiene en su vida cotidiana.

8. Se tomaron los datos de expedientes clínicos de cada paciente efectuándoles los estudios mencionados antes de los dos meses posteriores a la aplicación de la toxina botulínica.
9. De la misma manera se siguió el protocolo para los pacientes que se sometieron a RTUP, antes y después de la cirugía.
10. Se excluyeron a aquellos pacientes que tras habersele explicado los posibles riesgos de la toxina no aceptaron el manejo.
11. También se excluyeron aquellos pacientes con expediente incompleto.
12. Se efectuó la base de datos de ambos grupos.
13. Se firmo el consentimiento informado para los estudios de investigación en cada pacientes.

5-2.- ESCALA INTERNACIONAL DE SINTOMAS PROSTATICOS (IPSS)

Cuestionario IPSS	Ninguna	Menos de	Menos de	Aprox. La	Mas de la	Casi
		Una vez	mitad de	mitad de	mitad de	siempre
		Cada 5 veces	las veces	las veces	las veces	

Durante mas o menos los
Últimos 30 días ¿Cuántas
Veces ha tenido la sensación 0 1 2 3 4 5
De no vaciar completamente
La vejiga al terminar de
Orinar?

2. Durante más o menos los
Últimos 30 días ¿Cuántas veces
Ha tenido que volver a orinar a 0 1 2 3 4 5
Las 2 horas siguientes después –
De haber orinado?

3. Durante más o menos los
Últimos 30 días ¿Cuántas ha
Notado que al orinar paraba 0 1 2 3 4 5
Y comenzaba de nuevo varias
Veces? _____

4. Durante más o menos los
Últimos 30 días ¿Cuántas veces
Ha tenido dificultad para aguantar 0 1 2 3 4 5
Las ganas de orinar?

5. Durante más o menos los
Los últimos 30 días ¿Cuántas veces
Ha observado que el flujo de orina 0 1 2 3 4 5
Es poco fuerte?

6. Durante más o menos los
Los últimos 30 días ¿Cuántas veces
Ha tenido que apretar o hacer fuerza 0 1 2 3 4 5
Para comenzar a orinar? _____

7. Durante más o menos los
Últimos 30 días ¿Cuántas veces suele
Tener que levantarse para orinar 0 1 2 3 4 5
Desde que se va a la cama por la
Noche hasta que se levanta por la

Mañana? _____

Encantado muy satisfecho más bien tan más bien muy insa-
 Satisfecho satisfecho insatisfecho tisfecho
 Como

8. Cómo se sentiría si tuviera que

Pasar el resto de la vida 0 1 2 3 4 5

Con los síntomas prostáticos tal y Como los tiene

ahora? _____

Insatisfecho

TECNICA DE APLICACIÓN DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A INTRAPROSTATICA.

1.- Una vez que el paciente ha sido protocolizado con exámenes de laboratorio consistentes en biometría hemática completa, química sanguínea. Tiempos de protrombina y tromboplastina, examen general de orina, estudios de gabinete consistentes en teleradiografías de tórax, electrocardiograma y valoración cardiovascular preoperatoria, se programa su procedimiento electivo en forma ambulatoria, cumpliendo con 8 horas de ayuno el día del procedimiento.

2.- Se canaliza una vena periférica del paciente y se aplica una solución Hartman o Salina al 0.9% para aporte de líquidos y medicamentos endovenosos.

3.- Una vez que el paciente ubicado en sala de quirófano, bajo efectos de anestesia general endovenosa, en posición de litotomía, previa asepsia y antisepsia de la región abdominogenital externa con jabón quirúrgico. El jabón se elimina se elimina con agua inyectable estéril y se colocan campos estériles con técnica convencional.

4.- Se utiliza glicina al 1.5% como líquido de irrigación y con citoscopio marca ACMI y lente de 30 grados, bajo visión directa se efectúa uretrocistoscopia sistemática se identifican los meatos ureterales, se mide la distancia del cuello vesical al verumonatum delimitando así la longitud de los lóbulos prostáticos.

5.- Se prepara la toxina botulínica, utilizando 200 UI diluidas en 10 ml. De agua inyectable obteniendo 20 UI por cada mililitro de los cuales se aplican 5 ml en cada lóbulo prostático utilizando aguja para la aplicación de botox intravesical, bajo visión directa se asegura de introducir la aguja en el tejido prostático a nivel de las superficies conectantes se observa de inmediato la palidez del lóbulo prostático tras la aplicación de la toxina botulínica.

6.-Se efectúa entonces vaciamiento vesical y se coloca sonda de Foley de tres vías calibre 20Fr efectuando según sea el caso en particular, lavado vesical para eliminar la hematuria y evitar así la posible retención de orina, se le aplica en forma endovenosa una cefalosporina que en nuestro estudio fue ceftriaxona de 1 gramo.

El paciente sale a sala de recuperación y una vez recuperado egresa a su domicilio con la siguiente medicación:

- Levofloxacino tabletas de 500 mg, para tomar 1 tableta cada 24 horas durante 7 días.
- Se cita para seguimiento un mes posterior al procedimiento efectuado para reevaluar el volumen residual postmiccional, IPSS, uroflujometría (Qmax), USG vesicoprostático de control, evaluando mediante este estudio volumen prostático y volumen residual postmiccional.

5.3.4 Definición de las variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION O TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Mediante la determinación de la fecha de nacimiento	años	Variable cuantitativa continua
IPSS	Para la medición subjetiva de la sintomatología urinaria obstructiva y la satisfacción en la calidad de la micción.	Mediante interrogatorio	Puntaje	Variable cuantitativa continua
Volumen prostático	Medido por USG	Mediante la medición por USG (transabdominal)	Si/no	Variable cualitativa nominal
Terapia de elección	Los procedimientos que temporal o permanentemente	Proceso mediante el cual se realizara la terapia	Si/no	Variable cualitativa nominal
	Procedimientos quirúrgico relacionados con el tratamiento , con ayuda de anestesia local e instrumental quirúrgico, se indica cuando se aplicara		Si/no	Variable cualitativa nominal
Orina Residual	El volumen urinario postmiccional	Medido por USG	mililitros	Variable cuantitativa

5-5.- ANALISIS DE CASOS.-

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizará el procesamiento de datos. Se realizará estadística descriptiva, con promedios para variables cuantitativas y porcentajes y frecuencias para variables cualitativas. El análisis de beneficios en los casos estudiados.

ASPECTOS ÉTICOS: El estudio se apegará a las normas nacionales e internacionales de bioética. Se utilizarán consentimientos informados, hojas de autorización quirúrgica, y se requisitarán de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD: Se utilizarán como recursos humanos los médicos residente de Urología, médicos adscritos al Servicio de Urología, los cuales tienen capacitación en la atención de padecimientos urológicos y su participación en el protocolo es de diagnóstico y tratamiento. Se utilizarán las instalaciones de este Hospital IMSS, UMAE núm. 189, Urología, Radiología e Imagen, Laboratorio Clínico, y Patología. No se requieren de recursos financieros externos. La factibilidad financiera es factible con los recursos de la propia Institución, debido a que se tienen criterios de diagnósticos para los

pacientes y se optimiza el tiempo de reconocimiento de la patología, así como su manejo de urgencia y programado, reflejándose en menor estancia hospitalaria y mayor calidad de la atención clínica a los pacientes.

El objetivo más importante de las investigaciones actuales con respecto a hiperplasia prostática benigna es encontrar una terapia alternativa en el tratamiento de esta patología y que produzca el mínimo de efectos colaterales y que mejore la calidad de vida de cada uno de los pacientes afectados. Desde que se ha comenzado a utilizar la inyección intraprostática de neurotoxina tipo A, muchos estudios en diferentes partes del mundo mencionan los beneficios que otorga esta alternativa en el tratamiento de la hiperplasia prostática obstructiva. Aunque la etiología de la HPB siendo desconocida, se sugiere que un crecimiento excesivo de las glándulas y una contracción del músculo liso estromal son los principales componente fisiopatológicos. El componente glandular está controlado por las fibras parasimpáticas y regulado por andrógenos; mientras que el músculo liso está influenciado por fibras simpáticas. Se postula que la toxina botulínica actuaría bloqueando el transporte de neurotransmisores como la acetilcolina, la noradrenalina y péptidos neurosensitivos, alterando el control neuronal de los tejidos prostáticos. Con sorpresa se ha observado una disminución significativa en el tamaño glandular, secundario a una apoptosis celular. Se desconoce el mecanismo íntimo de este proceso. Estos datos significan varias líneas de investigación en el tratamiento de la HPB con la toxina botulínica.

Nosotros realizamos un estudio observacional, comparativo, descriptivo y longitudinal para determinar los beneficios de la inyección intraprostática de toxina botulínica como tratamiento alternativo en el tratamiento de la hiperplasia prostática obstructiva en relación con el estándar de oro la RTUP, y demostrar con los resultados obtenidos, las evidencias en la calidad de vida de estos pacientes. Para el análisis de las mismas se tomaron en cuenta en ambas terapias. Se eligieron 20 pacientes con hiperplasia prostática benigna; 10 de ellos se les practicó RTUP, y a los otros 10 se les aplicó la inyección intraprostática de toxina botulínica, previa descripción de las terapias opcionales y la aceptación en cada caso por el paciente.

Inicialmente todos los pacientes se evaluaron mediante uroflujometría, Ultrasonido transabdominal, se determinó el volumen prostático, capacidad vesical y orina residual posmiccional. Se aplicó a todos los pacientes el IPSS (Índice Internacional de Síntomas Prostáticos). Se realizaron exámenes de laboratorio y gabinete siguientes: biometría hemática completa, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, examen general de orina, telerradiografía de tórax, electrocardiograma y valoración cardiaca. Dentro de las variables elementales para el estudio encontramos la edad de los pacientes, aplicación del IPSS, volumen prostático, orina residual y Qmax principalmente. La edad de los pacientes con RTUP fluctuó entre los 62 y 80 años de edad, los datos encontrados antes de realizar el procedimiento son los siguientes: con respecto a la aplicación de IPSS los pacientes se manifestaron con una puntuación promedio entre 13 y

20 puntos (90%). Al evaluar el volumen prostático previo a la RTUP se pueden mostrar los datos recopilados del antes y después de evaluación en cada caso y el porcentaje de mejoría: caso 1; de 30 a 10 gr (33.3%), caso 2, de 50 a 12 gr (24.0%), caso 3, de 163 a 10 gr (61%), caso 4 de 92 a 15 gr (16.3%), caso 5, de 30 gr a 8 gr (26.7%), caso 6 de 37 gr a 10 gr, (27.0%), caso 7, de 69.7 gr a 12 gr, (17%), caso 8 de 43 gr a 12 gr (27.9%), caso 9 de 92 gr a 17gr, (18.4%) y por último el caso 10 con 70gr a 11gr (15.7%). Tales resultados arrojan un promedio de mejoría en general de 22.7% en este parámetro. Al evaluar los resultados sobre orina residual tenemos: en cada caso, 110 c. A 10 cc (9.9%), de 90 cc A 13 cc(14.4%), de 334 cc a 20 cc (59.8%), el caso 4, de 56 cc a 12 cc (21.4%), de 129 cc A 15 CC (12.5%), caso 6 de 35 cc a 8 cc (22.8%), caso 7, permaneció sin cambios en la evaluación pre y posterior a la terapia., caso 8, de 583 cc a 20 cc (95.5%), caso 9 de 80cc a 14 cc (17.5) y por último de 70 cc a 8 cc (11.4%). Como podemos ver son innegables los beneficios de la RTUP.

El Qmax (medición del flujo urinario), los valores fueron los siguientes; en un caso fue de sólo 8 ml/seg, en 3 (30%) pacientes los valores fueron de 10 ml/seg, en 2 (20%) 12 ml/seg, 2 más (20%) los valores fueron de 13 ml/seg y 16 ml/seg, los últimos dos mostraron 17 ml/seg. Estos valores se registraron antes de la cirugía.

Después de dos meses se revaloraron las variables estudiadas de los pacientes post RTUP y el análisis arrojó los siguientes datos: con respecto al IPSS los pacientes mencionaron mejoría evidente en su calidad de vida el rango

de puntuación se ubicó entre 2 el mínimo y 7 puntos el máximo en el total de pacientes.

La Valoración del volumen prostático mostró como se observó importante reducción del mismo en hasta el 33% del tamaño en general. Lo mismo aconteció en la valoración de la orina residual del Qmax. Tabla 1

Analizando los datos pre y post inyección intraprostática tenemos: que la edad de los mismos fluctuó entre 51 y 68 años de edad, al igual que en los anteriores pacientes el puntaje IPSS inicial se ubicó entre los 12 y 35 puntos, promediando 20 puntos. De la misma manera observamos que la puntuación IPSS mejoró en gran medida al igual que en los pacientes de RTUP, con índice de puntaje 5 y 6. En los datos mostrados en la medición del volumen prostático no se mostraron grandes cambios. Sin embargo en los valores de la serie en la orina residual del antes y el después se observó lo siguiente en cada uno de los pacientes: caso 1, 140 cc a 86 cc (61.4%), caso 2, de 150 cc a 104 cc (69.3%), caso 3, 110 a 81 cc (73.6%), caso 4, de 90 cc a 35 cc (38.8%), caso 5, 104 cc a 23 cc (22.1%), caso 6, de 98 cc a 24 cc (24.4%), caso 7, de 78 cc a 13 cc (16.6%), caso 8 de 112cc a 30 cc (26.7%), En el paciente del caso 9 portador de sonda de Foley hubo falla del tratamiento y no mostró ninguna mejoría y se programó para cirugía abierta. El caso 10 mostró de 130 cc a 30 cc (23%) Comparada con la RTUP la inyección intraprostática mostró en general una media general de 35,5% con respecto a este parámetro. . El Qmax (flujo urinario en ml/seg) mejoró

notablemente en nueve de los pacientes, solamente en un paciente con sonda Foley no se manifestó ninguna mejoría, un último paciente pasó de 130 cc, el portador de sonda Foley no logró la micción. Tabla 2.

Valoración de los pacientes antes de la RTUP

Pac.	Edad	IPSS	Vol. Prostático	Orina residual	Qmax
1	66	17	30 gr	110 cc	10 ml/seg
2	80	15	50 gr	90 cc	12 ml/seg
3	65	17	163 gr	334	17 ml/seg
4	79	14	92 gr	56	12 ml/seg
5	62	9	30 gr	120	10 ml/seg
6	69	15	37 gr	35 cc	8 ml/seg
7	62	13	69 gr	7 cc	10 ml/seg
8	71	16	43.2 gr	583	16 ml/seg
9	74	20	92.9 gr	80 cc	0 ml/seg
10	67	19	70 gr	70	16 ml/seg

Valoración de pacientes después de la RTUP

1	4	10 gr	10 cc	25 ml/seg
2	2	12 gr	13 cc	16 ml/seg
3	5	10 gr	20 cc	25 ml/seg
4	6	15 gr	12 c c	15 ml/seg
5	3	8 gr	15 cc	17 ml/seg
6	6	10 gr	8 cc	18 ml/seg
7	2	12 gr	7 cc	15 ml/seg
8	4	12 gr	20 cc	22 ml/seg
9	6	17 gr	14 cc	18 ml/seg
10	7	11 gr	8 cc	23 ml/seg

Tabla 2. Valoración de pacientes antes de la aplicación de botox

Pac.	Edad	IPSS	Vol, prostático	Orina residual	Qmax
1	51	20	45 cc	140 cc	05 ml/seg
2	68	16	48 cc	150 cc	14 ml/seg
3	61	18	13 cc	110 cc	15 ml/seg
4	63	16	75 cc	90 cc	12 ml/seg
5	64	14	87 cc	104 cc	10 ml/seg
6	56	12	72 cc	98 cc	08 ml/seg
7	56	22	65 cc	78 cc	10 ml/seg
8	56	21	56 cc	112 cc	16 ml/seg
9	55	35	132 cc	Foley	0 ml/seg
10	56	19	76 cc	130 cc	16 ml/seg

Valoración después de la aplicación de botox

1	51	6	43 cc	86 cc	25 ml/seg
2	68	6	48 cc	104 cc	16 ml/seg
3	61	7	135 cc	81 cc	25 ml/seg
4	63	4	78 cc	35 cc	15 ml/seg
5	64	7	84 cc	23 cc	17 ml/seg
6	56	5	72 cc	24 cc	18 ml/seg
7	56	8	63 cc	13 cc	15 ml/seg
8	56	4	53 c	30cc	22 ml/seg
9	55	35	132 cc	Foley	0 ml/seg
10	56	5	75 cc	30 cc	23 ml/seg

DISCUSION

La HPO es una condición crónica asociada con síntomas del tracto urinario inferior. Las opciones terapéuticas para los LUTS asociados a HPB se han expandido rápidamente en las últimas dos décadas. El tratamiento para la HPB está dirigido a resolver dos tipos de obstrucción del tracto urinario inferior: obstrucción mecánica del tracto urinario causada por compresión tisular y crecimiento prostático y a la obstrucción urinaria funcional causada por constricción del tracto urinario y el músculo liso prostático vía simpática mediante los alfa1 adrenoreceptores.^{1,2} Como resultado los bloqueadores alfa1 son reconocidos como la primera línea de tratamiento para la HPB. La RTUP es el gold estándar del manejo quirúrgico de la HPB aunque esto parece estar

cambiando por los nuevos tratamientos mínimamente invasivos como es el láser. El objetivo de la terapia es mejorar los LUTS y minimizar los eventos adversos del tratamiento. Las investigaciones sobre el uso de la BoNT/A iniciaron desde el 2003, diversos estudios han demostrado la eficacia de la inyección intraprostática de la BoNT/A como tratamiento de los pacientes con HPB. Como lo demuestra el estudio efectuado por el departamento de Urología de la Escuela de Medicina de Kawasaki Japón en el 2012.³

Diez pacientes varones de edad de 70 años con HPO recibieron 100 ui con volumen prostático menor de 30cc ó 200ui para volúmenes iguales o mayores a 30 ml de NTX inyectada dentro de la próstata mediante una técnica mínimamente invasiva. La evaluación incluyó uroflujometría, volumen residual postmiccional, volumen prostático y el IPSS mediante una base de datos medidos a los 1, 3, 6 y 12 meses postratamiento. El estado clínico de 7 de los 10 pacientes examinados encontró mejoría con un mes de tratamiento. La medición del IPSS disminuyó de 23.8 ± 7.0 a 16.3 ± 10.3 ($p=0.0093$) en un mes, a 14.9 ± 8.2 ($p=0.0074$) en 3 meses y a 16.9 ± 7.3 ($p=0.018$) en 12 meses. Las medidas del volumen prostático disminuyeron de 47.8 ± 21.2 a 39.2 ± 19.5 ml ($p=0.0076$) en 3 meses. El volumen residual postmiccional mejoró en 3 a 6 meses postratamiento. La inyección intraprostática de NTX induce disminución del tamaño de la próstata y es efectiva en varones con HPOB. En nuestro estudio los resultados que obtuvimos son similares al anteriormente descrito en sus fases iniciales, sin embargo quedan por compararlos durante los siguientes controles del estudio, la muestra es muy

similar en cuanto al número de casos, respecto al IPSS, el volumen de la glándula prostática., el volumen postmicción., el Qmax, se vieron mejorados en una proporción global de un 30%, dichos parámetros los consideramos como satisfactorios en la fase inicial del presente estudio.

Respecto al volumen urinario postmiccional se vió reducido a un 41% tras la aplicación de la toxina botulínica a los dos meses de seguimiento y al compararlo con el estándar de oro (RTUP) queda cerca del 50% sin embargo habrá que esperar los resultados de las siguientes mediciones.

El IPSS en 9 de los pacientes mejoró al ubicarlos del grado severo al grado leve el cual se ubica de 0-7 puntos, sin embargo un paciente de ellos el cual porta sonda Foley por retención aguda de orina no tuvo respuesta lo que hace manifiesto el no beneficio de ésta terapia en el paciente con retención aguda de orina refractaria.

Al comparar la estancia intrahospitalaria que tienen los pacientes a los cuales se les efectuó RTUP contra los pacientes a los que se les aplicó toxina botulínica ésta se vió reducida en un promedio de dos días en el último grupo, asimismo en ninguno de estos pacientes se requirió de hemotransfusión lo cual tiene un impacto beneficioso para el paciente y su entorno familiar.

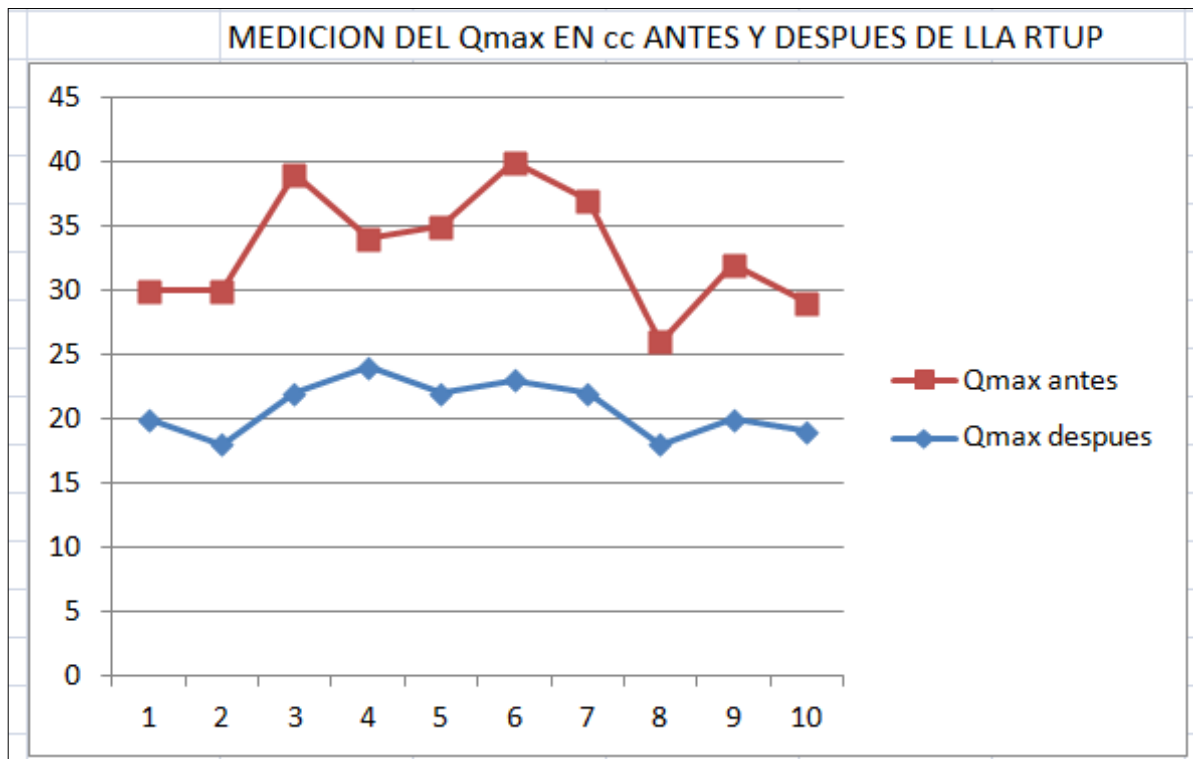
Conclusiones

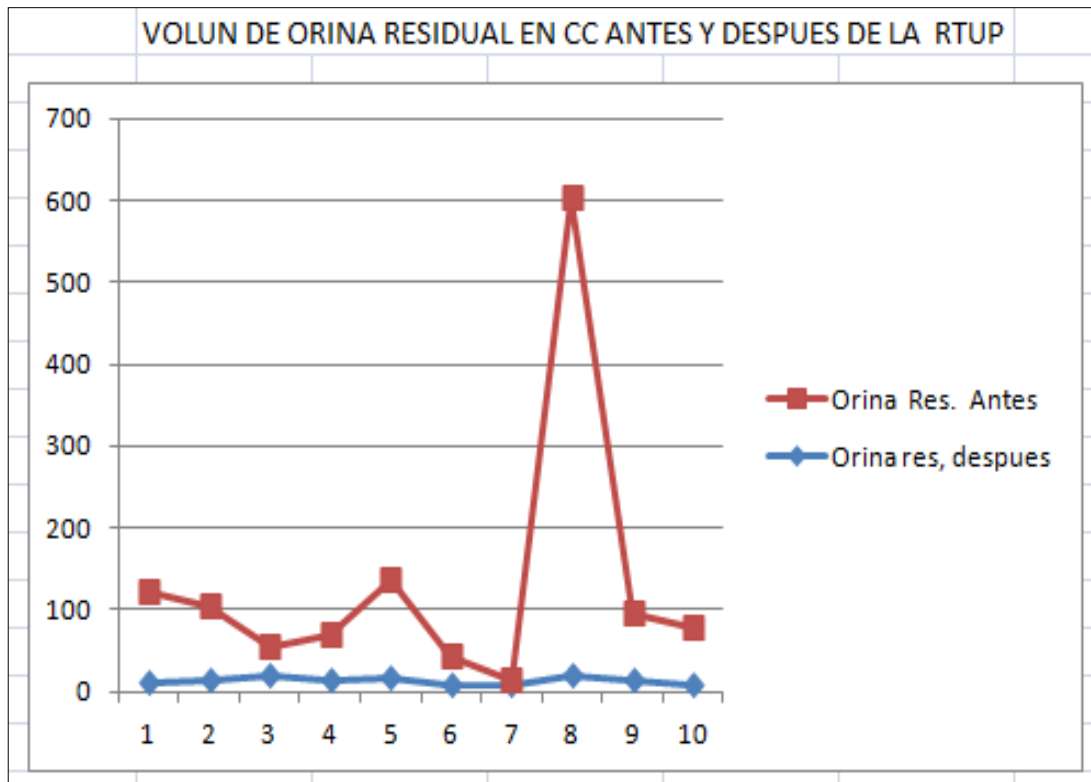
Los efectos de la neurotoxina botulínica tipo A fue aplicada intraprostáticamente y fueron evaluados 10 pacientes varones con HPB sintomática los cuales tuvieron buena respuesta al tratamiento. Dos meses posteriores a la aplicación de botox intraprostático, se observaron los siguientes resultados:

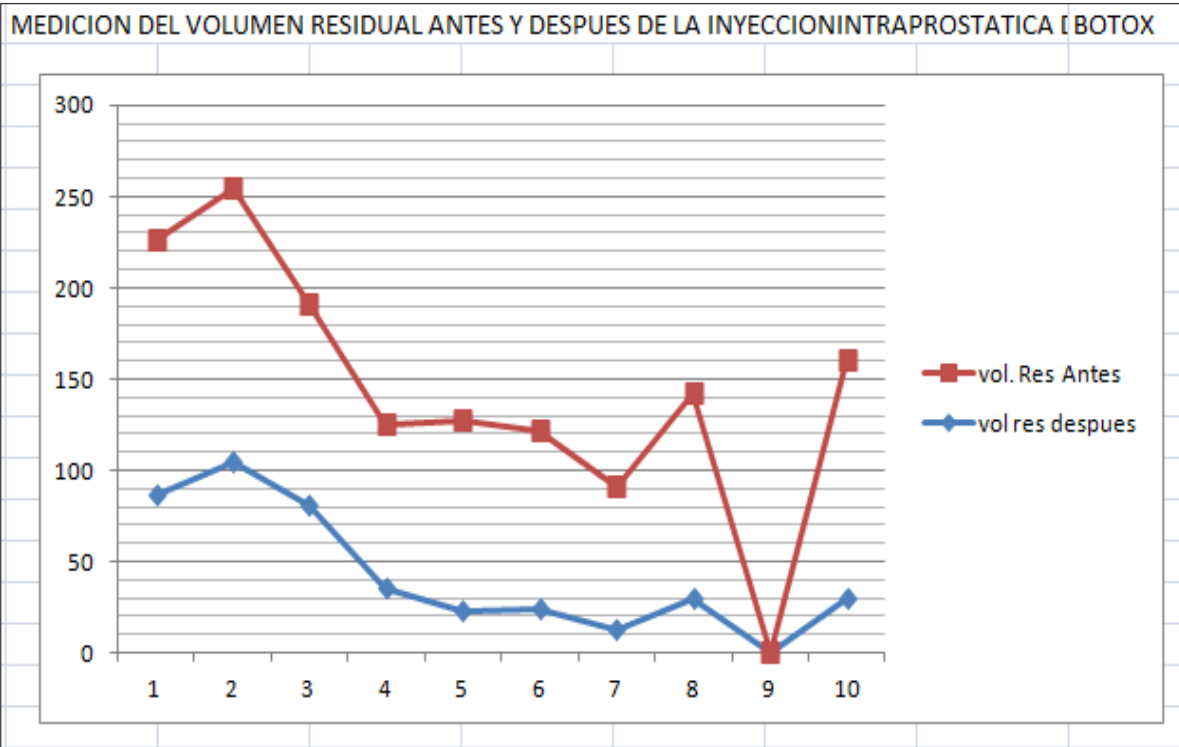
1. Disminución considerable de los síntomas urinarios.
2. El volumen prostático prácticamente sin cambios, tal y como se observa en la tabla dos sin embargo durante el seguimiento que será a los 3, 6, 9 y 12 meses se vigilará la posible reducción de volumen prostático secundaria a la atrofia que induce la toxina mediante trombosis arteriolar y venular de la próstata.
3. El volumen urinario postmiccional se vió reducido en gran medida disminuyendo así la frecuencia urinaria y la nocturia con la consiguiente mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

4. Se suspendió la medicación oral (finasterida, y tamsulosina), a la vez que se eliminaron los efectos secundarios de estos consistentes principalmente en disminución de la libido y de la calidad de la erección.
5. Dos de los pacientes reportaron aumento en el volumen del eyaculado con impacto psicológico favorable de sus parejas.
6. En ninguno de los casos de botox se requirió de hemotransfusión de paquete globular.
7. Todos los pacientes fueron manejados en forma ambulatoria.
8. En ninguno de los pacientes se presentaron reacciones adversas en relación a la aplicación de toxina botulínica
9. La relación costo beneficio es justificada en parte por la mejoría clínica de los pacientes sin embargo habrá que ver en que tiempo se requerirá de nuevo retratamiento.
10. En ninguno de los casos se refirió con incontinencia, estenosis uretral y respecto a la calidad de erección de reportó mejoría en dos de los pacientes y en el resto se mantuvo la que presentaron antes del tratamiento
11. El Qmax (flujo urinario en ml/seg) mejoró notablemente en 9 pacientes, sin embargo uno de ellos, portador de sonda Foley por retención aguda de orina refractaria posterior a la aplicación del botox intraprostático y al efectuarle prueba miccional no logró la micción por lo que se protocolizó para cirugía abierta.

12. Respecto al índice de satisfacción se vió mejorado siendo que los pacientes refirieron desempeñar mejor sus actividades cotidianas sin los efectos de la frecuencia urinaria.
13. La inyección intraprostática de neurotoxina botulínica es una opción de tratamiento en pacientes que no deseen someterse a RTUP o a otra modalidad de manejo quirúrgico (HOLEP, TUNA, Cirugía abierta).
14. En pacientes con enfermedades concomitantes con riesgo de mayor morbimortalidad es una opción de manejo.
15. En pacientes que no deseen medicación oral para la hiperplasia prostática la inyección de la toxina botulínica puede ser la opción alternativa de manejo.
16. Se requiere de más tiempo de vigilancia para evaluar mejor los beneficios y sus ventajas.







CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Tarea	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes
Elección del tema	Junio 2013							
Recopilación bibliográfica		Julio 2013						
Elaboración del proyecto			Agosto 2013	Sept. 2013				
Corrección del proyecto					Sept. 2013			
Obtención de datos y selección de pacientes					Sept. 2013	Octubre 2013		
Análisis de los resultados							Enero 2014	

Revisión de tesis							Enero 2014	
Corrección de tesis							Enero 2014	
Aprobación de tesis							Enero 2014	
Encuadernación							Enero 2014	
Presentación							Febrero 2014	
Publicación								

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.-Stephen J. McPhee, Gary D. Hanner. Hiperplasia prostática benigna. Fisiopatología de la enfermedad: Una introducción a la medicina clínica, 6ª. Edición,2010 p.p. 646-652;
- 2.- Lee G., Claude B., Alan W. Enfermedades de la próstata. Tratado de Medicina Interna. Editorial Ed.t. Mc-GrawHill 21 Edición México 2002 p.p. 698-70.
- 3.- Smith DR. Próstata. Urología General. Reimpresión de la 5ª Edición, México. Ed. El Manual moderno año 2005. P.p.6-7

- 4.- Vinay K., Abul K.A., Nelson F. Richard NM. Prostata. Robbins patología Humana Editorial ELSEVER, España. P.p. 709-714.
- 5.- Anthony SF., Eugene braunwald, Denis K., Hiperplasia y carcinoma de prostate. Medicina Interna de Harrison Mc-GrawHill. México p.p.399-401: 2008
- 6.- Kalff G., Melchior H., Stoessel J. Conducto urogenital. M. Reifferscheid Cirugia. Salvat Editores. Barcelona-Madrid, Editorial Salvat p.p.459-466
- 7.- Gustavo A., Glandulas anexas a la uretra. Urología. Editorial Méndez Oteo. P.p.26-46; 2000
- 8.- González CH Foto vaporización con laser verde para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Tesis doctoral. Departamento de Cirugía Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares 2011-
- 9.- Yao CH:Ch. Chie T.H. Chao Ch H. Intraprostatic inyección de la toxina botulinica tipo A alivia la obstrucción del tracto urinario inferior en la próstata humana e induce la apoptosis en perros. BioMed Central- BMC 2006; 6: 12-12
- 10.- Vishwanath SH., Amrith RR., Francis LM., Shiyam SM. The unusual history and the urological applicaztions of botulinum neurotoxin. Urol Int 2010: 85:125-130
- 11.- Favre G. Uso de la toxina botulinica en Urología. OCECAC Uro 05 año 2010 1-12
- 12.- Elsevier E. Vejiga hiperactiva y su manejo con toxina botulinica tipo A. Hosp. Gral de Mex. Rev. Mex. De Urol vol.70 No.4: Julio-Ago, 2010-

13.- Sabiston DC., LyerlyHK:, Prtostata. Manual del Tratado de Patología quirúrgica. Traducción de la 1ª Ed. México. 2000. Pp 762-765

14.- Teruhiko Y., Michael BCH., Keiji O. and Cols. Botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract disorders. International Journal urology 2012 19: 202-215.

15.- Joao S., Rui P., Tiago C., Francisco B.; and cols. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. Institute for Molecular and Cel Biology 107: 1950-1954,2010.

16 .- Adam MB., Rick WK., Daniel SM., Prostatic involution after intraprostatic injection of cobre toxin. The Jourlal of Urology vol.184,2192-2196, November 2010-

17.- Okayama K. intraprostatic botulinum neurotoxin type A injection for benign prostatic hyperplasia preliminary results with a newly purified neurotoxin. Urology Act Med kayama. 2012 vol. 66 no. 4:291-297, 2012.

- 18.-Rene A, Carlos HSB., Roberto BS., Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. The scientific World Journal volume 2012, August 2012-
- 19.-Yao Ch, Michael B CH. The application of botulinum toxin in the prostate. Vol. 176:2375-2382, Dec. 2006-
- 20.- Christian P., Michael BCH., Yao Ch. Mischianu D. Intraprostatic botulinum toxin injection in patients with benign prostatic enlargement. Journal of Medicine and life ,Vol. 2 No. 4. October- Dec. 2009 p.p. 338-342.

UROFLUJÓMETRO





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha

1

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

2

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica con el número:

3

El objetivo del estudio es:

4

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

5

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

6

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

7

Nombre y firma del sujeto

8

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable

Número (s) telefónico (s) a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Testigo

9

Nombre y firma

Testigo

9

Nombre y firma

Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013