

**TOXINA BOTULÍNICA EN MANEJO DE SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO  
BAJO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA -  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Trabajo de Grado

Especialización en Epidemiología

Autores

David Eduardo Sánchez Moreno

José Luis Vargas Ovalle

Universidad CES

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Bogotá, 2015

## DETALLE DE LOS AUTORES

### **David Eduardo Sánchez Moreno**

Médico cirujano Universidad Militar Nueva Granada

Estudiante III semestre Especialización en Epidemiología Universidad del Rosario

Estudiante II semestre Maestría en Epidemiología Universidad del Rosario

Dirección de contacto: Cra. 99ª No. 71ª – 45 Apartamento 1004 Torre 1

Teléfono: 313 830 12 93

e-mail: [sanchezmo.david@gmail.com](mailto:sanchezmo.david@gmail.com)

e-mail institucional: [sanchezmo.david@urosario.edu.co](mailto:sanchezmo.david@urosario.edu.co)

### **José Luis Vargas Ovalle**

Médico Universidad del Quindío

Estudiante III semestre Especialización en Epidemiología Universidad del Rosario

Estudiante I semestre Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Universidad del Rosario

Dirección de contacto: cl 126 no. 7º – 45 Apartamento 102

Teléfono: 3135600038

e-mail: [jlvargasic@hotmail.com](mailto:jlvargasic@hotmail.com)

e-mail institucional: [vargaso.jose@urosario.edu.co](mailto:vargaso.jose@urosario.edu.co)



## **SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## AGRADECIMIENTOS

A la doctora Ángela Espinosa por su paciencia y asesoría durante nuestra investigación.

David

A mi esposa Diana por su comprensión y apoyo en este tortuoso pero enriquecedor camino que hasta ahora comienza. A mis padres por su trabajo incansable en mi formación.

José Luis

A mi hija Sofía, que este trabajo sea motivo de orgullo como tantos que ella me ha dado. A mi novia Laura por tanto amor y compañía durante este arduo proceso. A mi mamá Luz Adriana por su disposición y amor incondicional desde el principio de los tiempos cuando todo era oscuridad...

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**HPB:** Hiperplasia prostática benigna

**IVU:** Infección de vías Urinarias

**IPSS:** International Prostatic Symptoms Score (Score Internacional de síntomas prostáticos)

**QuOLI:** Quality of life Index (Indice de calidad de vida)

**LUTS:** Lower Urinary Tract Symptoms (Síntomas obstructivos urinarios bajos o SOUB)

**VPT:** Volumen Prostático total

**VZT:** Volumen Zona Transicional

**PVR:** Volumen de residuo postmiccional

**Qmax:** Flujo Urinario Máximo

**PSA:** Antígeno Prostático Específico

**AUA:** American Urology Asociation (Asociación Americana de Urología)

**EUA:** European Urology Asociation (Asociación Europea de Urología)

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de drogas y alimentos)

## RESUMEN

**Introducción:** La hiperplasia prostática benigna como patología prevalente del hombre adulto mayor ofrece una amplia gama de tratamientos farmacológicos como alternativa de manejo sintomático, así como gran variedad de tratamientos quirúrgicos curativos definitivos. Existe un grupo de pacientes que por convicciones personales no aceptan el tratamiento quirúrgico o por coexistencia de comorbilidades que deterioren su condición clínica se consideran de alto riesgo quirúrgico. Terapias emergentes como la inyección intraprostática de toxina botulínica, la cual ha demostrado su efectividad en patologías asociadas a inestabilidad vesical, se presentan como opción de manejo sintomático en este grupo de pacientes. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática de la literatura, seleccionando ensayos clínicos aleatorizados que controlaron la efectividad de la inyección intraprostática de toxina botulínica como tratamiento sintomático de los pacientes con hiperplasia prostática benigna no candidatos a cirugía, tomando como desenlace primario los cambios en una escala de síntomas debidos a obstrucción urinaria por patología prostática (International prostate symptoms score). Un total de 1746 resultados se obtuvieron de la búsqueda en las bases de datos incluidos los registros de ensayos clínicos actualmente en curso, de estos 6 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para su análisis. Se utilizó la escala de Jadad como instrumento de evaluación de la calidad metodológica y control de sesgos. **Resultados:** Los ensayos clínicos revisados mostraron resultados clínicos considerables para los sujetos estudiados, teniendo en cuenta la mejoría subjetiva de los síntomas y la disminución en los parámetros evaluados, sin embargo no se encuentra evidencia estadísticamente significativa que permita establecer una modificación en los valores basales del IPSS respecto al placebo, o a la comparación entre dosis ajustadas por volumen prostático. **Conclusiones:** ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y adecuado planteamiento metodológico son requeridos, con niveles de evidencia que permitan establecer recomendaciones sobre el manejo del paciente portador de HPB refractario a tratamiento farmacológico o no candidato a manejo quirúrgico.

**Palabras clave:** Hiperplasia prostática, síntomas del tracto urinario bajo, International prostate symptoms score, toxina botulínica.

## TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	10
3. JUSTIFICACIÓN .....	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
5. PREGUNTAS SECUNDARIAS.....	13
6. OBJETIVO GENERAL .....	14
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
8. MARCO TEÓRICO .....	15
9. PROPÓSITO.....	31
10. METODOLOGÍA.....	31
10.1. DISEÑO Y DEFINICION DEL MÉTODO .....	31
10.2. PLANTEAMIENTO DE LAS HIPÓTESIS .....	32
10.2.1. HIPÓTESIS NULA.....	32
10.2.2. HIPÓTESIS ALTERNA.....	32
10.3. POBLACIÓN OBJETO.....	32
10.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	33
10.4.1. TIPOS DE ESTUDIOS: .....	33
10.4.2. OTRAS CONSIDERACIONES.....	33
10.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	33
10.6. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN .....	34
10.7. VARIABLES.....	34
10.7.1 VARIABLES DEPENDIENTES .....	34
10.7.2. VARIABLES INDEPENDIENTES .....	34
10.7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	35
10.7.1. RECURSOS .....	35
10.7.2. PALABRAS CLAVE .....	35
10.8. CALIDAD DE LA METODOLOGÍA.....	37
10.9. PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	37



10.10.	CONTROL DE LOS DATOS.....	38
10.11.	CONTROL DE SESGOS.....	38
11.	ASPECTOS ÉTICOS .....	39
12.	RESULTADOS.....	39
12.1.	DIAGRAMA DE BÚSQUEDA .....	40
12.2	RESUMEN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS .....	40
12.3	TABLA RESUMEN .....	49
13.	DISCUSIÓN.....	51
14.	BIBLIOGRAFÍA .....	54
15.	ANEXOS .....	65

## 1. INTRODUCCIÓN

La evolución en el conocimiento de la fisiopatología de la hiperplasia prostática y de sus manifestaciones clínicas así como de su distribución epidemiológica, ha permitido el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos basados en la combinación de principios activos que han demostrado su efectividad en el manejo de los síntomas del tracto urinario bajo en hiperplasia prostática benigna, reportando cada vez mejores resultados y mayor seguridad para el paciente (1).

En la actualidad existen dos grandes enfoques en el tratamiento del complejo de síntomas urinarios obstructivos secundarios a la hiperplasia prostática benigna, dichos enfoque son basados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las Asociaciones americana y europea de urología (2,3). Dichas recomendaciones de tratamiento han sido constantemente evaluadas en busca de generar tratamientos unificados para el manejo de esta patología (2,3). Sin embargo se evidencia gran variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes a la terapéutica actualmente disponible y en ocasiones la necesidad de implementar terapias alternativas al manejo convencional en aquellos que no evidencian control sintomático o mejoría de la calidad de vida. (4).

El objeto de esta revisión sistemática de la literatura fue explorar una técnica consistente en la inyección intraprostática de la toxina botulínica, como alternativa de manejo adyuvante de la HPB y establecer las características clínicas en las que su aplicación pudo ofrecer un beneficio para aquellos pacientes que han sido manejados según el esquema convencional de tratamiento (2,3).

## 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La hiperplasia prostática benigna es identificable histológicamente en alrededor del 8% de los hombres entre 31 y 40 años de edad, y su prevalencia se incrementa marcadamente con el envejecimiento hasta llegar alrededor del 90% en la novena década de la vida (1).

De aquellos pacientes diagnosticados solo un 50% de quienes tienen cambios estructurales en el tejido prostático debidos a hiperplasia presentan cambios clínicos, en una gran mayoría logran ser controlados los síntomas del tracto urinario inferior con tratamiento farmacológico como primera línea de manejo, siendo ideal el uso de medicamentos en monoterapia con  $\alpha$  bloqueadores, anticolinérgicos o la terapia combinada entre estos (2,3).

Los casos más refractarios y entre quienes se ha documentado un fracaso terapéutico pese a la adecuada adherencia al tratamiento farmacológico, son derivados al manejo quirúrgico electivo con fines curativos (2,3). Con el tiempo, la tendencia mundial orienta hacia el uso de nuevas técnicas de prostatectomía menos invasivas, con mejor tolerancia para el paciente y menos efectos adversos asociados a la intervención y la recuperación del posoperatorio, entre ellas se incluyen la Resección transuretral de próstata (RTUP), la fotovaporización con green laser, además de las RTU Holmium y Thulium y la cirugía robótica (5,6).

Sin embargo, una proporción, de estos pacientes, que varía según las zonas geográficas y los tratamientos previos, no aceptan el manejo quirúrgico, o no son candidatos a cirugía debido a la presencia de múltiples comorbilidades en relación a la edad avanzada, principalmente de tipo cardíaco, metabólico o respiratorio, condiciones que los convierte en pacientes de alto riesgo quirúrgico, lo que dificulta su manejo curativo (1,4).

En la búsqueda de terapias curativas menos invasivas se ha planteado el uso de la Toxina botulínica en patologías urológicas, con buenos resultados en el manejo de la vejiga hiperactiva, vejiga neurogénica y síndrome del detrusor inestable, sustentados en la evidencia y avalados por las sociedades científicas urológicas (2,3,7).

Su utilidad en la Hiperplasia prostática benigna es controvertida, conforme a que si bien existe evidencia clínica, no se tiene evidencia estadísticamente significativa que sustente su uso, situación que no ha permitido su aprobación por parte de la FDA (US Food and Drug Administration) (8).

Estudios en animales, series de casos y ensayos clínicos en humanos (9–14), han demostrado mejoría en los síntomas y disminución de volúmenes glandulares, además de bajo índice de eventos adversos asociados a la terapia (8,15).

### 3. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la hiperplasia prostática benigna varía con la edad, así como la sintomatología urinaria obstructiva que en raras ocasiones aparece antes de los 40 años, siendo del 14% de los 40 a 50 años, del 50% en la sexta década de la vida, y hasta del 90% a partir de los 70 años (16).

En Colombia, para el 2005 la prevalencia de HPB se estimaba en 260 por 1000 hombres (17). El control de los síntomas obstructivos urinarios mediante el manejo farmacológico es clínicamente variable y en muchos pacientes se encuentran indicaciones quirúrgicas para el manejo de la HPB debido a la refractariedad de la sintomatología, sin embargo; debido a las comorbilidades presentes, muchos de estos pacientes no se consideran candidatos a manejo quirúrgico por ser de alto riesgo, dichos pacientes se ven perjudicados por la falta de opciones para su manejo integral (1,4).

La recopilación de la información acerca del uso de la toxina botulínica intraprostática, en ensayos clínicos, generó evidencia que orienta a la realización de estudios posteriores que permitan ampliar los conocimientos y recomendaciones para el uso de la toxina botulínica en aquellos pacientes no aptos para el manejo quirúrgico de la HPB o en quienes por convicciones personales lo rechazan (13–15).

Se buscó identificar la evidencia disponible acerca del uso de la toxina para el tratamiento de la HPB dado que los efectos secundarios de los medicamentos recomendados para el tratamiento, la refractariedad a los mismos y los riesgos

que conllevan los procedimientos quirúrgicos disponibles, se pueden minimizar con la implementación de terapias alternativas mínimamente invasivas como la inyección intraprostática de la toxina (18).

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la efectividad de la aplicación de Toxina botulínica intraprostática como estrategia terapéutica, en los pacientes con hiperplasia prostática benigna respecto a la modificación de los síntomas obstructivos del tracto urinario bajo comparada con placebo y con tratamiento farmacológico convencional?

#### **5. PREGUNTAS SECUNDARIAS**

- ¿Cuáles pacientes según su condición urológica previa se benefician de recibir la aplicación intraprostática de Toxina botulínica?
- ¿Existe una modificación clínicamente significativa de los síntomas del tracto urinario bajo con la aplicación de la toxina botulínica tomando como referente el IPSS?
- ¿Se evidencia modificación en la calidad de vida de los pacientes en quienes se administró la toxina botulínica intraprostática en relación a los instrumentos de medición utilizados?
- ¿Cómo fue la efectividad en la mejoría de la sintomatología de la HPB de las intervenciones realizadas en los estudios?
- ¿Cuáles fueron los efectos adversos de las intervenciones en los estudios?

## 6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la administración de toxina botulínica intraprostática en los pacientes con hiperplasia prostática benigna en relación a la modificación de la sintomatología urinaria obstructiva dada por el IPSS frente a tratamiento farmacológico convencional y placebo.

## 7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar el efecto de la aplicación de toxina botulínica intraprostática en los pacientes con síntomas urinarios obstructivos bajos tomando como instrumentos de medición el IPSS, mediciones uroflujométricas, ecográficas y la determinación del PSA.
- Identificar las características clínicas, dosis y número de aplicaciones que evidencian mayor beneficio en los pacientes seleccionados en los estudios.
- Evaluar la modificación en la calidad de vida de los pacientes en los estudios seleccionados en relación a la pregunta número 8 del IPSS.
- Estimar la presentación de efectos adversos relacionados con la aplicación de la toxina botulínica.

## 8. MARCO TEÓRICO

La Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) es una causa común de morbilidad en hombres adultos mayores que incluye un complejo de síntomas obstructivos del tracto urinario inferior (LUTS), los cuales incluyen frecuencia urinaria incrementada, nicturia, vacilación, urgencia miccional, pujo al inicio de la micción, intermitencia, goteo postmiccional, vaciamiento vesical incompleto y debilidad del chorro urinario (19). Se pueden encontrar signos histológicos de HPB en el 20% de los varones de 40 años de edad, una cifra que aumenta hasta el 70% a los 60 años y hasta el 90% a los 80 años (20). Sin embargo, no existe una correlación directa entre los cambios histológicos y los síntomas clínicos. Solo el 50% de los pacientes con signos microscópicos de HPB presentan un aumento de tamaño clínicamente detectable de la próstata y, de ellos, solo el 50% desarrollan síntomas clínicos (20).

La prevalencia y severidad de LUTS en el envejecimiento masculino pueden ser progresivas, el proyecto de enfermedades urológicas en América BPH, examinó la prevalencia de LUTS moderados a severos reportados en la población de Estados Unidos mediante estudios que usaron la definición del índice de síntomas de la Asociación Americana de Urología (AUA) con un puntaje mayor o igual a 7 (21). Dichos resultados evidenciaron un progresivo incremento en la prevalencia de LUTS moderados a severos, siendo cercanos al 50% en la octava década de la vida (21).

La detección de HPB se realiza mediante diagnóstico histológico que hace referencia a la proliferación de músculo liso y células epiteliales en la zona de transición de la próstata. La etiología permanece aún desconocida, sin embargo la similitud entre la hiperplasia prostática y la morfogénesis embrionaria de la próstata

ha llevado a la hipótesis de que la hiperplasia benigna de próstata resulta de una “reactivación” en la vida adulta, de procesos de inducción embrionarios (20).

La glándula prostática aumentada de tamaño contribuye al desarrollo del complejo de síntomas del tracto urinario bajo (LUTS) mediante por lo menos dos vías: Obstrucción directa a la salida de la vejiga asociada al tejido prostático (componente estático) y mediante el aumento del tono del musculo liso y la resistencia dentro de la glándula aumentada de tamaño (componente dinámico). La hiperactividad del detrusor se ha relacionado como factor que contribuye al desarrollo de los síntomas de almacenamiento (22).

A pesar de que aumenta el número de células epiteliales y componentes del estroma en el área periuretral de la próstata, no hay indicios claros de una mayor proliferación celular epitelial en la HPB (22). El principal componente del proceso hiperplásico es la alteración de la muerte celular (20,22). Se ha propuesto que la causa es una reducción global de la apoptosis, con la acumulación consecuente de células senescentes en la próstata. De acuerdo con esta teoría, los andrógenos, que son necesarios para el desarrollo de la HPB, no solo aumentan la proliferación celular, sino también inhiben la muerte celular (20,23).

El principal andrógeno de la próstata, que supone el 90% de los andrógenos prostáticos totales, es la dihidrotestosterona (DHT) (22). Se forma en la próstata a partir de la conversión de testosterona por la enzima  $5\alpha$  reductasa tipo 2 (20,23). Esta enzima se localiza casi en su totalidad en las células del estroma, pero las células epiteliales de la próstata no contienen esta enzima con la excepción de algunas células basales, por lo tanto, las células del estroma son responsables del crecimiento prostático dependiente de andrógenos (20). La  $5\alpha$  reductasa tipo 1 no se detecta en la próstata, o existe en cantidades muy bajas. Sin embargo, esta

enzima produce DHT a partir de testosterona en el hígado y la piel y la DHT circulante puede actuar en la próstata mediante un mecanismo endocrino (20).

La hiperplasia prostática determina un aumento de la resistencia uretral que conduce a alteraciones compensadoras de la función vesical, sin embargo; el aumento de la presión del detrusor necesario para mantener el flujo de orina en presencia de un incremento de la resistencia al flujo de salida, se genera a expensas de la función de almacenamiento normal de la vejiga (23). La disfunción del detrusor inducida por la obstrucción, junto con alteraciones de la función del sistema nervioso y la vejiga relacionadas con el envejecimiento, determinan la instalación de polaquiuria, sensación de micción inminente y nicturia (3).

### **Aspectos urodinámicos**

La urodinamia es un término general para describir el estudio de la dinámica del almacenamiento y evacuación de la orina por el tracto urinario, actualmente se considera el estándar de referencia para el diagnóstico de la disfunción miccional (24,25). El objetivo del estudio urodinámico es reproducir los síntomas mientras se realizan mediciones precisas con el fin de identificar las causas subyacentes a los síntomas y los procesos fisiopatológicos relacionados (24).

En la urodinamia se tiene en cuenta la evaluación de tres aspectos: uroflujometría, cistometría y estudio flujo – presión (26). La uroflujometría mide la tasa del flujo del chorro urinario externo como volumen por unidad de tiempo en mililitros por segundo. Es una medida no invasiva de la tasa del flujo urinario ( $Q_{\text{máx}}$ ) y flujo promedio ( $Q_{\text{ave}}$ ) en ml/s, el volumen total evacuado y el tiempo del flujo máximo (24). El volumen urinario mínimo para realizar la uroflujometría es de 150 ml (27).

La micción normal ocurre cuando hay relajación en la salida del flujo urinario de la vejiga (componente pasivo) y simultáneamente hay contracción del músculo detrusor (componente activo) (24). La Sociedad Internacional de continencia ha recomendado los siguientes valores como estándar de referencia:  $Q_{\text{máx}}$  entre 0 – 50 ml/s y un volumen evacuado entre 0 – 1000 ml, con una constante de tiempo máxima de 0,75 y exactitud del 5% (24). Los varones menores de 40 años suelen tener un flujo máximo de 25 ml/s; dicho flujo urinario disminuye con la edad llegando a observar un flujo de 15 ml/s sin que haya obstrucción del tracto urinario de salida (24,27). La uroflujometría es normal si se alcanzan los valores anteriormente mencionados, anormal cuando el flujo máximo es  $> 10$  ml/s en los varones y equívoca cuando el volumen evacuado es  $> 150$  ml o el flujo máximo esta entre 10 a 15 ml/s (26,27).

Cabe anotar que no es posible hacer diagnóstico de obstrucción del tracto urinario o un trastorno de contractilidad solo con este estudio (25). La cistometría hace referencia al componente de la función de llenado vesical y el estudio flujo – presión evalúa las características de vaciamiento del tracto urinario inferior mediante dos parámetros principales: contractilidad del detrusor y resistencia al tracto de salida vesical versus obstrucción (24).

### **IPSS como instrumento de medición**

La escala internacional para valoración de síntomas prostáticos (IPSS) fue desarrollado por el comité de mediciones de la Asociación Americana de Urología en 1992 y posteriormente validado como instrumento de uso mundial para la valoración de pacientes con hiperplasia prostática benigna (28,29). Es un cuestionario basado en siete respuestas dadas por el paciente a siete preguntas con relación a síntomas urinarios y una pregunta en relación a la calidad de vida (29,30). Cada pregunta en relación a la sintomatología urinaria permite escoger al

paciente entre 6 opciones de respuesta indicando un incremento en la severidad de cada síntoma en particular, los puntajes de cada pregunta van de 0 a 5. El puntaje de la escala se encuentra entre 0 a 35 puntos (28).

Las preguntas hacen referencia a los siguientes síntomas urinarios (28–30):

- Vaciamiento incompleto
- Frecuencia urinaria
- Intermittencia
- Urgencia
- Debilidad del chorro urinario
- Pujo al inicio de la micción
- Nicturia

La pregunta 8 se refiere a la calidad de vida percibida por el paciente (30). Las primeras 7 preguntas del IPSS son idénticas a las preguntas que aparecen en el Índice de Síntomas de la Asociación Americana de Urología que actualmente clasifica los síntomas en leves (puntaje menor o igual a 7), moderados (puntaje entre 8 – 19) y severos (puntaje entre 20 – 35) (28–30).

El Comité Científico Internacional (SCI), bajo la aprobación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Unión internacional contra el Cáncer (UICC) recomienda el uso de solo una pregunta para evaluar la calidad de vida (28,30). La respuesta a esta pregunta va desde sentirse encantado con su patrón miccional hasta sentirse terrible en un puntaje que oscila entre 0 a 6 (30).

Tabla 1. IPSS Adaptado de The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association (28)

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aproximadamente la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las 2 horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿Cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5
PUNTUACION IPSS TOTAL:						

### Pregunta sobre calidad de vida

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0	1	2	3	4	5	6

## TRATAMIENTO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

### Tratamiento conservador – Vigilancia expectante

Muchos hombres con HPB poder presentarse asintomáticos o con síntomas leves que ocasionan muy poco impacto en la calidad de vida, en estos casos la estrategia de elección es la modalidad de tratamiento llamada vigilancia expectante dado que

muchos de los síntomas obstructivos urinarios tienden a desaparecer en el tiempo o a permanecer estables durante varios años (2,3).

## **Tratamiento Farmacológico**

### **Alfabloqueadores**

Los alfa 1 bloqueadores actúan mediante la inhibición de la noradrenalina liberada endógenamente en las células del músculo liso de la próstata, de esta manera se reduce el tono prostático y la obstrucción extrínseca de la vejiga (2,3). La contracción de la próstata humana es mediada predominantemente por los alfa adrenoreceptores (31). Se ha observado que el tratamiento con alfa 1 bloqueadores tiene poco efecto urodinámicamente demostrable en la resolución de resistencia de la uretra prostática en la obstrucción urinaria (32).

Estudios controlados han mostrado que los alfabloqueadores reducen el IPSS en aproximadamente un 30% a 40% e incrementan el Q<sub>máx</sub> en 20% a 25% (33). Dicho grupo de medicamentos son capaces de reducir tanto los síntomas de almacenamiento como los de vaciamiento, asimismo, el tratamiento con alfabloqueadores es igualmente eficaz independientemente del tamaño de la próstata en el primer año de tratamiento, pero muestra más eficacia en pacientes con próstatas pequeñas (< 40 ml) que en aquellos con próstatas de mayor tamaño en estudios a largo plazo (34,35).

Los eventos adversos más comúnmente relacionados con los alfabloqueadores son astenia, vértigo e hipotensión ortostática (22). Los pacientes con comorbilidades cardiovasculares o quienes reciben tratamientos vasoactivos concomitantes, pueden ser susceptibles a la presentación de dichos eventos adversos (36).

Actualmente los alfabloqueadores son considerados la primera línea de tratamiento en la reducción de los síntomas urinarios obstructivos bajos secundarios a la HPB debido a su rápido inicio de acción y baja tasa de eventos adversos graves (3).

### **Inhibidores de la 5 alfa reductasa**

Los efectos de los andrógenos en la próstata están mediados por la dihidrotestosterona, que es convertida principalmente en las células del estroma prostático de su precursora la testosterona por el efecto de la enzima 5 alfa reductasa (3). Existen 2 isoformas de dicha enzima: La 5 alfa reductasa tipo 1 con menor expresión y actividad en la próstata pero con actividad predominante en tejidos extraprostáticos como la piel y el hígado; y la 5 alfa reductasa tipo 2 con predominante expresión y actividad en la próstata (22). El finasteride inhibe únicamente la 5 alfa reductasa tipo 2 mientras que el dutasteride inhibe las 2 isoformas, sin embargo, el efecto de esta inhibición dual permanece poco claro desde el punto de vista clínico (22).

Los inhibidores de la 5 alfa reductasa actúan por medio de la inducción de la apoptosis de las células epiteliales prostáticas, produciendo una reducción del tamaño de la próstata entre un 18% a 28% y un descenso del PSA circulante cerca del 50% después de 6 a 12 meses de tratamiento, esta reducción tanto del volumen prostático como del PSA puede ser mayor con tratamiento a largo plazo (37).

Los efectos clínicos de este grupo de fármacos son evidentes después de un tratamiento de 6 a 12 meses. Después de 2 a 4 años de tratamiento los inhibidores de la 5 alfa reductasa reducen los síntomas obstructivos urinarios bajos mediante la

disminución del IPSS entre 15 a 30%, disminuyes el volumen prostático un 18 a 28% e incrementan el Q<sub>máx</sub> en la uroflujometría aproximadamente 1.5 a 2 ml/s (38).

Los eventos adversos más relevantes de los inhibidores de la 5 alfa reductasa están relacionados con la función sexual, incluyendo, reducción en la libido, disfunción eréctil y menos frecuentemente desordenes eyaculatorios como eyaculación retrógrada o disminución del volumen eyaculado (39).

El tratamiento con inhibidores de la 5 alfa reductasa debe ser considerado en hombres con síntomas urinarios moderados a severos y tamaños prostáticos superiores a 40 ml, o en quienes la concentración sérica del PSA se encuentre mayor a 1.4 – 1.6 ng/mL, debido a su lento inicio de acción (2,3,16). Su efecto es útil en tratamientos a largo plazo (varios años) y su efecto en la disminución del PSA circulante debe ser tomada en cuenta en la evaluación del tamizaje para cáncer de próstata dado su aumento en la proporción de falsos negativos (22).

### **Antimuscarínicos**

El principal neurotransmisor en la vejiga es la acetilcolina que estimula receptores muscarínicos en la superficie de las células del músculo detrusor (2). Sin embargo, los receptores muscarínicos no son expresados únicamente en las células de músculo liso, también se expresan dichos receptores en células epiteliales de las glándulas salivales, células uroteliales de la vejiga urinaria o en células del sistema nervioso central y periférico (22).

Existen 5 subtipos de receptores muscarínicos en humanos (M1 – M5), de los cuales predominantemente los subtipos M2 y M3 se expresan en el detrusor. Aunque

aproximadamente el 80% de estos receptores son del subtipo M2 y 20% son M3, solo los subtipo M3 han sido vinculados con la contractilidad de la vejiga urinaria en humanos sanos (40).

El rol de los receptores M2 permanece poco claro, sin embargo en hombres con vejiga neurogénica y en modelos experimentales en animales con vejiga neurogénica u obstrucción al tracto de salida vesical, los receptores M2 se han visto involucrados en la contracción del músculo liso (41). El detrusor es inervado por fibras nerviosas parasimpáticas de los niveles medulares S2 a S4, a través de los nervios pélvicos que liberan acetilcolina después de la despolarización, la acetilcolina estimula los receptores postsinápticos muscarínicos ligados a una proteína G, produciendo de esta manera la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico y abriendo los canales de calcio en la membrana celular y por ende, la contracción del músculo liso (23). La inhibición de los receptores muscarínicos reduce la contracción del músculo liso de la vejiga (22).

Los eventos adversos relacionados al uso de antimuscarínicos son xerostomía 16%, estreñimiento 4%, dificultades relacionadas con la micción 2%, nasofaringitis 3% y ortostatismo 5% (3). Los antimuscarínicos no se recomiendan en hombres con obstrucción al tracto de la salida de la vejiga dado su efecto el reducir la contractilidad vesical que pudiera relacionarse con aumento en el volumen postmiccional y en retención urinaria aguda (3).

### **Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa**

El óxido nítrico es un importante neurotransmisor no adrenérgico, no colinérgico, que se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por las óxido nítrico sintetasas (3). Después de sintetizado, el óxido nítrico difunde en las células y estimula la

síntesis de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) que a su vez activa proteínas cinasas, canales iónicos y fosfodiesterasa ligadas a cGMP que ocasionan la relajación del músculo liso mediante la depleción intracelular de calcio y la desensibilización de proteínas contráctiles (42). El efecto del cGMP es finalizado por las enzimas fosfodiesterasas que catalizan la hidrólisis del cGMP a una forma inactiva.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa incrementan la concentración y prolongan la actividad del cGMP intracelular, reduciendo de esta manera el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra (43). Se han identificado 11 diferentes tipos de enzimas fosfodiesterasa, de las cuales las tipo 4 y 5 predominan en la zona de transición de la próstata humana, vejiga y uretra (43). Solamente el tadalafil ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de los síntomas urinarios obstructivos ocasionados por la HPB (3).

Los eventos adversos relacionados al uso de los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa son cefalea, rubor facial, mareo, dispepsia, congestión nasal, mialgia, hipotensión, síncope, tinnitus, conjuntivitis, visión borrosa (44). Deben ser evitados en pacientes que reciben concomitantemente nitratos, alfabloqueadores como doxazosina y terasozina, pacientes con angina inestable, infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos, insuficiencia cardiaca congestiva NYHA estadio 2, hipotensión, insuficiencia hepática o renal (3).

## **Fitoterapia**

La fitoterapia comprende el uso con fines terapéuticos de varios extractos de plantas, actualmente hay controversia respecto a su efecto atribuible en la mejoría de los síntomas obstructivos urinarios bajos ocasionados por la HPB (3). Los

componentes aislados corresponden a fitoesteroles, beta sitosterol, ácidos grasos y lecitinas (45). Estudios in vitro han demostrado que poseen efecto antiinflamatorio, antiandrogénico, reduce la globulina ligadora de hormonas sexuales, inhibe las enzimas aromatasa, lipooxigenasa, 5 alfa reductasa, factor de crecimiento estimulante de la proliferación de células prostáticas, alfa adrenoreceptores, receptores muscarínicos, mejoran el funcionamiento del detrusor y neutralizan los radicales libres (45,46).

Las plantas más ampliamente utilizadas para la elaboración de los extractos son: Cucurbita pepo (semillas de calabaza), Hypoxis rooperi (pasto estrella surafricano), Pygeum africanum (corteza de árbol de ciruelo africano), Secale cereale (centeno de polen), Serenoa repens (bayas de palma enana americana o saw palmetto), Urtica dioica (raíces de la ortiga) (45–47). El uso de la fitoterapia no está recomendado debido a la heterogeneidad de productos disponibles, variabilidad en la dosificación y en la manufactura de los medicamentos y problemas metodológicos relacionados con la publicación de los estudios realizados (3).

## **TERAPIA COMBINADA**

### **Alfabloqueadores e inhibidores de 5 alfa reductasa**

Esta combinación ha demostrado una gran mejoría de los síntomas obstructivos urinarios bajos cuando se compara con la monoterapia con cualquiera de estos 2 medicamentos, incrementando el Q<sub>máx</sub> y siendo superior que la monoterapia en la prevención de la progresión de la enfermedad (2,3). Sin embargo, la terapia combinada se asocia a mayor presentación de eventos adversos, de esta manera se debe considerar su aplicación a pacientes que tienen síntomas urinarios obstructivos moderados a severos y están en riesgo de progresión de la enfermedad

(altos volúmenes prostáticos, elevadas concentraciones de PSA sérico, edad avanzada) (2,4,35). Debe ser utilizada esta terapia en periodos largos de tratamiento (por lo menos 12 meses) (3).

### **Alfabloqueadores y antimuscarínicos**

La combinación de estos 2 mecanismos de acción busca antagonizar los alfa 1 adrenoreceptores y los receptores muscarínicos M2 y M3 en el tracto urinario bajo, de tal manera se ha evidenciado mayor eficacia en la reducción de frecuencia urinaria, nocturia y el IPSS comparado con la monoterapia con alfa bloqueador (3). Dicha combinación también mostró una reducción significativa en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia y un incremento en la calidad de vida (48). La recomendación acerca del uso de esta terapia combinada se dirige a los pacientes con síntomas urinarios irritativos bajos en quienes el control de los síntomas de almacenamiento ha sido insuficiente con la monoterapia con alfabloqueadores (2,3).

### **Toxina botulínica**

La toxina botulínica es la exotoxina producida por la bacteria Clostridium Botulinum, esta toxina de 150 kDa, es la más potente neurotoxina conocida en humanos y causa el botulismo. Actualmente se conocen 7 subtipos de toxina botulínica (Tipos A – G), de los cuales los subtipos A y B han sido manufacturados para uso en humanos (3). Solo existe experiencia en el uso de inyecciones intraprostáticas de toxina botulínica en humanos con el subtipo A (49). El mecanismo de acción ha sido evaluado en estudios con animales pero aún no está completamente entendido.

La toxina botulínica bloquea la liberación de neurotransmisores (principalmente acetilcolina y noradrenalina) de las neuronas presinápticas (50,51). La toxina directa o indirectamente reduce los síntomas del tracto urinario bajo mediante la inducción de apoptosis de las células prostáticas (epiteliales), dando lugar a atrofia tisular, reducción del volumen prostático (52), inhibición de neuronas sensitivas en la próstata y de esta manera reducción de señales aferentes al sistema nervioso central y relajación de las células musculares lisas en el parénquima prostático con reducción de la obstrucción prostática benigna (50). Una autorregulación negativa de los receptores alfa 1a – adrenérgicos en la próstata, puede contribuir a la relajación de las células de músculo liso (50).

Otros mecanismos de acción posiblemente estén relacionados con una denervación química que puede tener una influencia negativa en el crecimiento prostático (3). La toxina botulínica se puede inyectar bajo visión ecográfica en el parénquima prostático por vía transperineal, transuretral o transrectal mediante la utilización de una aguja de 21 – 23 Fr, la vía más frecuentemente descrita es la transperineal (12,18,53–55), mientras que las otras dos han sido usadas con menos frecuencia (49). Botox (Allergan, Irving, CA, USA) es usada en la mayoría de los estudios (12,18,49,53,54).

Diferentes dosis terapéuticas (100 – 300 U Botox o 300 – 600 U Dysport) y diluciones (25 – 50 U Botox/ml o 75 U Dysport/ml) han sido usadas en varios estudios, pero dichas dosis y diluciones no han sido sistemáticamente evaluadas (3). Dosis de 100 unidades de Botox han sido sugeridas para próstatas con tamaños < 30 cc, 200 unidades para próstatas entre 30 y 60 cc y 300 unidades para próstatas con tamaño > a 60cc (12). Para Dysport, se han usado 300 unidades para próstatas con tamaño < 30 cc y 600 unidades para próstatas > 30 cc (56). La mayoría de los pacientes fueron intervenidos sin anestesia, con anestesia local o con sedación (12,18,49,53,54).

Una revisión de los estudios controlados, aleatorizados o de estudios observacionales prospectivos hasta el 2010, mostró que el uso de toxina botulínica administrada por inyección intraprostática para el tratamiento de la HPB y los síntomas obstructivos del tracto urinario bajo secundarios; mejoraba el IPSS,) en 20 estudios, con significancia clínica para los pacientes incluidos) (57). De manera congruente, el  $Q_{\text{máx}}$  (tasa de flujo urinario máximo durante la uroflujometría libre) se incrementó en todos los estudios (alcanzando significancia estadística en la mayoría de estudios. La reducción del volumen prostático varió entre las diferentes series y fue estadísticamente significativa en 18 estudios (57).

La duración de los efectos del tratamiento también fue variable con un rango entre 3 a 30 meses (57). En pacientes con episodios de retención urinaria previa a la administración intraprostática de toxina botulínica, se evidenció que la mayoría de los pacientes pudieron tener micción espontánea alrededor del primer mes posterior al tratamiento (12,18,49,53,54,57). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia dosis dependiente en los estudios en donde se comparaban diferentes dosis de toxina administradas a paciente con HPB (9,58).

Poco es conocido en la actualidad acerca de los efectos a largo plazo y la durabilidad del tratamiento; el volumen prostático parece incrementarse de nuevo después de 6 a 12 meses a pesar de una mejoría estable en la sintomatología y en las mediciones del  $Q_{\text{máx}}$  y residuo postmiccional, las tasas de requerimiento de nuevo tratamiento con toxina Botulínica fueron hasta del 29% (59).

En todos los estudios fue bien tolerada la inyección intraprostática de toxina botulínica, las principales complicaciones reportadas posterior al tratamiento incluyeron disuria, hematuria, epididimitis, prostatitis y eventos inespecíficos entre

el 35% de los pacientes (57). En adición a lo anterior, los pacientes pueden requerir colocación de sonda uretral o realización de cateterismos vesicales intermitentes durante el periodo postoperatorio temprano (1 semana a 1 mes) (54,60,61). La inyección intraprostática de toxina botulínica en pacientes con HPB no tuvo impacto en la función sexual (57,62).

Estos estudios iniciales indicaron que la inyección en el parénquima prostático de toxina botulínica se perfilaba como una modalidad de tratamiento mínimamente invasivo, rápido, con resultados iniciales prometedores para el manejo sintomático y con una baja morbilidad para pacientes con refractariedad al tratamiento médico y episodios asociados de retención urinaria, sin embargo este emergente tratamiento ha sido utilizado en muy pocos pacientes y los estudios han tenido un limitado seguimiento (2,3). Estudios recientes no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con toxina y el grupo placebo (57).

Se requieren ensayos clínicos controlados con una mayor muestra de pacientes, aleatorización, comparación con grupos de tratamientos convencionales tales como fármacos, procedimientos quirúrgicos, otros tratamientos mínimamente invasivos, evaluación sistemática de dosis y diluciones y seguimiento a largo plazo, para juzgar adecuadamente el valor de la inyección intraprostática de toxina botulínica en el contexto de otros tratamientos médicos o quirúrgicos del complejo de síntomas del tracto urinario bajo asociados con la HPB (2,3,12,18,49,53,54,57).

## **9. PROPÓSITO**

El propósito del presente trabajo consistió en seleccionar y analizar la evidencia más relevante con el fin de plantear en la comunidad científica la posibilidad de diseñar y ejecutar estudios más estructurados sobre el uso de la toxina como manejo de síntomas del tracto urinario en pacientes con hiperplasia prostática benigna.

Es por esta razón que se pretendió mediante este estudio abordar nuevas estrategias de manejo de la HPB tal como la aplicación intraprostática de toxina botulínica en pacientes con sintomatología urinaria obstructiva baja y mediante la evidencia disponible determinar la efectividad en el control de los síntomas teniendo como estimadores de este efecto la aplicación del IPSS así como de variables urodinámicas y volumétricas de la próstata.

## **10. METODOLOGÍA**

### **10.1. DISEÑO Y DEFINICION DEL MÉTODO**

El estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura que busca establecer en pacientes portadores de hiperplasia prostática benigna el uso de nuevas alternativas terapéuticas no quirúrgicas como la inyección intraprostática de toxina botulínica, valorando su efectividad según una escala aprobada para la medición de síntomas urinarios (IPSS).

## **PREGUNTA PICO**

**P:** Pacientes con diagnóstico de Hiperplasia prostática benigna sin indicación de tratamiento quirúrgico

**I:** Aplicación Intraprostática de toxina botulínica

**C:** Pacientes que recibieron placebo o tratamiento farmacológico convencional

**O:** Eficacia en la modificación de los síntomas

## **10.2. PLANTEAMIENTO DE LAS HIPÓTESIS**

### **10.2.1. HIPÓTESIS NULA**

El efecto de la inyección intraprostática de toxina botulínica no produce modificación estadísticamente significativa de los síntomas derivados de la Hiperplasia prostática benigna según el IPSS y las variables de desenlace evaluadas (Q<sub>máx</sub>, volumen residual, eventos adversos).

### **10.2.2. HIPÓTESIS ALTERNA**

El efecto de la inyección intraprostática de toxina botulínica produce una modificación estadísticamente significativa de los síntomas derivados de la Hiperplasia prostática benigna según el IPSS y las variables de desenlace evaluadas (Q<sub>máx</sub>, volumen residual, eventos adversos).

## **10.3. POBLACIÓN OBJETO**

Ensayos clínicos aleatorizados, que contemplen la inyección intraprostática de toxina botulínica para manejo de síntomas ocasionados por la hiperplasia prostática

benigna, independiente de la edad de presentación de la patología, excluyendo aquellos estudios que contemplen pacientes que hayan recibido manejo quirúrgico previo.

#### **10.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

##### **10.4.1. TIPOS DE ESTUDIOS:**

- Ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con HPB
- Estudios en humanos que tuvieron como medida principal de resultado el IPSS

##### **10.4.2. OTRAS CONSIDERACIONES**

- Intervenciones iguales o mayores a tres meses
- Artículos en español e inglés
- Publicados desde el 1ro de enero del año 2000, hasta el 31 de diciembre del año 2014.
- Validez interna: se analizó mediante la escala de Jadad la aleatorización, así como el seguimiento de todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y se tuvo en cuenta el análisis por intención de tratar.
- Validez externa: se valoró de acuerdo a los criterios de selección de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, así como la intervención analizada y su duración.

#### **10.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Estudios que incluyeron otro tipo de patología urológica a parte de la HPB como causante de Síntomas del tracto urinario bajo (STUB).
- Estudios que incluyeron tratamiento quirúrgico curativo previo.

- Estudios que incluyeron uso de toxina botulínica para manejo de cualquier otra condición urológica.
- Estudios que incluyeron pacientes con sospecha o confirmación de cáncer de próstata o vejiga.

## **10.6. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN**

Se seleccionó como medida de efectividad de los estudios los cambios observados en una escala validada por la asociación Americana de Urología para los síntomas urinarios obstructivos bajos debidos a la hiperplasia prostática benigna (International Prostate Symptoms score) antes y después de la intervención (28–30).

## **10.7 VARIABLES**

### **10.7.1 VARIABLES DEPENDIENTES**

- IPSS al inicio y al final del tratamiento

### **10.7.2. VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Edad
- Volumen prostático
- Volumen residual postmiccional
- Dosis de Toxina Botulínica
- Tipo de toxina Botulínica
- Vía de administración
- Tiempo de seguimiento
- Tratamientos no quirúrgicos previos utilizados

## 10.7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Posterior a la selección de palabras clave y determinación de límites según el objetivo de la investigación se revisaron las bases de datos que incluían resúmenes y trabajos completos, aquellos artículos que no eran de libre acceso fueron obtenidos a través del sistema integrado de búsqueda de la Universidad del Rosario.

### 10.7.1. RECURSOS

Bases de datos:

Colaboración Cochrane, EBSCO, OVID, EMBASE, NCBI, Science Direct, LILACS

Registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

### 10.7.2. PALABRAS CLAVE

Se utilizaron las palabras: Hiperplasia prostática benigna, Hipertrofia prostática benigna, Prostatismo, Síndrome del tracto urinario inferior, Uropatía obstructiva, Toxina botulínica, estas palabras se buscaron en idioma Inglés y Español.

Con los términos MeSH:

- Prostatic Hyperplasia
  - Hyperplasia, Prostatic
  - Prostatic Hypertrophy
  - Adenoma, Prostatic
  - Prostatic Adenomas
  - Benign Prostatic Hyperplasia
  - Prostatic Hyperplasia, Benign
  - Prostatic Hypertrophy, Benign

- Prostatism
- Prostate
- Botulinum Toxins, Type A
  - Botulinum Neurotoxin A
  - Neurotoxin A, Botulinum
  - Clostridium Botulinum Toxin Type A
  - Botulinum A Toxin
  - Toxin, Botulinum A
  - Botulinum Toxin Type A
  - Toxins, Botulinum
  - Botulinum Toxin
  - Clostridium botulinum Toxins

También se realizó la búsqueda bajo los siguientes términos no MeSH:

- Urinary Bladder Neck Obstruction
- Lower Urinary Tract Symptoms
- Bladder outlet obstruction
- Benign prostatic obstruction
- OnabotulinumtoxinA
- International Prostatic Symptom Score

Se utilizaron los operadores booleanos AND, OR y NOT, y se elaboró el siguiente algoritmo de búsqueda:

- "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh] AND "Prostatic Hyperplasia"[Mesh]
- "Prostatism"[Mesh] AND "Botulinum Toxins"[Mesh]
- "Prostatism"[Mesh] AND "Botulinum Toxins, Type A"[Mesh]
- (("urinary bladder neck obstruction"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "obstruction"[All Fields]) OR "urinary bladder neck obstruction"[All Fields]) AND ("botulinum toxins, type a"[MeSH Terms] OR "type a botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum toxins, type a"[All Fields])
- Benign AND prostatic AND hyperplasia AND botulinum AND toxin NOT "prostate cáncer"

- Benign AND prostatic AND hyperplasia AND botulinum AND toxin NOT “bladder cáncer”

## 10.8. CALIDAD DE LA METODOLOGÍA

Para la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos, así como el control de sesgos, se utilizó la escala de Jadad, teniendo en cuenta su efectividad demostrada como la herramienta más utilizada para la evaluación de estos estudios además de su facilidad de uso e interpretación (63).

Tabla 2. Escala de validación de la calidad de un ensayo clínico, adaptado de: Jadad AR, Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996

ESCALA DE JADAD		
CRITERIOS	SI	NO
¿Se explica en la descripción del estudio que fue aleatorizado?	1	0
¿Se explica en la descripción del estudio que fue doble ciego?	1	0
¿Se describen las pérdidas y abandonos?	1	0
¿Fue la aleatorización apropiada?	1	-1
¿Fue el enmascaramiento apropiado?	1	-1
<b>Si la suma de puntos es menor de 3, el ensayo es de baja calidad</b>		

## 10.9. PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Posterior a la búsqueda en las bases de datos se procedió a la selección de los estudios que fueron incluidos para el análisis, de la siguiente manera:

1. Integración de resultado y supresión de duplicados
2. Revisión de resúmenes donde se descartaron estudios no relevantes para la investigación.

3. Selección de ensayos clínicos aleatorizados con recuperación de artículos completos.
4. Validación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
5. Toma de decisión y extracción de datos para el análisis estadístico.

#### **10.10. CONTROL DE LOS DATOS**

Cada uno de los artículos seleccionados se revisó por parte de los dos investigadores de manera independiente, se realizó la extracción y validación correspondiente, no se presentó discrepancia en cuanto al análisis y elaboración de conclusiones finales por lo que no fue necesaria la intervención de un epidemiólogo externo.

#### **10.11. CONTROL DE SEGOS**

Con el objetivo de la elaboración de una revisión sistemática que incluya la mejor evidencia posible se realizó un análisis objetivo de la prevención de sesgos que se pudieron haber presentado, utilizando la escala de JADAD, se identificaron los siguientes:

- Sesgos de selección: con la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos, se determinó si la población incluida en los estudios cumplió los requisitos de aleatorización y cegamiento.
- Sesgos de confusión: Se tuvo en cuenta la revisión de los criterios de exclusión como causante de síntomas del tracto urinario bajo
- Sesgos de publicación: Para evitar incurrir en sesgos de selección se revisaron bases de datos de literatura gris, así como el registro de ensayos clínicos del servicio de salud de los Estados Unidos, con el fin de incluir toda la información disponible.

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

Tomando como base de la investigación clínica el principio ético de la autonomía de las personas, la no maleficencia, beneficencia y justicia; en la presente revisión sistemática, se tomó como base la Resolución 8430 de 1993 para la selección de los artículos. La misma no representa riesgo para los participantes.

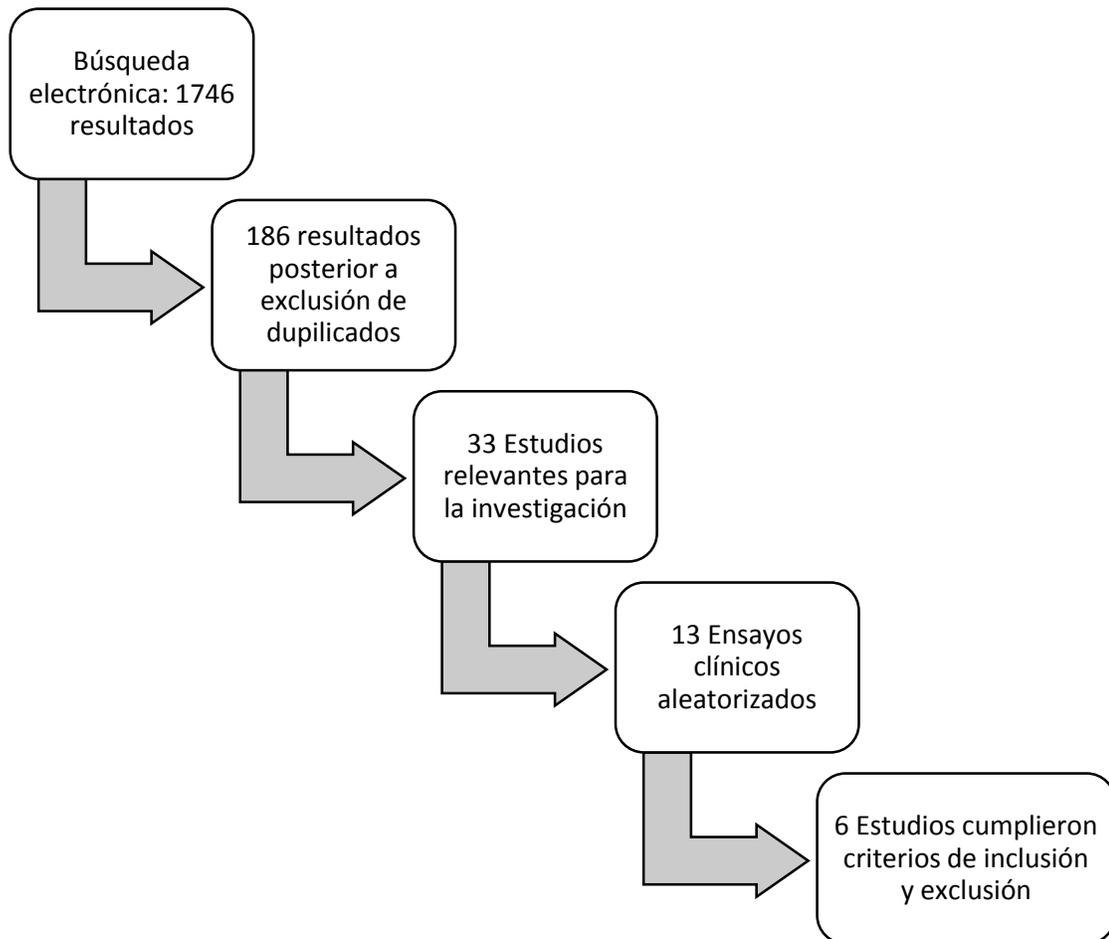
Los autores guardaron rigurosidad metodológica y declaran no tener conflictos de interés.

## **12. RESULTADOS**

La búsqueda de bibliografía se realizó entre julio del 2014 y junio del 2015, se encontraron 1746 artículos en las bases de datos mencionadas, de los cuales se obtuvieron 186 resultados posterior a la eliminación de duplicados. De este número se encontraron 33 estudios relevantes para la investigación, de los cuales 13 correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados y 6 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, tomando como principal variable los cambios en el International Prostate symptoms score antes y después de la intervención.

## 12.1. DIAGRAMA DE BÚSQUEDA

Cuadro Número 1:



## 12.2 RESUMEN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS

**Título:** A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia (55).

**Diseño:** Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo.

**Características:** Explorar la eficacia de la toxina botulínica tóxica tipo A en dosis de 100 U, 200 U y 300 U versus placebo. Estudio fase II

**Participantes:** Un total de 373 pacientes mayores de 50 años con hiperplasia prostática benigna y una calificación mayor a 12 según la escala de IPSS, volumen prostático entre 30 y 100 mililitros, y flujo urinario máximo entre 5 y 15 mililitros/segundo. Se incluyeron pacientes quienes en el momento del estudio no estuvieran recibiendo tratamiento oral para la Hiperplasia prostática benigna, con un tiempo de lavado entre 15 y 90 días según el tipo de medicamento recibido previamente. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento quirúrgico o mínimamente invasivo para su HPB, aquellos con un PSA mayor de 10, historia de prostatitis, cáncer de vejiga, infecciones urinarias recurrentes, uso de toxina botulínica para cualquier otra condición urológica.

**Intervención:** Única inyección de toxina botulínica tipo A por vía transperineal (63) o transrectal (311) de placebo (94) o toxina botulínica en dosis de 100U (95), 200U (94) o 300U (97).

**Desenlaces:** El desenlace primario fue los cambios en el IPSS basal a la semana 12 de exploración. Los desenlaces secundarios fueron los cambios en el volumen total de la próstata, zona de transición y flujo urinario máximo.

**Eventos adversos:** Hematuria (8%), Hemospermia (5%), infección de vías urinarias (3.7%), Retención urinaria aguda (3.2%).

**Seguimiento:** 2, 4, 8 y 12 semanas, después cada 8 semanas hasta completar 72, se realizó un análisis por intención de tratar.

**Resultados:** Cambios significativos se dieron en el IPSS basal, lo cual se observó en todos los grupos, incluido el placebo a la semana 12, con una  $p < 0.001$  sin diferencia estadística entre la toxina botulínica y el placebo. En un análisis post hoc se evidenció una reducción significativa del IPSS versus placebo en el grupo de 200U en quienes previamente había recibido tratamiento con  $\alpha$ -bloqueantes (n=180).

Conclusiones: La reducción en los síntomas asociados a la hiperplasia prostática benigna se observaron en todos los grupos incluido el placebo, sin significancia entre los grupos. Los hallazgos en el análisis post Hoc en hombres que previamente recibieron tratamiento con  $\alpha$ -bloqueantes se explorará en un estudio con adecuado diseño.

**Título: Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses (58).**

Diseño: Aleatorizado comparando dos dosis del medicamento.

Características: Evaluar la eficacia y seguridad de la inyección intraprostática de dos dosis de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la HPB

Participantes: 34 hombres mayores de 54 años, en quienes ha fallado el tratamiento oral convencional y cursaban con síntomas dados por un IPSS mayor de 8, Qmáx menor de 12 y una próstata aumentada de tamaño al tacto rectal. Los criterios de exclusión incluyen cirugía para HPB, IVU recurrente, cáncer de próstata o vejiga, cirugía o radioterapia pélvica para otra condición clínica, uso de medicamentos para la HPB en los 3 últimos meses, retención urinaria.

Intervención: Inyección transrectal de 100 U (17) y 200 U (17).

Desenlaces: Evaluación de IPSS, Qmáx, PVR, PSA y VPT antes de la intervención, 3 y 6 meses después.

Eventos adversos: IVU 5.8%, Retención Urinaria 5.8%, Hematuria 5.8%, sin diferencias significativas entre grupos.

Tiempo de seguimiento: 3 y 6 meses.

Resultados: Ambas dosis mostraron mejoría en el IPSS basal, PVR, Qmáx a los 3 y 6 meses. El VPT mostró mejoría solo con la dosis de 200 U a los 6 meses. Los

niveles de PSA mejoraron a los 6 meses con la dosis de 200 U, y a los 3 y 6 meses con la dosis de 100 U

Conclusiones: La eficacia de las dos dosis de Toxina Botulínica tipo A son similares para el tratamiento de la HPB en el seguimiento a corto plazo.

**Título: Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia (53).**

Diseño: Estudio Aleatorizado comparando dos tipos de intervención

Características: Evaluar el efecto e investigar el mecanismo asociado a la toxina botulínica tipo A, aplicado al tratamiento de la HPB.

Participantes: Pacientes entre los 45 y 84 años, con síntomas de HPB y próstata aumentada de tamaño al tacto rectal, se excluyeron aquellos con trastornos neurogénicos de vaciado, cáncer de próstata o vejiga, o aquellos con PSA mayor o igual a 15.

Intervención: El total de los participantes fueron tratados con 4 mg de doxazosina (42) y 0.2 mg de tamsulosina (10) durante 1 mes, se dividieron dos grupos aleatorizados donde 26 pacientes recibieron además del tratamiento oral una dosis de 100 u, 200 u o 300 u de toxina botulínica tipo A (según el volumen prostático) por vía transperineal.

Desenlaces: Cambios en el IPSS basal, calidad de vida valorada con el IPSS; cambios en el Qmáx, PSA, VPT y PVR.

Eventos adversos: No se reportaron eventos adversos.

Seguimiento: 1, 3 y 6 meses.

Resultados: Se observaron reducciones del IPSS basal en ambos grupos (23.8% para el grupo Toxina y 27.8 para el grupo Toxina +  $\alpha$  bloqueante) sin significancia estadística ( $p=0.337$ ) al primer mes de observación, además de cambios en todos los parámetros evaluados, sin significancia estadística entre los grupos.

Conclusiones: La inyección de toxina botulínica para ser una alternativa para el tratamiento de la HPB. Las diferencias después de un mes de evaluación entre los dos grupos pueden sugerir que la influencia adrenérgica puede reforzar el efecto anticolinérgico de la Toxina botulínica tipo A.

**Título: Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy (13).**

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego.

Participantes: 60 pacientes con volumen prostático > 60 ml con respuesta no satisfactoria a terapia medica combinada ( $\alpha$  bloqueadores + Inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa). IPSS > 8 después de 12 meses de tratamiento con terapia combinada y progresión de sintomatología urinaria obstructiva. Q<sub>máx</sub> < 12 ml/s y/o residuo postmiccional > 100 ml. PSA < 4.0 ng/ml o > 4.0 ng/ml con biopsia de próstata negativa para malignidad.

Criterios de exclusión: Pacientes anticoagulados, pacientes con tendencia al sangrado, infección del tracto urinario, función cardiopulmonar deteriorada, hipertensión arterial no controlada, vejiga neurogénica, función hepática o renal anormal.

Intervención: Grupo experimental: 30 pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir aplicación intraprostática de Toxina botulínica Tipo A en adición a su tratamiento médico de base ( $\alpha$  bloqueadores + Inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa).

Grupo control: 30 pacientes aleatoriamente seleccionados continuaron la terapia combinada ( $\alpha$  bloqueadores + Inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa).

Fue establecido por los investigadores como desenlace satisfactorio: Reducción del IPSS en 25 %, reducción en el volumen prostático del 25%, incremento en el Q<sub>máx</sub> en 2.5 ml/s, reducción residuo postmiccional del 25%. Si los pacientes no cumplían con estas condiciones 1 a 2 meses después de colocada la primera inyección, se les administró una segunda dosis de 200 u de Toxina botulínica. La dosis máxima de Toxina fue 600 U.

Características: 200 U de toxina botulínica en un volumen del 20% del volumen prostático total fueron inyectadas por vía transperineal guiado por ecografía. Punción única en cada lóbulo. Si el paciente tenía lóbulo medio, se realizó inyección a éste para garantizar la adecuada distribución del medicamento en la próstata.

Sitio de inyección: Porción media de la zona de transición

Eventos adversos: Retención urinaria aguda (6%), Hematuria (14%), Infección del tracto urinario (2%)

Seguimiento: Grupo control: 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses. Grupo experimental: 2 y 6 semanas posteriores a la inyección, y posteriormente 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses.

Desenlaces:

- Desenlace primario: Cambios en el Volumen prostático a los 6 y 12 meses.
- Desenlace secundario: IPSS, QoL-I, Q<sub>máx</sub>, Índice de zona de transición, residuo postmiccional, PSA, a los 12 meses.

Resultados: Hubo reducción en IPSS y volumen prostático e incremento en Q<sub>máx</sub> a los 6 meses en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se evidenció diferencia estadísticamente significativa en el grupo experimental en el QoL-I. Los cambios fueron visibles en el grupo experimental a las 6 semanas, pero no mostraron mejoría posterior a los 3 meses del tratamiento inicial. No hubo diferencias entre los resultados de los pacientes que tenían volumen prostático >80 ml o < 80 ml, tampoco hubo diferencias según dosis de 200 U ó 400U.

**Título: Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled study (18).**

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.

Participantes: Pacientes entre 50 y 80 años a quienes se midió al inicio del estudio PVR, PSA, IPSS, VPT mediante ecografía transrectal de próstata. Los criterios de inclusión utilizados fueron Síntomas urinarios obstructivos moderados y severos, Q<sub>máx</sub> < 15 ml/s, próstata aumentada de tamaño clínicamente detectada mediante tacto rectal.

Criterios de exclusión: Vejiga neurogénica, cáncer de próstata o de vejiga, PSA > 10 ng/ml, cirugía prostática previa, tratamiento previo con toxina botulínica.

Intervención: Aplicación intraprostática de 4 ml de solución (2 ml a cada lóbulo de la próstata) por vía transperineal guiado por ecografía. Pacientes en el grupo control (n = 15) recibieron solución salina, Pacientes en el grupo experimental (n = 15) recibieron 200U de toxina botulínica.

Eventos adversos: Ninguno reportado.

Seguimiento: 1, 2 hasta 19 meses.

Resultados: Grupo control: 2 pacientes experimentaron mejoría al mes de tratamiento, 3 pacientes experimentaron mejoría a los 2 meses.

Grupo experimental: 11 pacientes experimentaron mejoría subjetiva al mes de tratamiento con los siguientes hallazgos: el IPSS se redujo en un 54% con respecto a su puntaje inicial, el PSA descendió un 42%, el VPT descendió 54 %, VRP descendió 60%, Q<sub>máx</sub> se incrementó de  $8.1 \pm 2.1$  a  $14.9 \pm 2.1$  ml/s. A los 2 meses del tratamiento, 13 pacientes refirieron mejoría subjetiva de los síntomas, el IPSS se redujo en un 65% comparado con los valores al inicio del estudio, el PSA se redujo en 51% pero no fue estadísticamente significativo con relación al primer mes de tratamiento, el volumen prostático se redujo en 68%, residuo postmiccional se redujo en 83%. El Q<sub>máx</sub> no se modificó con relación al primer mes del tratamiento.

Desenlaces: El desenlace primario consistió en la evaluación del IPSS, el desenlace secundario en la evaluación del volumen prostático, PSA, VRP y Q<sub>máx</sub>.

Conclusiones: La inyección intraprostática de toxina botulínica es una terapia prometedora en el manejo de los pacientes con HPB, es un procedimiento sencillo y bien tolerado, puede considerarse en pacientes que presentan alto riesgo quirúrgico.

**Título: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia (15).**

Objetivo: Eficacia y tolerabilidad de toxina botulínica vs placebo en pacientes con LUTS/BPH previamente tratados con medicamentos

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, fase 2, controlado con placebo.

Participantes: Pacientes mayores de 45 años de edad con IPSS > 14, Q<sub>máx</sub>: 4 a 15 ml/s, volumen prostático: 30 a 80 ml. Dichos pacientes habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con  $\alpha$  bloqueadores y/o inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa. Grupo placebo (n=157), grupo intervención (n=158).

Intervención: Administración intraprostática de 200 u de toxina botulínica vs placebo.

Características: Se realizó período de lavado de 2 semanas para  $\alpha$  bloqueadores y de 3 meses para inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa.

Eventos adversos: No reportados.

Seguimiento: 6, 12 y 24 semanas.

Desenlaces: Desenlace primario: Cambio en el estado basal del IPSS a la semana 12. Desenlace secundario: Cambios en el estado basal del IPSS, Q<sub>máx</sub>, volumen prostático, residuo postmiccional a la semana 6, 12 y 24.

Resultados: 315 pacientes fueron aleatorizados y tratados encontrando descenso en el estado basal del IPSS en ambos grupos sin diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones: La mejoría en el Q<sub>máx</sub> fue significativa solo a la semana 6 comparada con placebo en los pacientes que recibían terapia concomitante con  $\alpha$  bloqueadores y/o inhibidores de 5  $\alpha$  reductasa.

## 12.3 TABLA RESUMEN

Estudio	Giorgio						Park			Kuo		
Año	2003						2006			2009		
n	30						52			60		
	15	15	4		19		26	26		30	30	
Intervención	Mes	200 UI (Botox)	SSN	Rescate SSN	Mes		Mes	Botox (≤30cc: 100u, 30-80 cc: 200u, ≥80cc: 300u)	Botox (≤30cc: 100u, 30-80 cc: 200u, ≥80cc: 300u) + alfa bloqueador	Mes	200 UI (Botox)	Terapia combinada
IPSS												
	1m:	- 54% *	ns		6m:	-61%	1m:	18.5 ± 8.2	17.5 ± 7.2	6m:	-49%	-0,32
	2m:	- 65% *	ns	- 54.2% *	12m:	-62%	3 m:	ns	ns	12m:	-51%	-0,43
							6 m:	ns	ns			
Qmax	1m:	83%	ns		6m:	80%	1m:	10.1 ± 5.6	11.4 ± 6.3	6m:	21%	11.7%
	2m:	90%	ns	66%	12m:	85%	3 m:	ns	ns	12m:	27%	13.8%
							6 m:	ns	ns			
PVR	1m:	- 60% *	ns		6m:	-81%	1m:	82.2 ± 63.6	95.5 ± 68.1	6m:	10%	31.2%
	2m:	- 83% *	ns	- 56.6% *	12m:	-81%	3 m:	ns	ns	12m:	23%	4.9%
							6 m:	ns	ns			
PSA	1m:	- 42% *	ns		6m:	- 43.3%	1m:	2.4 ± 3.1	2.2 ± 1.3	6m:	-2%	- 32.2%
	2m:	- 51% *	ns	- 46.2% *	12m:	- 37.9%	3 m:	ns	ns	12m:	-35%	- 27.9%
							6 m:	ns	ns			
Volumen prostático	1m:	- 54% *	ns		6m:	-60%	1m:	44.1 ± 25.3	42.4 ± 15.0	6m:	-11%	-2.2%
	2m:	- 68% *	ns	- 51.1% *	12m:	-61%	3 m:	ns	ns	12m:	-14%	-8.2%
							6 m:	ns	ns			
Complicaciones	1 mes: Ninguna 2 meses: ninguna						Ninguna reportada			Hematuria (14%) RUA (6%) Prostatitis aguda (2%)		
Vía de administración	Transperineal guiado por ECO						Transperineal guiado por ECO, transrectal			Transperineal guiado por ECO		
Laboratorio	ALLERGAN						ALLERGAN			ALLERGAN		
Volumen inyectado	4cc						4, 6, 9 cc			20% del VPT		
Localización intraprostática	1 inyección en cada lóbulo (2 cc)						1 Inyección en cada lóbulo de la prostata en zona de transición			1 inyección en cada lóbulo prostático, 1 inyección en lóbulo medio si tenía		

ns: no significativo, \* resultado estadísticamente significativo respecto a los valores basales

### Especialización en Epidemiología

Estudio	Arnouk			Marberger					Mc Vary		
Año	2012			2013					2014		
n	34			380					315		
	17	17		94	95	94	97		157	158	
Intervención	Me s	100 UI (Botox)	200 UI (Botox)	Seman a	Placebo (SSN)	100 UI (Botox)	200 UI (Botox)	300 UI (Botox)	Seman a	200 UI (Botox)	Placebo
IPSS											
	3 m:	- 64% *	-58%	12 Sem:	- 5.5 ± 6.3	- 6.6 ± 6.9	- 6.3 ± 7.1	- 5.6 ± 7.8	6 Sem:	- 5 ± 5	ns
	6 m:	- 66% *	-60%						12 Sem:	- 5 ± 5	ns
									24 Sem:	- 6 ± 5	ns
Qmax	3 m:	49 % *	33% *	12 Sem:	ns	ns	ns	ns	6 Sem:	2.5 ± 5.2	1.0 ± 3.4
	6 m:	27% *	36% *						12 Sem:	2.5 ± 5.3	1.0 ± 3.6
									24 Sem:	ns	ns
PVR	3 m:	- 70% *	- 60% *	12 Sem:	ns	ns	ns	ns	6 Sem:	ns	ns
	6 m:	- 69% *	- 57% *						12 Sem:	ns	ns
									24 Sem:	ns	ns
PSA	3 m:	- 18% ns	- 27% *	12 Sem:	ns	ns	ns	ns	6 Sem:	ns	ns
	6 m:	- 23% *	- 34% *						12 Sem:	ns	ns
									24 Sem:	ns	ns
Volumen prostático	3 m:	- 8% ns	- 8% ns	12 Sem:	ns	ns	ns	ns	6 Sem:	ns	ns
	6 m:	- 9% ns	- 13% *						12 Sem:	ns	ns
									24 Sem:	ns	ns
Complicaciones	Hematuria transitoria (5.8%) RUA (5.8%) Prostatitis aguda (5.8%)			Prostatitis (2.1%) + en transrectal					Hematuria (9.6%) Hemospermia (9.6%) Prostatitis (1.9%) Sepsis de origen urinario (0.6%)		
Vía de administración	Transuretral			Transperineal (n:63) Transuretral (n: 311)					Transrectal guiada por ECO		
Laboratorio	ALLERGAN			ALLERGAN					ALLERGAN		
Volumen inyectado	5cc			20% del VPT					4cc		
Localización intraprostática	2 inyecciones en cada lóbulo lateral, 1 inyección en lóbulo medio			Zona de transición (cefálico, medio, caudal) en cada lóbulo					Caudal y cefálico en cada lóbulo		

ns: no significativo, \* resultado estadísticamente significativo respecto a los valores basales

### 13. DISCUSIÓN

La eficacia del tratamiento de la hiperplasia prostática benigna está dada por la mejoría que produzca en los síntomas urinarios obstructivos bajos, en la percepción de los cambios en calidad de vida, así como en la modificación de variables uroflujométricas (58).

En la presente revisión sistemática de la literatura se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre el año 2003 y el año 2014, donde se evaluó la efectividad de la toxina botulínica como tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna y la mejoría clínica con una escala validada para medición de los síntomas del tracto urinario bajo (28). La distribución de los pacientes en los grupos cumplió con adecuados criterios de aleatorización y cegamiento, los criterios de inclusión para cada uno están contemplados en los criterios de inclusión de nuestra revisión.

Dos estudios compararon una única dosis de toxina botulínica contra placebo (15,18) un estudio comparó placebo contra tres dosis de la toxina (55), 2 estudios compararon 2 dosis diferente evaluando cuál podría mostrar mayores beneficios (13,58) y un estudio empleó la inyección de la toxina contra un grupo control que recibió tratamiento farmacológico oral con alfabloqueadores (53). Todos tienen en común el haber escogido el cambio en el IPSS con desenlace primario y como desenlaces secundarios la modificación en algunas variables urodinámicas.

La efectividad de la aplicación de toxina botulínica sigue siendo controversial en los pacientes con síndrome obstructivo urinario bajo secundario a hiperplasia prostática benigna (58). En pacientes con próstatas pequeñas la aplicación de toxina botulínica

podría modular la inervación de la uretra y reducir la resistencia uretral mejorando la eficiencia del vaciamiento vesical sin ocasionar apoptosis en el componente glandular de la próstata, es esta razón la que pudiera estar a favor de su utilización en este grupo de pacientes (13). Por otro lado, no se considera la administración de toxina botulínica como primera línea de tratamiento en pacientes con próstatas grandes, sin embargo pudiera ser aplicada como terapia adyuvante en aquellos pacientes con síntomas urinarios obstructivos severos que no han respondido adecuadamente a la terapia farmacológica con alfabloqueadores e inhibidores de 5 alfa reductasa y que requieren tratamiento urgente para la mejoría de los síntomas (13,18)

Se evidencia una modificación clínicamente significativa en la reducción de los síntomas urinarios obstructivos bajos tomando como parámetro evaluador el IPSS (13,18,58), sin embargo esa reducción estuvo afectada en gran medida por un efecto placebo que se evidenció en los pacientes, incluso en estudios que utilizaron en su diseño, procedimientos dirigidos a minimizar dicho efecto placebo (15,55).

Entre los trabajos revisados, se encontró disparidad en las técnicas de procedimientos empleadas, probablemente por la falta de estandarización de un protocolo para una intervención emergente, ejemplo de esto se da en la selección de dosis: así mientras que en unos se evaluaron dosis al azar entre grupos (18,58), en los otros se ajustó la dosis según el volumen prostático (13,53,55), restando significancia a la comparación entre estos. Así mismo la vía de inyección de la toxina que varía entre transuretral, transrectal y transperineal puede presentarse como un factor de confusión que puede restar validez a los resultados obtenidos.

Los ensayos clínicos revisados mostraron resultados clínicos considerables para los sujetos estudiados, teniendo en cuenta la mejoría subjetiva de los síntomas y la disminución en los parámetros evaluados, sin embargo no se encuentra evidencia

estadísticamente significativa que permita establecer una modificación en los valores basales del IPSS respecto al placebo, o a la comparación entre dosis ajustadas por volumen prostático (13,18,53,55,58).

La valoración de efectos adversos, reportó una proporción baja respecto al número total de pacientes escogidos en la muestra sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos, teniendo en cuenta que dichos eventos se presentan en las primeras 72 horas de instrumentación de la próstata por abordaje rectal y que se llevó a cabo un adecuado seguimiento de los pacientes, incluido el análisis por intención de tratar (22). Dicha proporción baja de efectos adversos relacionados a la administración intraprostática de toxina botulínica, podría constituir una ventaja como estrategia adyuvante mínimamente invasiva (53,58).

Ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y adecuado planteamiento metodológico son requeridos, con niveles de evidencia que permitan establecer recomendaciones sobre el manejo del paciente portador de HPB refractario a tratamiento farmacológico o no candidato a manejo quirúrgico (13,18,53,55,58).

Se pudieran establecer como limitantes de esta revisión sistemática la carencia de una guía definida para la selección de estudios, la heterogeneidad de los mismos estudios y las dificultades en comparabilidad de resultados. Sin embargo, la exhaustividad de la búsqueda y la aplicación de un instrumento validado como la escala de Jadad constituyen su principal fortaleza metodológica.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Mcvary KT. REPORTS BPH : Epidemiology and Comorbidities. 2006;(April):122–8.
2. Bruskewitz RC, Foster HE, McNally T, Chan B, Zuckerman M. American Urological Association Guideline : Management of Benign Prostatic Hyperplasia ( BPH ). 2010;
3. Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A, Drake M, Gratzke C, Madersbacher S, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms Benign Prostatic Obstruction ( BPO ). 2014;
4. Roehrborn CG. Current Medical Therapies for Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: Achievements and Limitations. Rev Urol [Internet]. 2008;10(1):14–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2312341/>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2312341/pdf/RIU010001\\_0014.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2312341/pdf/RIU010001_0014.pdf)
5. García-baquero AS, Martínez JS, Reina FB, Chicharro RV, Morales P, Alcaraz DH, et al. Monográfico: ENDOUROLOGÍA Y LÁSER. 2008;9:15–21.
6. Sosnowski R, Borkowski T, Chłosta P, Dobruch J, Fiutowski M, Jaskulski J, et al. Endoscopic simple prostatectomy. Cent Eur J Urol. 2014;67(4):377–84.
7. de Kort LMO, Kok ET, Jonges TN, Rosier PFWM, Bosch JLHR. Urodynamic effects of transrectal intraprostatic Ona botulinum toxin A injections for symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology [Internet]. Elsevier; 2012 Oct 10 [cited 2015 Nov

16];80(4):889–93.

Available

from:

<http://www.goldjournal.net/article/S0090429512006383/fulltext>

8. Chung E. Botulinum toxin in urology: a review of clinical potential in the treatment of urologic and sexual conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2014/10/28 ed. 2015;15(1):95–102.
9. Crawford ED, Hirst K, Kusek JW, Donnell RF, Kaplan S a., McVary KT, et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: A phase II randomized clinical trial. *J Urol [Internet]*. Elsevier Inc.; 2011;186(3):965–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.062>
10. Yokoyama T, Yamamoto Y, Suzuki T, Oguma K, Nagai A. Intraprostatic botulinum neurotoxin type a injection for benign prostatic hyperplasia: preliminary results with a newly purified neurotoxin. *Acta Med Okayama [Internet]*. 2012;66(4):291–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918201>
11. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, et al. Intraprostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol [Internet]*. 2009;9:9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2734751&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Chuang Y-C, Chiang P-H, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. 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(5):1033–7; discussion 1337.

13. Kuo H-C, Liu H-T. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 2009;43(3):206–11. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365590902811537>
14. Hamidi Madani A, Enshaei A, Heidarzadeh A, Mokhtari G, Farzan A, Mohiti Asli M, et al. Transurethral intraprostatic Botulinum toxin-A injection: a novel treatment for BPH refractory to current medical therapy in poor surgical candidates. *World J Urol* [Internet]. 2013;31(1):235–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411419>
15. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, Efros M, Bugarin D, Chen R, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;192(1):150–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508634>
16. Speakman MJ, Kirby RS, Joyce a, Abrams P, Pocock R. Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. *BJU Int* [Internet]. 2004;93(7):985–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142148>
17. Gonzáles Encinales C, Rozo Maragua LE, Castro Muñoz JC, Reyes Calderón JA. Estudio de farmacovigilancia en pacientes con Hiperplasia Prostática Benigna ( HPB ) sintomática tratados con Tamsulosina 0 . 4mg en 8 ciudades de Colombia. *Urol Colomb*. 2007;(1):107–17.

18. 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(2):259–64.
19. Roehrborn CG, Nuckolls JG, Wei JT, Steers W. The benign prostatic hyperplasia registry and patient survey: study design, methods and patient baseline characteristics. *BJU Int*. 2007/09/08 ed. 2007;100(4):813–9.
20. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Patología estructural y funcional. In: Saunders E, editor. 9th ed. Barcelona, España; 2015. p. 982.
21. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005/03/11 ed. 2005;173(4):1256–61.
22. Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. *Urology Campbell - Walsh*. In: 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2556–610.
23. Roehrborn CG. Contemporary Diagnosis and Management of Benign Prostatic Hyperplasia [Internet]. Newtown, Pa: Associates in Medical Marketing Co., Inc; 2009. Available from: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=382417&lang=es&site=eds-live>
24. Plata Salazar M, Torres Castellanos L. El estudio urodinámico. *Urol Colomb* [Internet]. 2014;23(2):128–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120789X14500421>

25. Rosier PF. The evidence for urodynamic investigation of patients with symptoms of urinary incontinence. F1000Prime Rep [Internet]. 2013;5(March):1–9. Available from: <http://www.f1000.com/prime/reports/m/5/8/>
26. Nitti VW. Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. Rev Urol. 2005;7 Suppl 6:S14–21.
27. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: the role of outflow. J Urol. 1991/04/01 ed. 1991;145(4):810–2.
28. Barry MJ, Fowler Jr. FJ, O’Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992/11/11 ed. 1992;148(5):1549–57; discussion 1564.
29. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R, Carballido J, Serra M. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale. International Prostate Symptom Score. Urology. 1998/10/08 ed. 1998;52(4):614–20.
30. Johnson T V, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Owen-Smith A, Raison CL, et al. IPSS quality of life question: a possible indicator of depression among patients with lower urinary tract symptoms. Can J Urol. 2012/02/10 ed. 2012;19(1):6100–4.
31. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol. 2006/02/09 ed. 2006;147 Suppl :S88–

32. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJMCH, Michel MC. Do  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008;27(3):226–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20481>
33. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004/12/15 ed. 2004;64(6):1081–8.
34. Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005/11/24 ed. 2006;9(2):121–5.
35. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2007/12/18 ed. 2008;179(2):616–21; discussion 621.
36. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, Michel MC. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*. 2005/05/06 ed. 2005;95 Suppl 4:19–28.

37. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007/03/24 ed. 2007;29(1):17–25.
38. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ [Internet].* 1996;155(9):1251–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1335066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol.* 2009/10/15 ed. 2010;57(1):123–31.
40. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T, Yasuda K, Sellers DJ. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Aut Pharmacol.* 2002/07/19 ed. 2001;21(5-6):243–8.
41. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri Sr. MR. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005/10/26 ed. 2006;316(2):875–80.
42. Kedia GT, Uckert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 2008/07/09 ed. 2008;26(6):603–9.

43. Uckert S, Kuthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol.* 2001/11/07 ed. 2001;166(6):2484–90.
44. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int.* 2011/01/20 ed. 2011;107(7):1110–6.
45. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2007/12/20 ed. 2008;18(1):16–20.
46. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res.* 2000/08/10 ed. 2000;28(3):201–9.
47. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004/11/16 ed. 2004;172(5 Pt 1):1792–9.
48. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Jama.* 2006/11/16 ed. 2006;296(19):2319–28.
49. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology.* 2005/04/19 ed. 2005;65(4):670–4.

50. Chuang YC, Huang CC, Kang HY, Chiang PH, Demiguel F, Yoshimura N, et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol*. 2006/02/14 ed. 2006;175(3 Pt 1):1158–63.
51. Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol*. 2003/04/11 ed. 2003;169(5):1896–900.
52. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. *Prostate*. 1998/08/28 ed. 1998;37(1):44–50.
53. 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 [Internet]*. 2006;47(5):706–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2687757&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology*. 2005/10/19 ed. 2005;66(4):775–9.
55. Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee K-S, Grosse J, Bugarin D, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol [Internet]*. 2013;63(3):496–503. Available from:

56. Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H, Namdari F, Rezaeidanesh M, Amini S, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: Initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol*. 2010/03/06 ed. 2010;44(3):151–7.
57. Marchal C, Perez JE, Herrera B, Machuca FJ, Redondo M. The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn*. 2011/09/10 ed. 2012;31(1):86–92.
58. Arnouk R, Suzuki Bellucci CH, Benatuil Stull R, de Bessa J, Malave CA, Mendes Gomes C. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2012;2012:463574. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3446647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2008/11/11 ed. 2009;73(1):90–4.
60. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, 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*. 2007/09/11 ed. 2008;53(1):153–9.

61. Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. 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*. 2008/06/24 ed. 2008;54(4):765–75.
  
62. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, et al. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int*. 2010/11/26 ed. 2011;107(12):1950–4.
  
63. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996/02/01 ed. 1996;17(1):1–12.

## 15. ANEXOS

### Anexo 1. CUADRO OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	NOMBRE	CODIFICACION	DEFINICION	NAURALEZA
EDAD	Edad	0 - 100	Edad	Cuantitativa De Intervalos
IPSS	International Prostate Symptoms Score	0-35	Escala De Medición De Síntomas	Cuantitativa Ordinal
VOLUMENPROST	Volumen Prostático	>0	Volumen De La Próstata Calculado Por Ecografía	Cuantitativa Ordinal
RPOSMICC	Volumen Residual Postmiccional	≥0	Residuo Postmiccional Medido Por Cateterismo o ecografía.	Cuantitativa Ordinal
TSEGUI	Tiempo De Seguimiento	# Meses	Seguimiento En Meses Desde El Inicio Del Tto	Cuantitativa Discreta
DOSISBOT	Dosis De Toxina Botulínica	>0 Unidades Int.	Dosis Empleada De La Toxina	Cuantitativa Ordinal
QMAX	Flujo Máximo	>0	Flujo Urinario Pico	Cuantitativa De Intervalo
VIADMON	Vía De Administración	Transperineal Transrectal	Vía De Inyección De La Toxina	Cualitativa Dicotómica
TTOPREVIO	Tratamiento Previo	Bloqueante A INHIBIDORES 5α Reductasa	Tratamientos No Quirúrgicos	Cualitativa Nominal

Especialización en Epidemiología

		Tto Combinado	Utilizados Previamente	
		Otros		
PSA	Antígeno Prostático Específico	>0	Cambios En El PSA	Cuantitativa Ordinal
EA	Eventos Adversos	Hematuria Hemospermia Infección Urinaria Retención Urinaria Otros Ninguno	Presencia De Efectos adversos	Cualitativa Nominal
SITIOINY	Sitio De Inyección De La Próstata	Lóbulo medio Lóbulos laterales	Sitio De Inyección En La Próstata Y Lateralidad	Cualitativa Nominal

## Anexo 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2015									
TOXINA BOTULÍNICA EN MANEJO DE SINTOMAS DEL TRACTO URINARIO BAJO EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA									
ACTIVIDAD	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Diseño Y Elaboración Del Anteproyecto	■								
Búsqueda Y Recolección De Información	■	■	■	■					
Recopilación Y Selección De Artículos					■	■			
Análisis Y Elaboración De Informe Final							■	■	
Presentación Y Sustentación De Informe Final									■