

# Ablación prostática con etanol

## Una alternativa en pacientes de alto riesgo con hiperplasia prostática benigna

Drs. Andres Gómez Tavera, Fernando Guzmán, María Fernanda Rojas, Soraya Avila, César Cruz, Luis E. Reyes, Jorge Rojas, Gregorio Sánchez, Luisa Fernanda Forero, Germán Alonso Buitrago, Iván Neira

Universidad Militar Nueva Granada  
Hospital Militar Central, Unidad de Urología  
Bogotá - Colombia

### Introducción

La incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) es del 51 %, en varones de 60 a 69 años de edad y del 75% en la octava década. No se han identificado ni predisposición ni factores protectores. Se ha establecido que la HPB ocurre en individuos con testículos intactos y que es una enfermedad andrógeno dependiente<sup>4</sup>.

Dentro de los métodos de terapia mínimamente invasiva se cuenta con la colocación del stent intraprostático, la termoterapia y la ablación prostática con etanol. Las ventajas clínicas que ofrece la terapia con etanol, son entre otras, la mínima invasividad del procedimiento, el menor tiempo operatorio, complicaciones mínimas, bajos costos y la posibilidad de brindar el tratamiento a pacientes que padezcan enfermedades que conlleven a un alto riesgo anestésico.

Las investigaciones clínicas de la ablación prostática con etanol, han involucrado en los Estados Unidos a 13 hospitales, bajo la supervisión de la FDA americana (Food and Drug Administration), que en el momento se encuentran en estudios fase IV.

En Europa los estudios se iniciaron el año 2000, con resultados que mostraron los bene-

ficios de la experiencia clínica, aprobándose su uso desde Abril del 2001.

El etanol absoluto ha sido ampliamente usado en Medicina para tratar numerosas enfermedades; algunas aplicaciones clínicas incluyen: el tratamiento del carcinoma hepatocelular<sup>5</sup>, adenoma de paratiroides, sangrado de varices esofágicas y quistes renales simples entre otros, sin encontrar efectos adversos que contraindiquen su aplicación<sup>2</sup>.

En la literatura actual existen pocos estudios de terapia mínimamente invasiva con etanol, la mayoría de los cuales son modelos de experimentación animal y pocos en humanos. El efecto fisiológico de la aplicación del etanol, incluye la necrosis y el infarto tisular, que conduce a fibrosis y contracción del tejido, siendo este el mecanismo por el cual se presume que el etanol alivia los síntomas obstructivos. Investigadores como Peter Zvara, Edward Karpman y colaboradores, basados en esta hipótesis estudiaron las características histológicas en la próstata de perros, usando la inyección transuretral de etanol absoluto intraprostática<sup>2</sup>. Un segundo grupo de investigadores, Nobuyuki Goya, Nobuo Ishikawa, Fumio Ito, y colaboradores, elaboraron un estudio donde se propusieron a evaluar la eficacia de una nueva técnica de tratamiento mínimamente invasiva para el tratamiento de

HPB, involucrando directamente la inyección de etanol deshidratado<sup>1</sup>.

La inyección de biomateriales dentro de la próstata no es un concepto nuevo. Se han usado la inmunoterapia con Bacilo de Calmett Guérin, enzimas inyectadas transuretralmente y antibióticos para el tratamiento de prostatitis crónica<sup>2</sup>.

### **Materiales y métodos**

Fueron incluidos en el presente estudio un total de 32 pacientes, que consultaron al Servicio de Urología del Hospital Militar Central, con cuadro de prostatismo descompensado y que no respondieron al tratamiento médico con alfa bloqueadores. Fueron excluidos del estudio, pacientes con sospecha de malignidad o cáncer de Próstata confirmado por hallazgos de PSA elevado o anormalidad en el tacto rectal. No fueron excluidos del estudio pacientes con retención urinaria, compromiso de la función renal, cirugía pélvica previa, o tratamientos invasivos previos para el manejo de la HPB.

Los candidatos resultaron ser hombres mayores de 50 años con obstrucción urinaria secundaria a HPB con más de 6 meses de evolución y que en la valoración pre anestésica fueron clasificados como ASA III-IV. Todos los pacientes recibieron información acerca del procedimiento y firmaron consentimiento informado del mismo. A todos los pacientes se les practicó volumetría prostática con ecografía transrectal (rango de 20 a 87 gr.) y si era posible urodinamia (Un porcentaje importante de los pacientes tenía cateterismo uretral permanente). Se sometieron bajo anestesia local controlada o analgesia espinal a ablación prostática con etanol al 95% por vía transuretral con aguja.

Con el paciente bajo anestesia regional, usando el cistoscopio 22 Fr, se confirmó la presencia del adenoma bilobular o tribular y la longitud de la uretra prostática. Esas observaciones se correlacionaron con la información obtenida con la ultrasonografía trans-rectal previa, con el fin de determinar el número

total y la localización de las inyecciones, además de determinar el volumen total de alcohol requerido.

Las inyecciones bilaterales fueron colocadas utilizando un dispositivo costo-efectivo de aguja simple esterilizable diseñado por nosotros, o por dispositivo de inyección de AMS (InjecTx, InjecTx Inc, San Jose, CA; comercializado en Europa como Prostaject, American Medical Systems, Inc, Paris, France), a nivel de 1.5 cm proximales del esfínter externo. La aguja firmemente controlada con el dispositivo utilizado, penetra fácilmente el urotelio prostático. La profundidad de la aplicación con aguja, fue de aproximadamente 10 mm. controlada por el mecanismo de avance de la aguja. El volumen de etanol varió entre 2 y 6 ml, con un promedio de 3.8 ml por punción. El promedio total de etanol inyectado fue de 14 ml, con un rango de 8 a 22 ml. El número de punciones por próstata fue de 3.4 con rango entre 2 a 5. Las inyecciones transuretrales fueron realizadas a las 3 y a la 9 (posición según las manecillas del reloj). En próstatas de gran volumen con longitudes de la uretra prostática mayor de 5cm, se requirió un segundo set de inyecciones a las 3 y a las 9, pero más cefálico para lograr ablación del adenoma proximal. No más de 20 ml de etanol fueron inyectados y con un máximo de 5 inyecciones. La cantidad de etanol inyectado no excedió el 25% del volumen prostático calculado. Inmediatamente después de la inyección un blanqueamiento de la mucosa superficial de la uretra prostática es observado, confirmando las zonas de inyección y asegurándose de que no han sido aplicadas de manera muy profunda. La irrigación permanente a través del canal del cistoscopio es necesaria para evitar la disipación retrograda del alcohol absoluto a través de toda la uretra. El electrocauterio debe estar disponible para el control de cualquier tipo de sangrado excesivo, en los sitios de inyección a nivel de la uretra prostática.

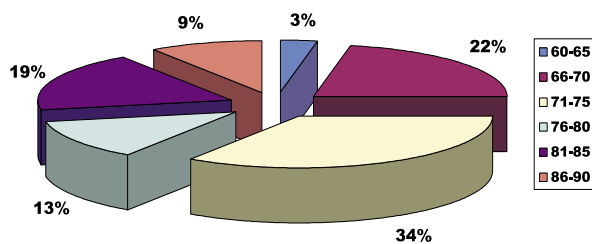
Al retirar el cistoscopio se introduce un catéter de Foley 18 a 20 Fr, con un balón inflado a 10 cc, conectado a Cistoflow; esto con el fin de

aliviar el dolor de las inyecciones, y mientras se resuelve la hematuria macroscópica presente universalmente durante los primeros 2 o 3 días del postoperatorio, evitando así la obstrucción por coágulos. Los catéteres fueron colocados inicialmente por espacio de 7 días, pero la experiencia reciente conlleva a un retiro más temprano de los mismos hacia el día 3 del postoperatorio. Un manejo ambulatorio se le dio al 70% de los pacientes previa irrigación con solución urológica en la sala de recuperación.

Se dieron recomendaciones al egreso de esquema antibiótico por espacio de 5 días, manejo de analgesia e inicio de terapia con bloqueadores Alfa 1 adrenérgicos. Todos los pacientes fueron controlados al quinto día postoperatorio con el fin de retirar el catéter uretral y verificar la micción espontánea. Controles posteriores fueron realizados al mes, a los 3, 6, y 12 meses con el fin de aplicar la escala de síntomas obstructivos y realizar flujometrias libres.

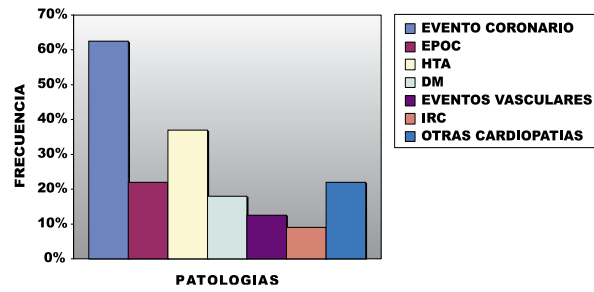
## Resultados

Un total de 32 pacientes fueron incluidos en el estudio con un promedio de edad de 76 años, y un rango de 62 a 88 años. (Gráfica 1).



Gráfica 1  
Rango de edad en años

Todos los pacientes con valoración anestésica prequirúrgica y clasificación ASA III-IV tenían entre sus antecedentes patologías asociadas: Enfermedad coronaria 62%, HTA, 37%, EPOC 22%, otro tipo de cardiopatías 22%, Diabetes Mellitus 18%, Eventos cardiovasculares no coronarios 13%, e Insuficiencia renal crónica 9%. (Gráfica 2).



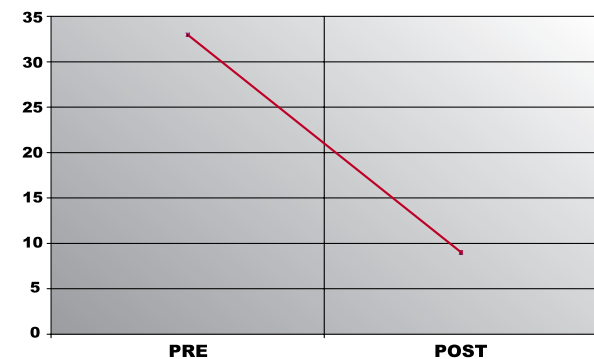
Gráfica 2  
Morbilidad asociada

El volumen prostático promedio fue de 48 gramos calculados mediante ultrasonografía transrectal de próstata. El tiempo promedio de utilización previa y permanencia de sonda uretral por síntomas obstructivos severos fue de 12 meses, presente en 25 de los 32 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1  
Puntajes IPS previos

Puntaje IPSS	No. PTES
35	25
25	3
30	2
23	2

El promedio de etanol inyectado fue de 14 ml, tomando como referencia las volumetrías previas al procedimiento y los hallazgos cistoscópicos previos a la inyección. (Tabla 2). El puntaje de síntomas prostáticos (IPSS) fue de 33 y 10, pre y post tratamiento respectivamente (prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon 0.000). (Gráfica 3).

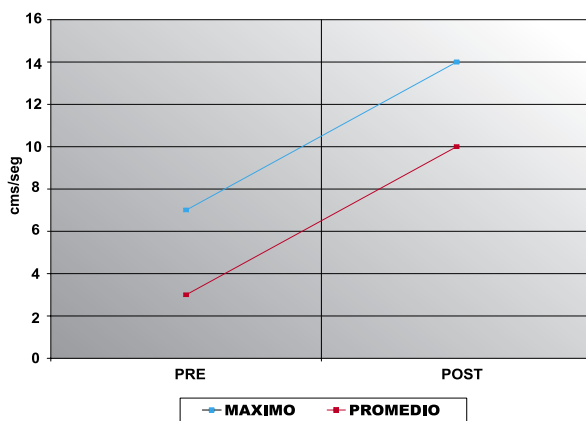


Gráfica 3  
Puntajes IPSS Pre y Post

Tabla 2  
Hallazgos de cistoscopia

Bilobular obstructiva para 1 campo	6	19%
Trilobular obstructiva para 2 campos	6	19%
Bilobular obstructiva para 2 campos	5	16%
Bilobular obstructiva para 1 ½ campo	2	6%
Bilobular obstructiva para ½ campo	2	6%
Trilobular obstructiva para 2 campos	2	6%
Trilobular obstructiva para 1 ½ campos	2	6%
Trilobular obstructiva para 1 campo	2	6%
Estrechez 90% uretra anterior, 2 campos bilobular obstructiva	1	3%
Restos prostáticos obstructivos para 1 ½ campo	1	3%
Restos prostáticos obstructivos para 2 campos	1	3%
Trilobular obstructiva para 1 campo	1	3%
Trilobular obstructiva para 3 campos	1	3%
Total de pacientes	32	100%

Los 32 pacientes tuvieron un tiempo promedio de seguimiento de 12 meses. 29 pacientes lograron micción espontánea (90.6% de éxito), en 2 pacientes falló el procedimiento y 2 pacientes fallecieron por causas no urológicas durante el seguimiento. (Gráfica 5). Los flujos máximos y promedio pre y postoperatorios fueron de 7 y 3 cms/seg. y 14 y 10 cms/seg. respectivamente ( $p=0.004$ ). (Gráfica 4).

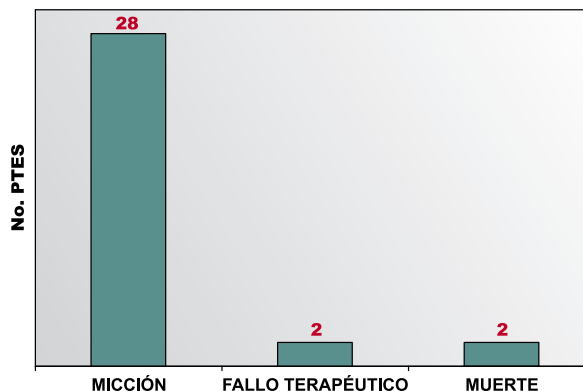


Gráfica 4

Flujos máximos y promedios pre y post

## Discusión

La resección transuretral de Próstata (RTUP), ha sido el fundamento del trata-



Gráfica 5  
Resultados clínicos

miento quirúrgico de los síntomas de las vías urinarias inferiores causados por la HPB. En la década de los sesenta esta operación representaba el 50% de la carga de trabajo en la práctica del Urólogo, proporción que ha ido declinando en forma gradual. Sin embargo pese al número decreciente de casos, sigue siendo el patrón de oro con el que se comparan la multitud de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos más nuevos. Anualmente en los Estados Unidos, se gastan más de 4.000 millones de dólares en el tratamiento de la HPB, la mitad de los cuales corresponden a procedimientos quirúrgicos. A medida que la población sigue envejeciendo, los urólogos deberán atender más pacientes con síntomas de obstrucción al flujo de la orina; de la misma manera el envejecimiento de la población conlleva la aparición de enfermedades crónicas con compromiso sistémico que adicionan un factor a tener en cuenta a la hora de elegir la terapia más indicada, pues no podemos dejar a un lado los riesgos anestésicos que se generan con cualquier procedimiento quirúrgico. Todo lo anterior se suma a los riesgos inherentes al procedimiento como son, el sangrado, la extravasación y el síndrome pos-resección transuretral, entre otras complicaciones a corto plazo, presentadas después de una RTUP.

El etanol, ha sido utilizado para la ablación de tejido y el bloqueo nervioso con gran éxito durante las pasadas décadas. El alcohol absoluto ha sido ampliamente uti-

lizado en medicina para el tratamiento de enfermedades malignas y benignas. El alcohol deshidratado fue reconocido en la farmacopea de los Estados Unidos para su uso intracorpóreo, siendo en la actualidad de fácil consecución y económico. Cuando el etanol es inyectado dentro de los tejidos vivos, este induce un edema celular y lisis con aumento de la permeabilidad de la membrana celular, produciendo como resultado final una necrosis por coagulación y trombosis de las vénulas y las arteriolas locales. Este efecto ha sido exitosamente empleado para el tratamiento de varias lesiones incluyendo el adenoma de tiroides y el carcinoma hepatocelular. En el ámbito urológico el etanol ha sido empleado para la ablación de quistes renales, y para la embolización segmentaria del riñón.

Estudios iniciales por Littrup en 1.988, utilizaron la vía transperineal para la ablación prostática, presentando una alta incidencia de necrosis del esfínter externo e incontinencia urinaria, debido a la inadecuada probabilidad de inyectar de forma acertada los lóbulos prostáticos por este abordaje.

Zvara et al, demostraron la seguridad de la ablación prostática con etanol, en estudios hechos en animales, cuando se utilizaba la vía transuretral. Un estudio posterior de Goya et al. en 10 humanos logró un descenso en el puntaje de síntomas de la AUA de 23 a 12.2, aumento en la escala de calidad de vida y un incremento en los flujos máximos de 8 a 13.1 cm/seg a los 3 meses del postoperatorio.

Watson et al., desarrollaron un estudio en 10 humanos voluntarios, aplicando etanol transuretralmente 5 a 10 días antes de ser llevados a prostatectomía abierta con indicaciones bien establecidas de tratamiento por HPB. La inspección Postoperatoria patológica del adenoma demostró la impresionante restauración del lumen prostático.

La mínima absorción de etanol, fue establecida en modelos animales en el estudio de Goya et al., en donde el etanol no fue detectado en el suero de los pacientes. Al contrario

de lo encontrado en la RTUP, mediante este procedimiento no es posible la obtención de tejido para el análisis histopatológico. Aunque no se ha demostrado compromiso del esfínter o eyaculación retrograda en nuestro estudio, una experiencia y un seguimiento mayor debe acumularse para definir de forma adecuada el riesgo de estas u otras potenciales complicaciones. La durabilidad de los resultados también debe ser determinada.

La ablación prostática con etanol es un procedimiento relativamente simple, que puede ser realizado en menos de media hora, con anestesia local, complementada por sedación, aunque la analgesia regional puede ser preferible en ciertos casos y no se requiere de manejo intrahospitalario. La inyección intraprostática de etanol requiere de menos tiempo de aprendizaje que otras técnicas convencionalmente utilizadas. Hasta el momento esta técnica ha demostrado gran seguridad y efectividad, lo que la hace de elección en pacientes con alto riesgo quirúrgico; sin embargo, debe ser realizada por personal experimentado en intervenciones transuretrales. No deben jamás olvidarse las potenciales complicaciones durante inyecciones intracorpóreas previas de alcohol deshidratado.

El flujo máximo obtenido posterior a la inyección prostática transuretral de etanol, es poco probable que alcance el nivel del gold estándar (RTUP), pero si tenemos en cuenta la población de nuestro estudio y la calidad de vida previa, podemos afirmar que es mas que satisfactorio, logrando reducción marcada de la sintomatología sin las complicaciones de la RTUP y con manejo ambulatorio.

Con respecto a su costo-efectividad, el gasto de un procedimiento de 30 minutos y el manejo ambulatorio del mismo, usando analgesia regional, contrasta con el costo de la RTUP (el costo aproximado es de un tercio del costo promedio de la RTUP), con 60 a 90 minutos de cirugía realizada de forma hospitalaria, con 48 a 72 horas de cuidado postoperatorio. O comparada de igual forma con el uso crónico de medicación como Bloqueadores

Alfa 1 adrenérgicos o la combinación de Alfa 1 adrenérgicos más Finasteride.

## Conclusiones

El etanol es reconocido en nuestro medio como terapia adecuada para uso intracorpóreo. Es fácilmente conseguido y a un precio económico (\$6.000 el valor de la ampolla). El dispositivo utilizado ha sido aprobado para su uso en inyecciones intraprostáticas. Estudios iniciales in vivo han demostrado la seguridad y aplicabilidad de esta técnica para la ablación tisular usando anestesia regional. El estudio realizado en el Hospital Militar soporta la seguridad y la efectividad de la inyección intraprostática de etanol para pacientes con prostatismo descompensado, con indicación quirúrgica pero con un alto riesgo por comorbilidad asociada, que impiden la realización de la cirugía prostática convencional. El éxito de este procedimiento está demostrado en la reducción significativa de síntomas obstructivos de acuerdo a la escala de la AUA, y el incremento en los flujos máximos y promedios demostrados con uroflujometrías durante el seguimiento. El procedimiento podría ser aplicado por cualquier urólogo en hospitales con requisitos mínimos de cuidado intensivo además de ser una terapia costo-efectiva desde todo punto para nuestros pacientes e instituciones.

prostatic hyperplasia: Preliminary report on application of a new Technique. *Journal of Urology* .,162: 8,1999.

2. Zvara,P., Karpman,E., Stoppacher,R., Esenler,C., Plante,M: Ablation of Canine Prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection. *Urology* 54:411-415,1999.
3. Littrup Pj., Lee F., Borlaza GS, et al: Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd: YAG Laser. *Invest Radiol* 23: 734-739,1988.
4. Tanagho,E., McAninch,J: *Urología General de Smith*,Cap 22 .400-417,1995.
5. Rosai,J. *Patología Quirúrgica de Ackerman*, Cap.1222, 1996.
6. Walsh,P., Retik,A., Vaughan,D., Wein,A: *Urology Campbell's*.Cap 46.1429-1442.1997.
7. De Merit JS, Esposito MP; Rosenberg GS; Relief of benign prostatic hyperplasia- related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Intery Radiol* 2000 Jun 11(6): 767-770.
8. Levy DA; Cromeens DM; Evans R; Stephens LC; Transrectal ultrasound-guided intraprostatic injection of absolute ethanol with and without carmustine; a feasibility study in the canine model. *Urology* 1999 Jun; (6): 1245-1251.
9. Mori K; Okamoto M; Intraprostatic ethanol injection prior to transurethral resection of the prostate for prevention of perioperative blood loss. *Urology* 1999; 45(1):171.
10. DiTrollo; Intraprostatic ethanol injection therapy of the prostate for benign Prostatic hyperplasia. *J Urology* 2002; 57:1275-1280.

## Bibliografía

1. Goya,N., Ishikawa,N., Ito,F., Ryoji,o., Tokumoto,T: Ethanol injection therapy of the prostate for Benign