

Manejo de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Atribuidos a la Hiperplasia Prostática Benigna

Resumen Ejecutivo

Objetivo

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de células musculares lisas y epiteliales dentro de la zona de transición de la próstata. La prevalencia y gravedad de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en el hombre mayor pueden ser progresivas y constituyen un diagnóstico importante para la atención médica de los pacientes y el bienestar de la sociedad. En el tratamiento de los STUI molestos, es importante que el profesional de salud reconozca la compleja dinámica de la vejiga, cuello vesical, próstata y uretra. Además, los síntomas pueden ser consecuencia de las interacciones de estos órganos, así como del sistema nervioso central o de otras enfermedades sistémicas (p. ej. síndrome metabólico o insuficiencia cardíaca congestiva). A pesar de que la terapia médica es más frecuente (generalmente de primera línea) para los hombres con STUI atribuidos a la HPB (STUI/HPB), siguen existiendo escenarios clínicos en los que la cirugía está indicada como intervención inicial para los STUI/HPB y debería recomendarse, siempre que otras comorbilidades médicas no la impidan. Esperamos que esta guía revisada sea una referencia útil para el manejo eficaz, basado en evidencia, de los STUI/HPB masculinos. En el algoritmo adjunto encontrará un resumen de los procedimientos detallados en la Guía.

Metodología

Para el manejo quirúrgico de la HPB, el equipo de revisión de evidencia de Minnesota realizó búsquedas en Ovid MEDLINE, Biblioteca Cochrane y la base de datos de la Agencia para la Investigación y Calidad en Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés), para identificar estudios indexados entre enero de 2007 y septiembre de 2017. Luego de la publicación inicial en el 2018, esta Guía se modificó el 2019 y se incluyó la literatura publicada hasta enero de 2019. Se realizó una búsqueda bibliográfica adicional en septiembre de 2019, la cual sirvió de base para la enmienda de 2020. La Guía se modificó nuevamente el 2021 para incluir la literatura apropiada publicada entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020.

Para el manejo médico de la HPB, el equipo de revisión de evidencia de Minnesota realizó búsquedas en Ovid MEDLINE, Embase, Biblioteca Cochrane y la base de datos de la AHRQ, para identificar estudios elegibles publicados e indexados entre enero de 2008 y abril de 2019. Se llevó

a cabo una búsqueda actualizada para tomar en cuenta estudios publicados entre abril de 2019 y diciembre de 2020. Los términos de búsqueda incluyeron Encabezados de Temas Médicos (MeSH, por sus siglas en inglés) y palabras clave de terapias farmacológicas, tipos de fármacos y términos relacionados con STUI o HPB. Se utilizaron límites para restringir la búsqueda a publicaciones en inglés. El equipo de revisión también analizó los artículos para su inclusión identificados por los Miembros del Panel de la Guía.

Cuando existía suficiente evidencia, se le asignó una calificación de fuerza A (alta), B (moderada) o C (baja) a la evidencia para apoyar las recomendaciones Fuertes, Moderadas o Condicionales. En ausencia de suficiente evidencia, se proporciona información adicional como Principios Clínicos y Opiniones de Expertos.

Enunciados de la Guía

Evaluación

Evaluación Inicial

1. En la evaluación inicial de los pacientes que presentan STUI molestos posiblemente atribuidos a la HPB, los médicos deben obtener la historia clínica, realizar un examen físico, manejar el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS, por sus siglas en inglés) y realizar un análisis de orina. (Principio Clínico)
2. Se debe aconsejar a los pacientes sobre las opciones de intervención, que pueden incluir modificaciones de comportamiento/estilo de vida, terapia médica y/o derivación para discutir las opciones de procedimientos. (Opinión de Expertos)

Evaluación de Seguimiento

3. Los pacientes deben ser evaluados por sus profesionales de salud 4-12 semanas después de iniciar el tratamiento (siempre y cuando no exista algún evento adverso que requiera una consulta anticipada) para evaluar la respuesta a la terapia. La reevaluación debe incluir el IPSS. La evaluación adicional puede incluir la medición del residuo post miccional (RPM) y una uroflujometría. (Principio Clínico)
4. Los pacientes con STUI/HPB molestos que eligen un tratamiento médico inicial y no presentan una mejora de los síntomas y/o experimentan efectos secundarios intolerables, deben someterse a una evaluación adicional y considerar un cambio en el tratamiento o una intervención quirúrgica. (Opinión de Expertos)

Pruebas Preoperatorias

5. Los médicos deben considerar evaluar el tamaño y la forma de la próstata mediante una ecografía transrectal o abdominal, cistoscopia o mediante un estudio de imágenes transversales (es decir, imágenes por resonancia magnética [IRM] / tomografía computarizada [TC]) si estos estudios están disponibles, antes de la intervención para STUI/HPB. (Principio Clínico)
6. Los médicos deben evaluar el RPM antes de la intervención para STUI/HPB. (Principio Clínico)
7. Los médicos deben considerar realizar una uroflujometría antes de la intervención para STUI/HPB. (Principio clínico)
8. Los médicos deben considerar la posibilidad de realizar estudios de presión-flujo antes de la intervención para STUI/HPB cuando exista incertidumbre diagnóstica. (Opinión de Expertos)
9. Los médicos deben informar a los pacientes de la posibilidad de que el tratamiento falle y de la necesidad de tratamientos adicionales o secundarios, cuando consideren tratamientos quirúrgicos y mínimamente invasivos para STUI/HPB. (Principio Clínico)

Terapia médica

Alfa Bloqueadores

10. Los médicos deben ofrecer uno de los siguientes alfa bloqueadores como opción de tratamiento para los pacientes con STUI/HPB molestos, moderados a graves: alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina o terazosina. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado A)
11. Cuando se prescribe un alfa bloqueador para el tratamiento de STUI/HPB, la elección del alfa bloqueador debe basarse en la edad y las comorbilidades del paciente, y en los diferentes perfiles de eventos adversos (p. ej. disfunción eyaculatoria [DEy], cambios en la presión arterial). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado A)

Alfa Bloqueadores y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés)

12. Al iniciar el tratamiento con alfa bloqueadores, los pacientes que tienen prevista una cirugía de cataratas deben ser informados acerca de los riesgos asociados y se les debe aconsejar que discutan estos riesgos con sus oftalmólogos. (Opinión de Expertos)

Inhibidor de la 5 Alfa Reductasa (5-ARI, por sus siglas en inglés)

13. Con el fin de mejorar los síntomas, la monoterapia con 5-ARI debe utilizarse como opción de tratamiento en pacientes con STUI/HPB con crecimiento prostático, según un volumen prostático de > 30 cc en estudios de imágenes, un antígeno prostático específico (PSA, *según sus siglas en inglés*) > 1,5 ng/dL o un agrandamiento palpable de la próstata en el examen rectal digital (ERD). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)
14. Los 5-ARIs solos o en combinación con alfa bloqueadores se recomiendan como una opción de tratamiento para prevenir la progresión de los STUI/HPB y/o reducir los riesgos de retención urinaria y la necesidad de una futura cirugía relacionada con la próstata. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)
15. Antes de iniciar un 5-ARI, los médicos deben informar a los pacientes de los riesgos de efectos secundarios sexuales, ciertos efectos secundarios físicos poco comunes y el bajo riesgo de cáncer de próstata. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)
16. Los médicos pueden considerar los 5-ARIs como una opción de tratamiento para reducir el sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusión de sangre peri o postoperatoria después de la resección transuretral de la próstata (RTUP) u otra intervención quirúrgica para la HPB. (Opinión de Expertos)

Inhibidor de la Fosfodiesterasa 5 (PDE-5)

17. Para los pacientes con STUI/HPB, independientemente de una disfunción eréctil (DE), debe discutirse el uso de tadalafilo de 5 mg/día como opción de tratamiento. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Terapia Combinada

18. Un 5-ARI en combinación con un alfa bloqueador debe ofrecerse como opción de tratamiento sólo a los pacientes con STUI asociados a un crecimiento prostático evidente, determinado por un volumen prostático de > 30cc en estudios de imágenes, un PSA > 1,5ng/dL o un crecimiento prostático palpable en el ERD. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)
19. Los agentes anticolinérgicos, solos o en combinación con un alfa bloqueador, pueden ofrecerse como opción de tratamiento a los pacientes con STUI moderados a graves que tienen principalmente síntomas de almacenamiento vesical. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

20. Los agonistas beta-3 en combinación con un alfa bloqueador, pueden ser ofrecidos como una opción de tratamiento a los pacientes con STUI moderados a graves que tienen principalmente síntomas de almacenamiento vesical. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

21. Los médicos no deben ofrecer la combinación de dosis baja de tadalafilo de 5 mg/día con alfa-bloqueadores para el tratamiento de STUI/HPB, ya que no brinda ventajas en la mejora de los síntomas comparado con cualquiera de los dos medicamentos por separado. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

Resultados de la Retención Urinaria Aguda (RUA)

22. Los médicos deben recetar un alfa bloqueador oral antes de una prueba de micción para tratar a los pacientes con RUA relacionada a HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B).

23. Los pacientes recién tratados por RUA con alfa bloqueadores deben completar al menos tres días de terapia médica antes de realizar la prueba sin catéter (PSC). (Opinión de Expertos)

24. Los médicos deben informar a los pacientes que superan con éxito una PSC para RUA debido a HPB que siguen teniendo un mayor riesgo de retención urinaria recurrente. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C).

Terapia Quirúrgica

25. La cirugía se recomienda en pacientes con insuficiencia renal secundaria a la HPB, retención urinaria refractaria secundaria a la HPB, infecciones del tracto urinario (ITUs) recurrentes, cálculos vesicales recurrentes o hematuria macroscópica debida a la HPB, y/o en pacientes con STUI/HPB refractarios o que no deseen utilizar otras terapias. (Principio Clínico)

26. Los médicos no deben realizar una cirugía solo por la presencia de un divertículo vesical asintomático; sin embargo, se debe considerar evaluar la presencia de una obstrucción de la salida vesical (OSV). (Principio Clínico)

Resección Transuretral de la Próstata (RTUP)

27. La RTUP debe ofrecerse como opción de tratamiento para los pacientes con STUI/HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

28. Los médicos pueden utilizar la RTUP monopolar o bipolar como opción de tratamiento, dependiendo de su experiencia con estas técnicas. (Opinión de Expertos)

Prostatectomía Simple

29. En pacientes con próstata grande a muy grande, los médicos deben considerar una prostatectomía abierta, laparoscópica o asistida con robot, dependiendo de su experiencia con estas técnicas. (Recomendación Moderada: Nivel de Evidencia: Grado C)

Incisión Transuretral de la Próstata (ITUP)

30. La ITUP debe ofrecerse como una opción para pacientes con próstata con un volumen ≤ 30 cc para el tratamiento quirúrgico de los STUI/HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Vaporización Transuretral de la Próstata (VTUP)

31. La VTUP bipolar puede ofrecerse como una opción a pacientes para el tratamiento del STUI/HPB. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado B)

Vaporización Fotoselectiva de la Próstata (VFP)

32. La VFP con láser de 120W o 180W debe ofrecerse como una opción para el tratamiento de STUI/HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Levantamiento Uretral Prostático (LUP)

33. El LUP debe considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con STUI/HPB siempre y cuando el volumen de la próstata sea de 30-80cc y se verifique la ausencia de un lóbulo medio obstructivo. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

34. El LUP puede ofrecerse como opción de tratamiento a pacientes elegibles que deseen preservar la función eréctil y eyaculatoria. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

193 **Terapia Transuretral con Microondas (TTUM)**

194 35. La TTUM puede ofrecerse como una opción de tratamiento a los pacientes con
195 STUI/HPB. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

196

197 **Terapia Térmica con Vapor de Agua (TTVA)**

198 36. La TTVA debe ser considerada como una opción de tratamiento para pacientes con
199 STUI/HPB siempre que el volumen de la próstata sea de 30-80cc. (Recomendación
200 Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

201 37. La TTVA puede ofrecerse como opción de tratamiento a pacientes elegibles que deseen
202 preservar la función eréctil y eyaculatoria. (Recomendación Condicional; Nivel de
203 Evidencia: Grado C)

204

205 **Ablación Transuretral con Aguja (TUNA, por sus siglas en inglés)**

206 38. La TUNA no está recomendada para el tratamiento de STUI/HPB. (Opinión de Expertos)

207

208 **Enucleación Prostática**

209 39. La enucleación prostática con láser de Holmio (HoLEP, por sus siglas en inglés) o la
210 enucleación prostática con láser de tulio (ThuLEP, por sus siglas en inglés) deben
211 considerarse como opciones independientes del tamaño de la próstata para el
212 tratamiento del STUI/HPB, dependiendo de la experiencia del médico con cada una de
213 estas técnicas. (Recomendación moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

214

215 **Hidroablación prostática (RWT por Robotic Waterjet Treatment en inglés)**

216 40. La hidroablación prostática puede ofrecerse como una opción de tratamiento a
217 pacientes con STUI/HPB, siempre que el volumen prostático sea de 30-80cc.
218 (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

219

220 **Embolización de la Arteria Prostática (EAP)**

221 41. Los datos actuales no apoyan la EAP para el tratamiento rutinario de los STUI/HPB, y el
222 beneficio-riesgo aún no está claro; por lo tanto, no se recomienda la EAP fuera del
223 contexto de ensayos clínicos. (Opinión de Expertos)

Hematuria

42. Una vez excluidas otras causas de hematuria, los 5-ARIs pueden ser una alternativa de tratamiento adecuado y efectivo en hombres con hematuria refractaria presumiblemente debido a sangrado prostático. (Opinión de Expertos)

Pacientes con Complicaciones Médicas

43. La HoLEP, VFP y ThuLEP deben considerarse como opciones de tratamiento en pacientes con mayor riesgo de sangrado. (Opinión de Expertos)

I. Introducción

OBJETIVO

La HPB es un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de células musculares lisas y epiteliales dentro de la zona de transición prostática. La prevalencia y gravedad de los STUI en el hombre mayor pueden ser progresivas y constituyen un diagnóstico importante para la atención médica de los pacientes y el bienestar de la sociedad. En el tratamiento de los STUI molestos, es importante que el profesional de salud reconozca la compleja dinámica de la vejiga, cuello vesical, próstata y uretra. Además, los síntomas pueden ser consecuencia de las interacciones de estos órganos, así como del sistema nervioso central o de otras enfermedades sistémicas (p. ej. síndrome metabólico o insuficiencia cardíaca congestiva). A pesar de que el tratamiento médico es más frecuente (y generalmente de primera línea) para los hombres que padecen STUI/HPB, siguen existiendo escenarios clínicos en los que la cirugía está indicada como intervención inicial para los STUI/HPB y debería recomendarse, siempre que otras comorbilidades médicas no la impidan.

Esperamos que esta guía revisada sea una referencia útil para el tratamiento efectivo, basado en evidencia, de los STUI/HPB. En el algoritmo adjunto encontrará un resumen de los procedimientos detallados en la Guía.

METODOLOGÍA

La Guía de la Asociación Americana de Urología (AUA, por sus siglas en inglés): Manejo de la HPB fue revisada por última vez el 2010.¹ En preparación de actualización de la guía, el panel proporcionó al Centro de Práctica Basada en Evidencia de Minnesota preguntas clave, intervenciones, comparadores y resultados que debían abordarse. El equipo de revisión trabajó de cerca con el Panel para precisar el alcance, preguntas clave y criterios de inclusión/exclusión.

257 Las preguntas clave se dividieron en tres temas para el manejo quirúrgico de los STUI/HPB: 1.
258 Parámetros preoperatorios que son necesarios antes de la intervención quirúrgica; 2. Manejo
259 quirúrgico de la OSV atribuida a la HPB; y 3. RUA.

260 Las preguntas clave se dividieron en dos temas para el manejo médico de la HPB: 1. Tratamiento
261 farmacológico de los STUI/HPB; y 2. Tratamiento farmacológico de la RUA atribuida a la HPB. Este
262 informe se concentra en ciertos medicamentos nuevos y en los efectos secundarios a largo plazo
263 de los 5-ARIs.

264 **Formación del Panel.** El Panel de HPB Quirúrgica fue creado el 2016 por la Asociación Americana
265 de Urología Educación e Investigación (AUAER por American Urological Association Education
266 and Research, Inc. en inglés). El Comité de Guías de Práctica (PGC, por sus siglas en inglés) de la
267 AUA seleccionó a los Directores del Panel, quienes a su vez nombraron a los miembros
268 adicionales del panel con experiencia específica en esta área. En el 2019, se agregaron miembros
269 adicionales al panel para ayudar a combinar las Guías de HPB quirúrgicas y médicas. La Guía fue
270 financiada por la AUA; los miembros del Panel no recibieron ninguna remuneración por su
271 trabajo.

272 **Revisión por Pares.** La AUA llevó a cabo un proceso exhaustivo de revisión por pares. En el 2018,
273 el documento borrador de la Guía enfocada en el manejo quirúrgico se distribuyó a 130 revisores,
274 de los cuales 58 enviaron comentarios. El 2019, el documento borrador de la Guía enfocada en
275 el manejo quirúrgico se distribuyó a 74 revisores, de los cuales 13 enviaron comentarios. El 2020,
276 el documento borrador de la Guía enfocada en el manejo quirúrgico se distribuyó a 54 revisores,
277 de los cuales nueve enviaron comentarios. El Panel revisó y discutió todos los comentarios
278 enviados y corrigió el borrador cuando fue necesario. Una vez finalizada, la Guía se sometió a la
279 aprobación del PGC y del Consejo de Ciencia y Calidad (SQC, por sus siglas en inglés) y,
280 posteriormente, a la Junta Directiva de la AUA para su aprobación final.

281 El 2021, el borrador de la Guía, que incluía opciones de manejo médico y quirúrgico, se distribuyó
282 a 91 revisores, de los cuales 43 enviaron comentarios. El Panel revisó y discutió todos los
283 comentarios enviados y corrigió el borrador cuando fue necesario. Una vez finalizada, la Guía se
284 sometió a la aprobación del PGC y del SQC y, posteriormente, a la Junta Directiva de la AUA para
285 su aprobación final.

286 **Búsquedas y Selección de Artículos.** Para el manejo quirúrgico de la HPB, el Equipo de Revisión
287 de Evidencia de Minnesota realizó búsquedas en Ovid MEDLINE, la Biblioteca Cochrane y la base
288 de datos de la AHRQ para identificar ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y ensayos clínicos
289 controlados (ECCs) publicados e indexados entre enero de 2007 y septiembre de 2017 en relación
290 a las preguntas clave de los parámetros preoperatorios que son necesarios antes de la
291 intervención quirúrgica y manejo quirúrgico de la RUA atribuida a la HPB. Para la pregunta clave
292 acerca de la RUA, se incluyeron en el informe revisiones sistemáticas/meta-análisis y estudios

observacionales publicados e indexados entre estas mismas fechas. Luego de la publicación inicial en el 2018, esta Guía fue modificada el 2019 para incluir la literatura publicada hasta enero de 2019. Se realizó una búsqueda bibliográfica adicional en septiembre de 2019, que sirve de base para la enmienda de 2020. La Guía se modificó nuevamente el 2021 para incluir la literatura publicada desde la enmienda de 2020. Para la enmienda de 2021, el bibliotecario médico consultor de la AUA utilizó la estrategia de búsqueda que fue desarrollada por el equipo de metodología anterior para identificar nuevos artículos revisados por pares, indexados en PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) desde el 1 de septiembre de 2019 hasta el 2 de septiembre de 2020. Se utilizó una estrategia de búsqueda única para cada uno de los tres temas. Se buscaron revisiones sistemáticas y meta-análisis para identificar estudios elegibles adicionales.

Para el manejo médico de la HPB, el Equipo de Revisión de Evidencia de Minnesota realizó búsquedas en Ovid MEDLINE, Embase, Biblioteca Cochrane y las bases de datos AHRQ para identificar estudios elegibles publicados e indexados entre enero de 2008 y abril de 2019. Se realizó una búsqueda adicional para incluir estudios publicados desde abril de 2019 hasta diciembre de 2020.

Los términos de búsqueda incluyeron MeSH y palabras clave de terapias farmacológicas, clases de fármacos y términos relacionados con el STUI o la HPB. Se utilizaron límites para restringir la búsqueda a las publicaciones en inglés. El equipo de revisión también examinó los artículos identificados por el Panel para su inclusión. Se utilizaron límites para restringir la búsqueda a las publicaciones en inglés.

La revisión de los resúmenes fue realizada de forma independiente por dos investigadores para determinar si las citas reunían los requisitos para revisar el texto completo. De igual manera, dos investigadores revisaron de forma independiente los artículos completos para identificar los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión. Los conflictos entre los investigadores acerca del estado de inclusión se resolvieron mediante la discusión o por un tercer investigador en caso necesario. Nota: es posible que se hayan incluido estudios adicionales publicados fuera del rango de fechas de la búsqueda para integrar la sección de antecedentes o proporcionar información del contexto histórico.

Riesgo de Sesgos (RDS) y la Extracción de Datos. Un sesgo es un error sistemático en los resultados o inferencias que puede provocar que el efecto verdadero de la intervención sea subestimado o sobreestimado. Las diferencias en el RDS pueden ayudar a explicar la heterogeneidad en los resultados de los estudios incluidos en una revisión sistemática. Los dominios del RDS incluyen la generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados e informes selectivos. El equipo de revisión utilizó la herramienta elaborada por la Colaboración Cochrane para evaluar el RDS² y realizó dicha evaluación para los

siguientes resultados: cambios en el IPSS, porcentaje de respuesta en base al IPSS (p.ej. porcentaje que alcanzó una diferencia mínimamente detectable (DMD) como una reducción del 30-50% en la puntuación con respecto a la línea basal o que logra una puntuación de IPSS de ≤ 7 puntos después del tratamiento), cambios en la calidad de vida (IPSS-CdV, por sus siglas en inglés) con respecto al basal, eventos adversos perioperatorios y otros casos adversos (p. ej. recurrencia de los síntomas, necesidad de reintervención quirúrgica). Para el cegamiento de la evaluación de resultados y datos incompletos de resultados, el equipo de revisión evaluó el RDS con seguimiento a corto, mediano y largo plazo. La evaluación global del RDS para cada resultado en todos los dominios, se determinó mediante la metodología recomendada en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.³ El RDS fue evaluado por un solo revisor y la calidad fue comprobada por un experto. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Síntesis y Análisis de Datos. Los revisores evaluaron la heterogeneidad clínica y metodológica para determinar si era apropiado agrupar los datos. Estos fueron analizados con el Software RevMan⁴ mediante el método de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird para calcular los Índices de Riesgo (IR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) en el caso de resultados binarios y las diferencias de medias ponderadas (DMP) con IC 95% en el caso de resultados continuos. La heterogeneidad estadística se evaluó con el estadístico I^2 . Si existía una heterogeneidad sustancial (ej. $I^2 \geq 70\%$), los revisores estratificaron los resultados para evaluar los efectos del tratamiento en base a las características del paciente o del estudio y/o exploraron el análisis de sensibilidad. Para el IPSS y el IPSS-CdV, los revisores determinaron la significancia estadística del efecto de las intervenciones respecto al control, pero definieron la eficacia clínica en función de si la media o la mediana del efecto entre la intervención y el control superaba los límites de significancia clínica (p. ej. el DMD). Para el IPSS corresponde a una diferencia de > 3 puntos y para la calidad de vida los revisores definieron una diferencia > 1 punto.

La calidad general de la evidencia para los resultados primarios de cada comparación se evaluó utilizando GRADEpro⁵ en base a cinco dominios.^{6, 7} El rango de niveles de calidad de la evidencia va de alto a muy bajo. Los cinco dominios incluyen: 1. Limitaciones del estudio (RDS); 2. Vínculo directo (el vínculo entre la intervención y el resultado debe ser único y directo); 3. Consistencia (semejanza de la dirección y el tamaño del efecto entre los estudios); 4. Precisión (grado de certeza de una estimación evaluada en relación con la DMD); y 5. Sesgo de información.

Determinación de la Fuerza de la Evidencia. La categorización de la fuerza de la evidencia es conceptualmente distinta de la calidad de los estudios individuales. La fuerza de la evidencia se refiere al conjunto de evidencia disponible para una pregunta en particular e incluye no sólo la calidad de los estudios individuales, sino también la consideración del diseño del estudio, consistencia de los hallazgos entre los estudios, suficiencia del tamaño de las muestras y generalizabilidad de las mismas, escenarios y tratamientos para los propósitos de la Guía. La AUA

clasifica la fuerza del cuerpo de evidencia como Grado A (ECAs bien realizados y altamente generalizables o estudios observacionales excepcionalmente fuertes con hallazgos consistentes), Grado B (ECAs con algunas debilidades en el procedimiento o generalizabilidad o estudios observacionales moderadamente fuertes con hallazgos consistentes), o Grado C (ECAs con serias deficiencias de procedimiento o generalizabilidad o con tamaños de muestra extremadamente pequeños o estudios observacionales inconsistentes, con tamaños de muestra pequeños o que tienen otros problemas que potencialmente podrían confundir la interpretación de los datos). Por definición, la evidencia de Grado A es aquella sobre la que el Panel tiene un alto nivel de certeza, la evidencia de Grado B es aquella sobre la que el Panel tiene un nivel moderado de certeza, y la evidencia de Grado C es aquella sobre la que el Panel tiene un bajo nivel de certeza.

Nomenclatura de la AUA: Vinculando el Tipo de Enunciado con la Fuerza de Evidencia. El sistema de nomenclatura de la AUA vincula explícitamente el tipo de enunciado con la fuerza de evidencia, nivel de certeza, magnitud del beneficio o del riesgo, y criterio del Panel acerca del balance entre beneficios y riesgos (**Tabla 1**). Las **Recomendaciones Fuertes** son enunciados directivos, según los cuales una acción debe (si los beneficios superan a los riesgos) o no debe (si los riesgos exceden a los beneficios) ser realizada debido a que el beneficio o daño neto es sustancial. Las **recomendaciones moderadas** son enunciados directivos según los cuales una acción debería (los beneficios superan a los riesgos) o no debería (los riesgos exceden a los beneficios) ser realizada debido a que el beneficio o daño neto es moderado. Las **recomendaciones condicionales** son enunciados no directivos utilizados cuando la evidencia indica que no existe un aparente beneficio o daño neto o cuando el balance entre los beneficios y riesgos no está claro. Estos tres tipos de enunciados pueden ser respaldados por evidencia de cualquier grado de fuerza. El conjunto de evidencia de Grado A en respaldo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que el enunciado puede ser aplicado a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, y que es *poco probable que investigaciones futuras cambien la confianza*. La evidencia de Grado B en respaldo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que el enunciado puede ser aplicado a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero que una *mejor evidencia podría cambiar la confianza*. La evidencia de Grado C en respaldo de una recomendación Fuerte o Moderada indica que el enunciado puede ser aplicado a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero *es probable que una mejor evidencia cambie la confianza*. Las recomendaciones condicionales también pueden ser respaldadas por evidencia de cualquier grado. Cuando la evidencia de Grado A respalda una recomendación condicional, el enunciado indica que los beneficios y riesgos están aparentemente balanceados y la mejor acción depende de las circunstancias del paciente. En este caso, *es poco probable que investigaciones futuras cambien la confianza*. Cuando se utiliza evidencia de Grado B, los beneficios y riesgos parecen balanceados y la mejor acción también depende de las circunstancias de cada paciente. En este caso, una mejor evidencia *podría cambiar la confianza*. Cuando se utiliza evidencia de Grado C,

significa que el balance entre los beneficios y riesgos es incierto por lo cual estrategias alternativas podrían ser igualmente razonables, y es *probable que una mejor evidencia cambie la confianza*.

Cuando existen brechas en la evidencia, el Panel proporciona consejos en forma de **Principios Clínicos** u **Opiniones de Expertos** con un consenso logrado mediante la técnica Delphi modificada en caso de surgir diferencias de opinión. Un *Principio Clínico* es un enunciado acerca de un componente de la atención médica que es ampliamente aceptado entre los urólogos u otros médicos y para el cual puede o no existir evidencia en la literatura médica. La *Opinión de Expertos* se refiere a un enunciado, logrado por consenso del Panel, basado en el entrenamiento médico, experiencia, conocimiento y criterio de los miembros, y para el cual puede o no existir evidencia en la literatura médica.

TABLA 1: Nomenclatura de la AUA que Relaciona el Tipo de Enunciado con el Nivel de Certeza, Magnitud del Beneficio o Riesgo y la Fuerza de Evidencia			
	Fuerza de Evidencia A (Certeza Alta)	Fuerza de Evidencia B (Certeza Moderada)	Fuerza de Evidencia C (Certeza Baja)
Recomendación fuerte (Beneficio o daño neto sustancial)	Beneficios > Riesgos (o viceversa) El beneficio neto (o daño neto) es sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias y es poco probable que investigaciones futuras cambien la confianza	Beneficios > Riesgos (o viceversa) El beneficio neto (o el daño neto) es sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	Beneficios > Riesgos (o viceversa) El beneficio neto (o daño neto) es aparentemente sustancial Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia cambie la confianza (rara vez se utiliza para apoyar una Recomendación Fuerte)
Recomendación moderada	Beneficios > Riesgos (o viceversa)	Beneficios > Riesgos (o viceversa)	Beneficios > Riesgos (o viceversa) El beneficio neto (o el daño neto) es

(Beneficio o daño neto moderado)	El beneficio neto (o el daño neto) es moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias y es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	El beneficio neto (o el daño neto) es moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero una mejor evidencia podría cambiar la confianza	aparentemente moderado Se aplica a la mayoría de los pacientes en la mayor parte de las circunstancias, pero es probable que una mejor evidencia cambie la confianza
Recomendación condicional (No hay un aparente beneficio o daño neto)	Beneficios = Riesgos La mejor acción depende de las circunstancias individuales de cada paciente Es poco probable que la investigación futura cambie la confianza	Beneficios = Riesgos La mejor acción parece depender de las circunstancias individuales de cada paciente Mejor evidencia podría cambiar la confianza	El balance entre los beneficios y riesgos no es claro Las estrategias alternativas pueden ser igualmente razonables Es probable que una mejor evidencia cambie la confianza
Principio Clínico	Enunciado acerca de un componente de la atención médica que está ampliamente aceptado entre los urólogos u otros médicos para el cual puede o no existir evidencia en la literatura médica		
Opiniones de Expertos	Enunciado, logrado por consenso del Panel, basado en el entrenamiento clínico, experiencia, conocimientos y criterio de los miembros, y para el cual puede haber o no evidencia en la literatura médica		

415

416 II. Antecedentes

417 La HPB es un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de tejido epitelial glandular,
418 músculo liso y tejido conectivo dentro de la zona de transición prostática, de ahí se deriva el
419 término "hiperplasia estromal glandular".^{8, 9} A pesar de que existen varias hipótesis, la HPB es
420 probablemente el resultado de un proceso multifactorial, cuya etiología exacta se desconoce. Sin
421 embargo, está claro que para el desarrollo de la HPB es necesaria la presencia de testículos
422 funcionales. Los eunucos y hombres castrados antes de la pubertad tienen glándulas prostáticas

atróficas y no desarrollan HPB. No obstante, la testosterona no actúa sola. El mecanismo por el cual la testosterona ejerce muchos de sus efectos fisiológicos sobre la glándula prostática es a través de la dihidrotestosterona (DHT). Los andrógenos, incluyendo la testosterona, son producidos por las células de Leydig de los testículos y las glándulas suprarrenales. Luego de su producción, la testosterona circula a través del torrente sanguíneo hacia la glándula prostática, y luego penetra en las células por simple difusión. Una vez intracitoplasmática, la testosterona se convierte en su metabolito activo DHT mediante la enzima 5-alfa reductasa, tipo 2. La DHT se une con los receptores de andrógenos y luego se transporta al núcleo. Dentro del núcleo, este complejo de dihidrotestosterona- receptor ejerce su efecto sobre la transcripción del ADN. Estos efectos son necesarios para el desarrollo normal de la glándula prostática, así como para el crecimiento normal y la hiperplasia de la próstata.

La HPB es casi omnipresente en el hombre mayor y su prevalencia histológica alrededor del mundo, demostrada por autopsias, aumenta a partir de los 40-45 años hasta alcanzar el 60% a los 60 años y el 80% a los 80.¹⁰ Aunque la HPB, o hiperplasia histológica, en sí misma no requiere tratamiento y no es la finalidad de la intervención terapéutica, puede ocasionar un agrandamiento de la próstata denominado crecimiento prostático benigno (CPB). El inicio del crecimiento es muy variable, al igual que la tasa de crecimiento,¹¹ y no todos los hombres con HPB desarrollarán alguna evidencia de CPB. La glándula prostática puede ocasionar una obstrucción a nivel del cuello vesical, que se denomina obstrucción prostática benigna (OPB), asumiendo una anatomía no cancerosa. Es importante reconocer que no todos los hombres con CPB desarrollarán obstrucción u OPB, al igual que no todos los hombres con HPB tendrán CPB. Para complicar aún más la materia, la obstrucción también puede ser causada por otras condiciones denominadas OSV. Por lo tanto, la OPB es un subgrupo de la OSV.

En paralelo a estos procesos anatómicos y funcionales, los STUI aumentan en frecuencia y gravedad con la edad y se dividen en aquellos relacionados con el almacenamiento de la orina y los asociados con la micción o vaciamiento. Los STUI masculinos pueden estar causados por una serie de condiciones, las cuales incluyen el CPB y la OPB. Se ha propuesto que el crecimiento de la glándula contribuye al conjunto de los STUI masculinos a través de al menos dos vías: 1. La OSV/OPB directas derivadas del tejido agrandado (componente estático); y 2. Aumento del tono del músculo liso y de resistencia dentro de la glándula agrandada (componente dinámico). Este conjunto de síntomas de almacenamiento suele denominarse vejiga hiperactiva (VH). En los hombres, la VH puede ser el resultado de una hiperactividad/hipoactividad del detrusor, o desarrollarse de manera secundaria la obstrucción inducida por el CPB y la OPB.¹²

Es importante reconocer que los STUI no específicos, pueden presentarse en hombres y mujeres con una frecuencia similar y pueden ser causados por muchas afecciones, incluyendo el CPB y la OPB. La HPB histológica es común y puede ocasionar el CPB, el cuál a su vez puede causar OPB, pero no todos los hombres con HPB desarrollarán CPB, y no todos aquellos con CPB presentarán

OPB. Debido a que la HPB es casi omnipresente y que los STUI en los hombres están comúnmente asociados a y/o causados por el CPB/OPB, se utiliza frecuentemente una terminología estándar como "STUI muy probablemente asociados a CPB/OPB y HPB" o "STUI secundarios a la HPB". En esta Guía, el Panel se refiere a los "STUI atribuidos a la HPB" para indicar los STUI entre los hombres mayores a quienes no se identifica una causa alternativa después de la evaluación básica. El Panel reconoce que, con una evaluación más exhaustiva, algunos de estos hombres serán diagnosticados con otras condiciones que pueden causar o contribuir a sus síntomas. Puesto que los tratamientos que son considerados específicamente para la OPB son más invasivos y riesgosos, cada vez es más importante tener un diagnóstico definitivo.

Suplementos y Nutracéuticos

Esta Guía no ofrece una discusión a fondo acerca del beneficio de suplementos, nutracéuticos y preparados a base de hierbas. Estos agentes están ampliamente disponibles y utilizadas por hombres que padecen síntomas miccionales, los cuales consideran que pueden ser atribuibles a un crecimiento prostático y creen que pueden ser curados con dichos compuestos. Existen muchos estudios que se han publicado a favor de los ingredientes más comunes, como la palma enana americana, el *Pygeum africanum*, ortiga, zinc, selenio y otros.¹³ Muchos de estos estudios tienen múltiples deficiencias (p. ej. un solo centro y/o un solo investigador, corta duración, placebo mal seleccionado o mal definido, falta de placebo, falta de período de postinclusión del placebo, falta de período de lavado de la medicación, criterios de evaluación no convencionales, falta de análisis por intención de tratamiento, análisis de respondedores al tratamiento únicamente).

Existen dos ensayos de grupos paralelos acerca de un extracto específico de las bayas de la palmera enana americana ("saw palmetto"), que es el ingrediente más común de dichos suplementos.^{13,14} Ambos ensayos fueron doble-ciegos, controlados con placebo y realizados de forma independiente y en ninguno se encontraron beneficios frente al placebo en cuanto a los síntomas, molestias, calidad de vida, medidas de flujo urinario, PSA sérico o cualquier otro parámetro medible. Estos dos ensayos, el ensayo STEP publicado el 2006¹³ y el ensayo CAMUS publicado el 2011,¹⁴ sugieren una falta de eficacia de este tratamiento en la población objetivo de esta Guía; sin embargo, cabe recalcar que no se realizó una revisión formal detallada más allá de estas dos publicaciones para este tema.

STUI

Para evaluar la carga de la enfermedad, el Proyecto HPB de Enfermedades Urológicas en América examinó la prevalencia de los STUI moderados a severos reportados en estudios basados en la población de Estados Unidos y que utilizaron la definición de una puntuación ≥ 7 del Índice de Síntomas de la AUA (AUA-SI, por sus siglas en inglés).¹⁵ Los resultados de este estudio del condado de Olmsted mostraron un aumento progresivo de la prevalencia de STUI moderados a

graves, alcanzando casi el 50% en la octava década de vida. La presencia de STUI moderados a severos también se asoció con el desarrollo de RUA como síntoma de progresión de la HPB, aumentando su prevalencia de 6,8 episodios por cada 1.000 años-paciente de seguimiento en la población general hasta un máximo de 34,7 episodios en hombres de 70 años o mayores con STUI moderados a severos. Otro estudio ha estimado que el 90% de los hombres entre 45 y 80 años de edad presentan algún tipo de STUI.¹⁶ Aunque los STUI/HPB no suelen ser una condición que ponga en riesgo la vida, el impacto de los STUI/HPB en la CdV puede ser significativa y no debe subestimarse.¹⁷ Cuando se estudió el efecto de los STUI/HPB sobre la CdV en cierto número de poblaciones comunitarias, las motivaciones más importantes por las cuales muchos buscaban un tratamiento, eran la gravedad y el grado de molestia asociados con los síntomas. Estas fueron también consideraciones importantes al evaluar la HPB y decidir cuándo está indicado el tratamiento.¹⁸

IPSS versus AUA-SI

El IPSS es un cuestionario validado y auto aplicable de siete preguntas para evaluar la frecuencia y gravedad de los síntomas, desarrollado originalmente por el Comité de Medición de la AUA bajo la dirección del Dr. Michael Barry y que se denominó por primera vez Índice de Síntomas de la AUA (AUA-SI).¹⁹ El IPSS y el AUA-SI son idénticos en cuanto a las preguntas y respuestas, aplicación e interpretación. Esta herramienta está ampliamente disponible y culturalmente validada y traducida a más de 40 idiomas. El IPSS se utiliza con una sola pregunta sobre la CdV, debida a los Síntomas Urinarios, que se puntúan por separado de las siete preguntas del IPSS:

¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?

0= Encantado

1= Muy satisfecho

2= Más bien satisfecho

3= Tan satisfecho como insatisfecho

4= Más bien insatisfecho

5= Muy insatisfecho

6= Fatal

Indicaciones de Tratamiento

Para proporcionar algunas referencias sobre la eficacia clínica y el perfil de efectos secundarios de los procedimientos que se discuten en esta Guía, se hacen enunciados clínicos en comparación con lo que está generalmente aceptado como el estándar histórico, que es la RTUP (monopolar y/o bipolar).

Tradicionalmente, el objetivo principal del tratamiento era aliviar los STUI molestos derivados de la OPB. Últimamente, el tratamiento se enfoca también en la prevención de la progresión de la enfermedad y de complicaciones como la RUA.²⁰ Las clases de medicamentos utilizadas para tratar los STUI/HPB incluyen los antagonistas alfa-adrenérgicos (alfa-bloqueadores), 5-ARIs, PDE5 y anticolinérgicos, los cuales pueden ser utilizados solos o en combinación para aprovechar sus diferentes mecanismos de acción. Los agonistas beta-3 son una clase adicional de medicamentos que puede considerarse en combinación con los alfa bloqueadores.

Existen también escenarios clínicos en los que el tratamiento conservador - incluyendo cambios en el estilo de vida (p. ej. restricción de líquidos, evitar sustancias con propiedades diuréticas) - o el tratamiento farmacológico son inadecuados o inapropiados. Recientemente, el uso prolongado de medicamentos para los STUI/HPB se ha asociado con problemas cognitivos y depresión.²¹ Estas situaciones justifican la consideración de uno de los muchos procedimientos invasivos disponibles para el tratamiento de los STUI/HPB. Las indicaciones para estos procedimientos pueden incluir la voluntad del paciente de evitar tomar una medicación diaria, el fracaso de la terapia médica para mejorar suficientemente los STUI molestos, los efectos secundarios farmacéuticos intolerables, y/o las siguientes condiciones ocasionadas por la HPB y para las cuales la terapia médica es inapropiada: insuficiencia renal aguda y/o crónica, retención urinaria refractaria, ITUs recurrentes, cálculos vesicales recurrentes y hematuria macroscópica persistente. Los efectos adversos agudos y crónicos están asociados a cada clase de tratamiento médico y pueden incluir efectos cardiovasculares y sexuales.

El tratamiento quirúrgico de la HPB sintomática puede clasificarse en tres tipos generales: 1. Cirugías Mínimamente Invasivas (CMIs); 2. Prostatectomía simple; y 3. Cirugía transuretral. La cirugía transuretral implica extracción del tejido adenomatoso obstructivo por vía transuretral, clásicamente con una RTUP monopolar. Se han desarrollado diversas alternativas a la RTUP monopolar estándar, incluyendo la RTUP bipolar y diversas terapias con láser, para lograr una eficacia clínica similar y, al mismo tiempo, reducir los riesgos de sangrado perioperatorio y complicaciones a corto y largo plazo. En pacientes apropiados, para los cuales no es posible abordar el tamaño de la próstata de forma segura y efectiva con una RTUP debido a la experiencia del cirujano, puede considerarse la prostatectomía simple (es decir, la enucleación del adenoma), ya sea abierta, laparoscópica o asistida por robot. Por último, en determinados pacientes, las recientes innovaciones en CMI permiten realizar tratamientos en el consultorio que evitan la

necesidad de anestesia local o general, internación en el hospital, interrupción de tratamiento anticoagulante y cirugía.

Para esta Guía, el Panel evaluó los procedimientos quirúrgicos y los CMI comúnmente utilizados para tratar los STUI/HPB indicados en base a una evaluación de un médico debidamente capacitado. Estos procedimientos incluyen la RTUP monopolar y bipolar, la prostatectomía simple robótica (retropúbica, suprapúbica y laparoscópica), la ITUP, la VTUP bipolar, VFP, la LUP, la ablación térmica mediante TTUM, TTVA, TUNA, enucleación mediante HoLEP o ThuLEP, RWT y EAP. Los datos utilizados para generar estos enunciados están basados en los resultados de ECAs y ECCs que el Panel consideró que fueron realizados de manera aceptable, comparando cada técnica con la RTUP o el procedimiento placebo (simulado).

Paciente Índice

Para esta Guía, el paciente índice es un hombre de 45 años o mayor que consulta a un médico calificado por sus STUI. No tiene antecedentes que sugieran causas de STUI no relacionadas con HPB, y su sintomatología puede o no estar asociada a un crecimiento de la glándula prostática, OSV o HPB histológica.

Tamaño de la Próstata y Elección del Procedimiento Quirúrgico

Las primeras Guías sobre STUI publicadas por la AHRQ en 1994 recomendaban no medir el tamaño de la próstata para sugerir el tratamiento. Los conocimientos adquiridos en los últimos 25 años ahora permiten a los cirujanos seleccionar los tratamientos utilizando un enfoque refinado, basado principalmente en el tamaño y morfología de la próstata. El Panel reconoce y adopta estos importantes avances y, en la medida de lo posible, proporciona criterios de tamaño específicos en los enunciados para informar las decisiones de tratamiento basadas en evidencia de mayor nivel. Los enunciados sin criterios de tamaño corresponden a modalidades de tratamiento que el Panel concluyó que son efectivas y seguras para una amplia gama de tamaños de próstata. En este sentido, el Panel también reconoce que la disponibilidad de las diversas tecnologías quirúrgicas variará de un lugar a otro y procuró evitar criterios de tamaño excesivamente restrictivos.

El Panel también hizo las siguientes observaciones con respecto al tamaño de la próstata:

1. Ya que el peso específico de la próstata es de 1,05 g/mL, las unidades gramo y mililitro (cc) pueden utilizarse indistintamente para denotar tamaño o volumen.²²
2. A falta de categorías estandarizadas del tamaño de la próstata en la literatura, el Panel recomienda tomar en cuenta las siguientes categorías de tamaño para planificar el tratamiento: pequeña (< 30 g), promedio (30-80 g), grande (>80 a 150 g) y muy grande (>150 g). Estas categorías sugeridas se basan en el supuesto de la experiencia quirúrgica

con HPB y en la opinión del Panel, pero no implican necesariamente que los tratamientos no sean efectivos en próstatas fuera de los rangos recomendados. El Panel espera que los profesionales de salud elijan la técnica quirúrgica que tenga la mejor relación beneficio-riesgo para un rango de tamaño específico, y que en los casos en los que esa técnica no esté fácilmente disponible o no exista experiencia con la misma, el paciente pueda ser derivado a otro profesional con acceso y experiencia en esa técnica.

3. Los ensayos aleatorizados para algunos dispositivos incluyeron a hombres con próstatas dentro de rangos de tamaño específicos. Por lo tanto, los enunciados para esos tratamientos toman en cuenta los rangos de tamaño más comúnmente referenciados en los ECAs revisados actualmente disponibles, incluidos en estas Guías, y/o como fueron presentados para la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el grupo de expertos reconoce que estos dispositivos no carecen necesariamente de eficacia en próstatas por debajo o por encima de los rangos de tamaño estipulados en los enunciados.

Disfunción Sexual y Terapia Quirúrgica

Los datos acerca de los efectos secundarios sexuales de la cirugía de HPB pueden ser difíciles de comprobar, ya que muchos estudios no fueron diseñados desde un principio para responder a esta pregunta. En este sentido, muchos estudios evalúan los efectos secundarios sexuales analizando simplemente los eventos adversos reportados, en lugar de evaluar específicamente la función sexual. Además, en algunos estudios, especialmente aquellos que evalúan los tratamientos quirúrgicos, los pacientes no se someten solamente a una intervención quirúrgica, sino que también suspenden la terapia médica previa, lo cual puede confundir la interpretación de la función sexual postoperatoria.

Debido a la fuerte relación observada entre la DE y los STUI/HPB, este grupo de hombres tiene un alto riesgo de disfunción sexual.²³ Los pacientes deben ser informados acerca de los efectos secundarios sexuales de cualquier intervención quirúrgica y deben estar conscientes de que el tratamiento quirúrgico puede causar disfunción eyaculatoria (DEy) y que puede empeorar la DE. Estos tratamientos tienen un alto índice de DEy. La libido no parece verse afectada significativamente por la terapia quirúrgica, y algunos estudios han demostrado incluso una mejoría en la función eréctil (FE) después del tratamiento quirúrgico (esta mejoría es controversial, ya que otros estudios muestran por el contrario, un deterioro en la FE).²⁴ Más importante aún, es que los efectos secundarios sexuales de los tratamientos quirúrgicos tienen más probabilidades de ser permanentes que aquellos de los tratamientos médicos, los cuales a menudo pueden revertirse interrumpiendo el tratamiento médico o cambiando a un tratamiento alternativo.

Toma de Decisiones Compartida

Se espera que esta Guía clínica proporcione información útil acerca del manejo efectivo, basado en evidencia, de los STUI/HPB masculinos, utilizando técnicas quirúrgicas estándar, CMIs con tecnologías más nuevas y tratamientos que el Panel considera que están en fase de investigación. Esta Guía también revisa varios aspectos importantes de la evaluación de los STUI, incluyendo las pruebas diagnósticas disponibles para identificar la fisiopatología subyacente y para ayudar a identificar mejor a los candidatos adecuados para los tratamientos invasivos. Ciertas modalidades de tratamiento recomendadas en la Guía pueden no estar disponibles para algunos médicos, por ejemplo, debido a la falta de acceso a equipos/tecnología necesarios o a la falta de experiencia en el uso de dichas modalidades. En estos casos, los médicos deben discutir con los pacientes las clases de tratamientos clave y tomar una decisión compartida para elegir el tratamiento, que podría requerir la derivación a otro médico. En todos los casos, se debe proporcionar a los pacientes el perfil de riesgos y beneficios de todas las opciones adecuadas a sus condiciones para que puedan tomar decisiones informadas acerca de sus planes de tratamiento.

III. Evaluación

Evaluación Inicial

1. En la evaluación inicial de los pacientes que presentan STUI molestos posiblemente atribuidos a la HPB, los médicos deben obtener la historia clínica, realizar un examen físico, manejar el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS, por sus siglas en inglés) y realizar un análisis de orina. (Principio Clínico)

Los pacientes con STUI molestos pueden acudir a un médico de atención primaria o a un urólogo. Se debe realizar una historia clínica completa para evaluar la sintomatología del paciente, procedimientos previos que podrían explicar la presencia de los síntomas, antecedentes sexuales, uso de medicamentos y estado de salud en general. El cuestionario validado de auto-aplicación, el IPSS, puede dar información a los médicos acerca de la carga sintomática que están experimentando. Adicionalmente, aunque el análisis de orina no puede diagnosticar la HPB, puede ayudar a los médicos a descartar otras causas de STUI no asociadas a la HPB mediante la detección de bacterias, sangre, glóbulos blancos, glucosa o proteínas en la orina. Al interpretar los resultados del análisis de orina, los médicos deben concentrarse en la presencia o ausencia de glucosuria, proteinuria, hematuria e infección.

Se pueden utilizar estudios opcionales para confirmar el diagnóstico y evaluar la presencia y severidad de la HPB, estos incluyen la medición del RPM, uroflujometría y estudios de presión-flujo. El RPM puede ser útil para determinar la capacidad basal de vaciamiento vesical, detectar casos de retención urinaria severa que podría no ser susceptible de tratamiento médico y/o

indicar una disfunción del músculo detrusor. No existe un valor universalmente aceptado del volumen urinario residual clínicamente significativo y la mejor manera de utilizar esta herramienta es hacer un seguimiento de la tendencia a lo largo del tiempo.

La uroflujometría es un procedimiento sencillo y libre de riesgo que se realiza en el consultorio y que puede ser un complemento importante en la evaluación de los STUI. Las tasas de flujo de <10 mL/s han demostrado una especificidad del 70%, un valor predictivo positivo del 70% y una sensibilidad del 47% para el diagnóstico de OSV.²⁵ Si el estado del paciente no es suficientemente sugestivo de obstrucción (p. ej., flujo urinario máximo [Q_{máx}] >10 mL/seg), la realización de estudios de presión-flujo debe considerarse, ya que las tasas de fracaso del tratamiento son algo mayores en ausencia de obstrucción. Si se planifica el tratamiento intervencionista sin pruebas claras de la presencia de obstrucción, el paciente debe ser informado que las tasas de fracaso del procedimiento podrían ser más elevadas.

Después de la evaluación inicial, los médicos y pacientes deben tomar una decisión compartida para determinar la necesidad y el tipo de terapia. Esta decisión guiará la necesidad de una evaluación adicional si el paciente desea un tratamiento.

2. Los médicos deben orientar a los pacientes acerca de las opciones de intervención, que pueden incluir modificaciones del comportamiento/estilo de vida, terapia médica y/o derivación para analizar las opciones de procedimientos. (Opinión de Expertos)

Las intervenciones sobre el estilo de vida y el comportamiento son tratamientos razonables de primera línea para todos los pacientes. Las intervenciones directas incluyen limitar la ingesta de: líquidos antes de acostarse o viajar; diuréticos suaves, tales como cafeína y alcohol; e irritantes vesicales, como los alimentos muy condimentados o irritantes. Otras intervenciones incluyen evitar el estreñimiento, aumentar la actividad física, pérdida de peso, ejercicios de Kegel al momento de urgencia urinaria, regímenes de vaciamiento cronometrado y técnicas de doble-micción.²⁶ Ejercitar los músculos del suelo pélvico, incluidas las técnicas de biorretroalimentación, puede ser útil para los pacientes con síntomas de urgencia y almacenamiento.²⁷

En el caso de los pacientes con STUI molestos en los que se justifica una terapia adicional, se puede considerar una terapia médica. Los posibles beneficios y daños de realizar una intervención procedimental sin probar la medicación también pueden discutirse para la toma de decisiones informadas. Ya que los médicos de atención primaria pueden no sentirse cómodos discutiendo las intervenciones procedimentales, es razonable derivar al paciente a un especialista sin hacer la prueba de la medicación.

Evaluación de Seguimiento

- 3. Los pacientes deben ser evaluados por sus médicos 4-12 semanas después de iniciar el tratamiento (siempre que los eventos adversos no requieran una consulta anticipada) para evaluar la respuesta a la terapia. La reevaluación debe incluir el IPSS. La evaluación adicional puede incluir la medición del residuo postmiccional (RPM) y una uroflujometría. (Principio Clínico)**

Las recomendaciones para el seguimiento después de iniciar la terapia médica para los STUI/HPB molestos siguen sin estar definidas. Los intervalos de tiempo, las pruebas que deben realizarse y las consecuencias de cambios en parámetros, como el IPSS, la puntuación de la CdV, las tasas de flujo urinario o volumen de orina residual, no se han estudiado sistemáticamente en la literatura.

En el caso de los fármacos de acción corta, como los alfa bloqueadores, agonistas beta-3, PDE5s y anticolinérgicos, la primera visita de seguimiento puede ser tan pronto como a las cuatro semanas. En el caso de los fármacos de acción prolongada, como los 5-ARIs, la primera visita de seguimiento puede ser a los tres a seis meses, si eventos adversos no requieren una visita más temprana.

Durante las visitas de seguimiento, se debe preguntar a los pacientes acerca de la aparición de eventos adversos típicos de la medicación que está tomando, se debe volver a evaluar el IPSS y CdV, y se recomienda realizar una uroflujometría y medición del residuo postmiccional.

No existen rangos definidos en la literatura para controlar los cambios en el RPM para ayudar a guiar la terapia. Sin embargo, el aumento del volumen de orina residual junto con el empeoramiento de la eficiencia miccional a lo largo del tiempo puede indicar la necesidad de visitas de seguimiento más frecuentes y de investigaciones adicionales, como estudios de presión flujo, cistoscopia y evaluación del volumen prostático, y/o un cambio de terapia.

No existen límites establecidos en la literatura para monitorear los cambios en el Q_{máx} que ayuden a guiar la terapia. En promedio, puede esperarse una mejora de entre 1 y 5 mL/s, pero al mismo tiempo, otros pacientes pueden no experimentar cambios o incluso sufrir un deterioro mínimo. Es posible que los pacientes no noten estos cambios sutiles y, en general, no se correlacionan con los cambios en el IPSS o en la puntuación de CdV.

No existen límites definidos en la literatura para monitorear los cambios en el IPSS/CdV para ayudar a guiar la terapia. Sin embargo, los cambios direccionales pueden motivar una discusión importante de las expectativas de los pacientes sobre la mejora de sus síntomas, la respuesta percibida al tratamiento y los objetivos de éste.

Después de un tiempo de tratamiento, varios estudios hicieron preguntas a los pacientes de Evaluación Global Subjetiva (EGS) para evaluar sus respuestas subjetivas a la terapia. Las

737 respuestas luego se correlacionaron con los cambios en el IPSS en la visita de seguimiento y se
738 analizaron.^{28, 29}

739 ¿Qué tan satisfecho está usted con la mejora de sus síntomas urinarios después del tratamiento?

- 740 • muy satisfecho/conforme/contento
- 741 • algo satisfecho/conforme/contento
- 742 • ni satisfecho/conforme/contento ni insatisfecho/ inconforme /descontento
- 743 • algo insatisfecho/disconforme/descontento
- 744 • muy insatisfecho/ disconforme / descontento

745 Aunque pueden existir diferencias sustanciales entre los pacientes individuales en términos de
746 expectativas de tratamiento, percepciones del IPSS en general y satisfacción con el tratamiento,
747 las observaciones generalizables son las siguientes:

- 748 • Existe una correlación directa entre la dirección del IPSS y respuesta de la EGS (p. ej. una
749 mejora en uno suele coincidir con una mejora en el otro).
- 750 • Los cambios de gran magnitud del IPSS corresponden a cambios de menor magnitud en
751 la CdV (p. ej. en promedio, se requiere una mejora de puntuación del IPSS mayor para
752 lograr una mejora relativamente pequeña de la CdV).
- 753 • El IPSS basal predice el cambio necesario en el IPSS para sobrepasar los umbrales de
754 mejora en el IPSS y la EGS: cuanto mayor sea el IPSS basal, mayor será la caída necesaria
755 para lograr mejoras en la EGS. Esta relación entre el IPSS basal y la caída necesaria en el
756 IPSS es lineal y única para cada umbral de mejora obtenido de la pregunta de EGS.

757 Barry et al. mostraron esta relación por primera vez al correlacionar las respuestas a la EGS a las
758 13 semanas de haber iniciado el tratamiento en el Estudio Cooperativo #405 del Departamento
759 de Asuntos Veteranos de los Estados Unidos (VA COOP), el cual asignó aleatoriamente a 1.218
760 hombres a 4 terapias diferentes (placebo, terazosina, finasterida, combinación de terazosina y
761 finasterida) durante 12 meses.²⁸ La tabla 2 muestra que, en promedio, se necesita una
762 disminución de -3 puntos para una mejora "leve" y una mejora de -5,1 y -8,8 puntos para una
763 mejora "moderada" y "notable" respectivamente. Sin embargo, dependiendo de si los pacientes
764 tenían síntomas moderados o severos en el basal, la disminución necesaria para alcanzar los
765 umbrales de mejora varía sustancialmente (Tabla 2).

766
767
768

769 **Tabla 2. Estudio VA COOP que muestra la relación entre el IPSS y los resultados de la EGS**

Respuesta a la pregunta de la EGS sobre la satisfacción con el tratamiento	Cambio medio predicho en el IPSS			
	IPSS basal =12	IPSS basal =16	IPSS basal =20	IPSS basal =30
1. Muy satisfecho	-6.13 (0.07)	-9.36 (0.07)	-12.59 (0.08)	-20.67 (0.17)
2. Satisfecho	-3.96 (0.05)	-6.87 (0.04)	-9.79 (0.05)	-17.08 (0.10)
3. Algo satisfecho	-1.41 (0.07)	-3.73 (0.05)	-6.05 (0.06)	-11.86 (0.12)
4. Neutral	-0.55 (0.09)	-2.32 (0.08)	-4.09 (0.09)	-8.51 (0.19)
5. Algo insatisfecho	+2.34 (0.21)	+0.56 (0.15)	-1.23 (0.15)	-5.70 (0.31)
6. Insatisfecho	+4.58 (0.34)	+2.80 (0.25)	+1.02 (0.24)	-3.43 (0.47)
7. Muy insatisfecho	+4.90 (0.71)	+2.81 (0.52)	+0.72 (0.48)	-4.51 (1.00)

Tabla que muestra la relación entre el IPSS basal, el cambio en el IPSS después del tratamiento (disminución = mejor, aumento = peor o sin cambios = cero), y la regresión con la pregunta de la EGS. Es evidente que las mayores mejoras en el IPSS conducen a una mayor satisfacción en términos de la EGS, y el empeoramiento del IPSS a una insatisfacción o menor satisfacción. También es evidente que los pacientes con un IPSS basal más alto requieren mayores cambios para alcanzar niveles de satisfacción similares.

770

771 Roehrborn et al. realizaron un análisis similar utilizando una escala de Likert de 7 puntos centrada

772 en una respuesta neutral y estratificaron a los pacientes tratados con tamsulosina versus

773 dutasterida versus tamsulosina y dutasterida, según la puntuación inicial de los síntomas en el

774 estudio CombAT. Los resultados son sustancialmente similares a los de Barry et al. y se muestran

775 en la Tabla 3 y la Figura 1.²⁹

776

777 **Tabla 3. Correlación de la Percepción de los Pacientes sobre la Medicación del Estudio (PPSM,**

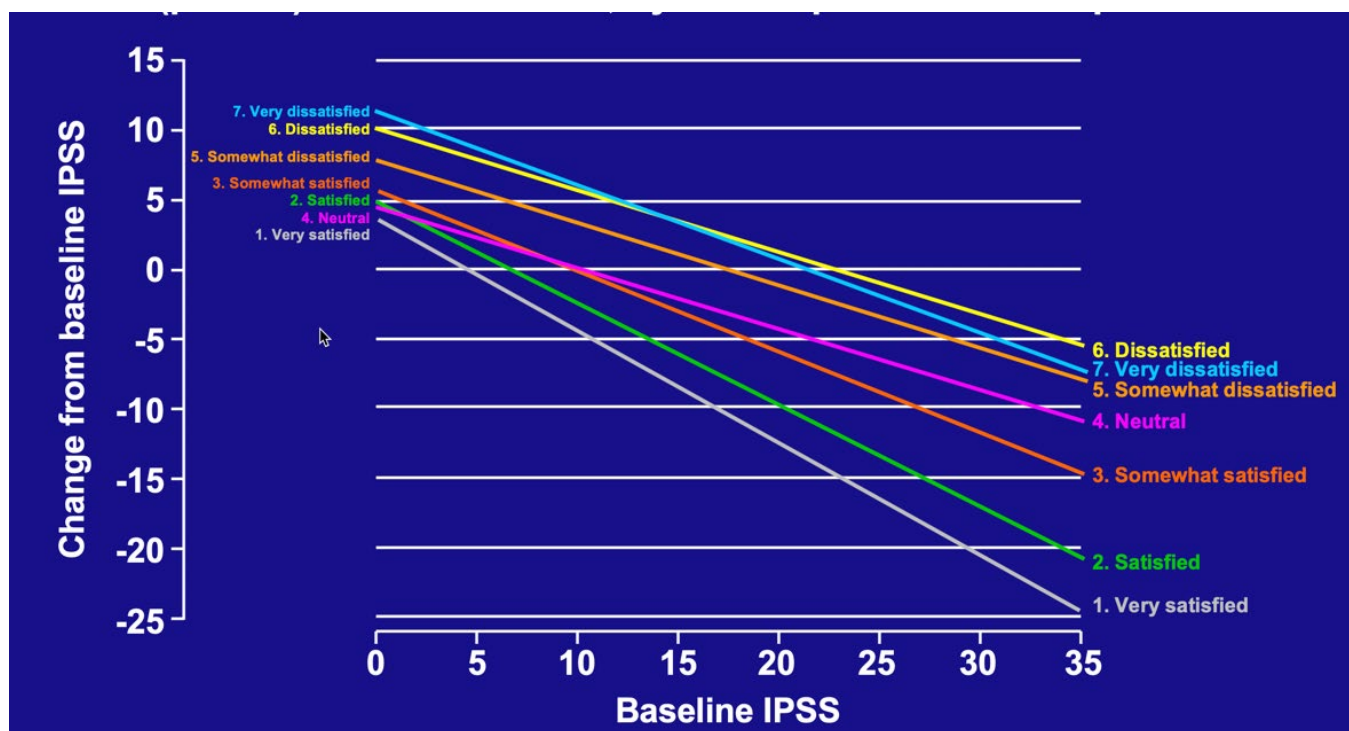
778 **por sus siglas en inglés) a la pregunta 11, "En general, ¿Qué tan satisfecho está usted con la**

779 **medicación del estudio y su efecto sobre sus problemas urinarios?" y el IPSS:**

Respuesta de PPSM Pregunta 11	Cambio medio predicho en el IPSS (ES)			
	IPSS basal =12	IPSS basal =16	IPSS basal =20	IPSS basal =30
1. Muy satisfecho	-6.13 (0.07)	-9.36 (0.07)	-12.59 (0.08)	-20.67 (0.17)

2. Satisfecho	-3.96 (0.05)	-6.87 (0.04)	-9.79 (0.05)	-17.08 (0.10)
3. Algo satisfecho	-1.41 (0.07)	-3.73 (0.05)	-6.05 (0.06)	-11.86 (0.12)
4. Neutral	-0.55 (0.09)	-2.32 (0.08)	-4.09 (0.09)	-8.51 (0.19)
5. Algo insatisfecho	+2.34 (0.21)	+0.56 (0.15)	-1.23 (0.15)	-5.70 (0.31)
6. Insatisfecho	+4.58 (0.34)	+2.80 (0.25)	+1.02 (0.24)	-3.43 (0.47)
7. Muy insatisfecho	+4.90 (0.71)	+2.81 (0.52)	+0.72 (0.48)	-4.51 (1.00)

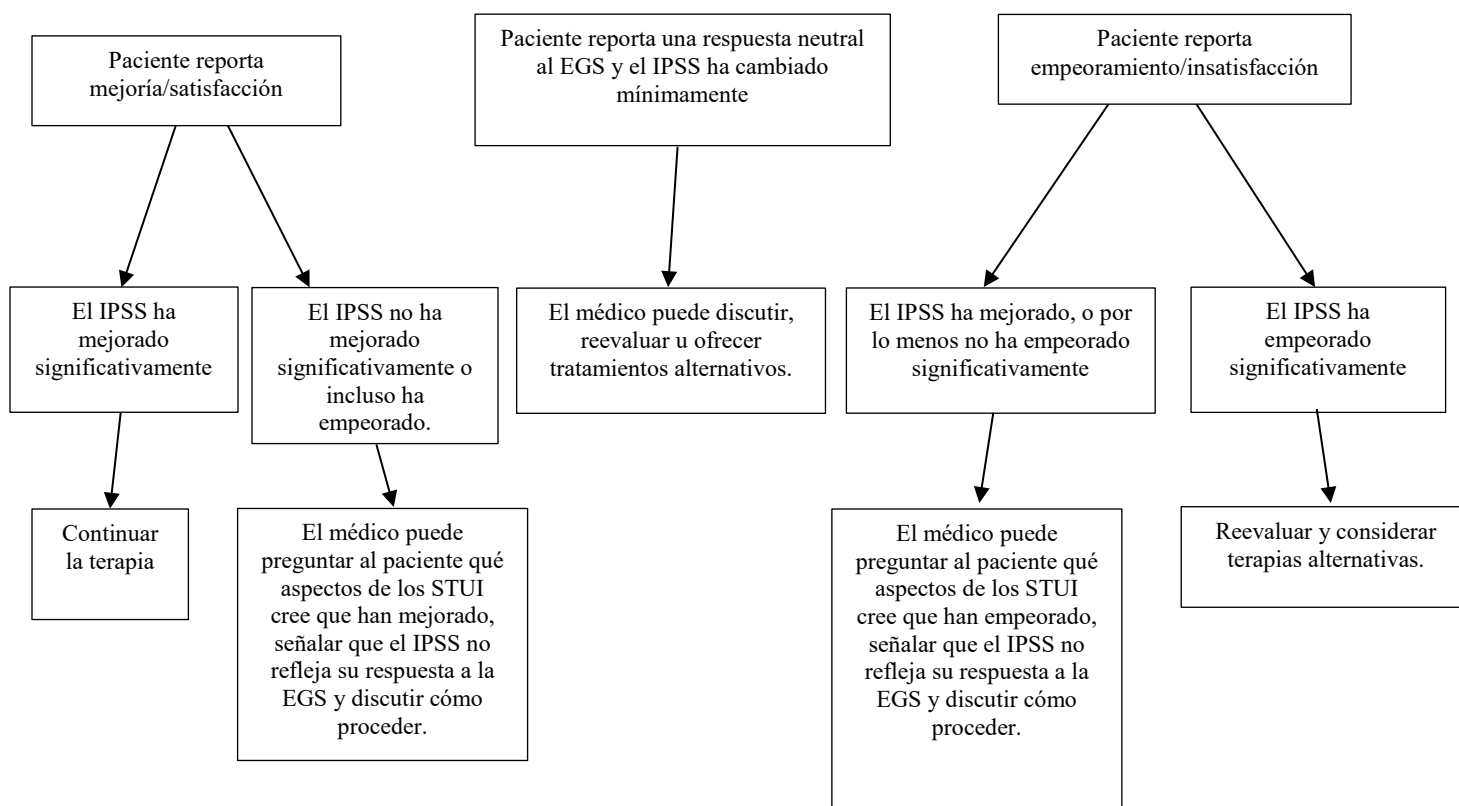
Figura 1. Correlación de las respuestas del PPSM a la pregunta 11, "En general, ¿Qué tan satisfecho está usted con la medicación del estudio y su efecto sobre sus problemas urinarios?" y el IPSS:



Se recomienda la aplicación de la encuesta del IPSS cada vez que se realice el seguimiento, ya que permite una conversación sobre las expectativas y la satisfacción del paciente y puede conducir a cambios en el tratamiento. La realización de una EGS podría considerarse en la evaluación de seguimiento, así como el diálogo directo.

La uroflujometría y la medición de la orina residual pueden advertir del deterioro del músculo detrusor o del empeoramiento de la obstrucción urodinámica de la salida vesical, ocasionando así la necesidad de investigaciones adicionales adecuadas.

En las visitas de seguimiento, los médicos pueden interrogar a los pacientes sobre su percepción de la respuesta al tratamiento, utilizando una escala Likert similar (de muy satisfecho a muy insatisfecho), y comparar esa respuesta con el cambio real en la puntuación del IPSS. Esto puede llevar a uno de los siguientes escenarios:



No debe esperarse una concordancia perfecta entre el IPSS y la evaluación global. Si hay concordancia, es alentador para el médico y el paciente continuar con la terapia o reevaluar conjuntamente y cambiar a estrategias alternativas. Si no hay concordancia, es la oportunidad de revisar las prioridades y expectativas del paciente y modificar conjuntamente las estrategias de tratamiento, en caso de que sea indicado.

No debe continuarse el tratamiento si los pacientes no están satisfechos o no muestran una disminución del IPSS.

4. Los pacientes con STUI/HPB molestos que eligen un tratamiento médico inicial y no presentan una mejora de los síntomas y/o experimentan efectos secundarios intolerables deben someterse a una evaluación adicional y considerar un cambio en el tratamiento médico o una intervención quirúrgica. (Opinión de Expertos)

Un ensayo inicial de tratamiento médico por cuatro semanas con un alfa bloqueador o un PDE5, y durante 6-12 meses con un 5-ARI es razonable para los hombres con STUI molestos. Se recomienda la derivación a un especialista que pueda brindar opciones de estudio y tratamiento adicionales para los hombres que no mejoren, o que tengan una mejora sintomática, pero también tengan efectos secundarios intolerables relacionados con el tratamiento médico.

Cuando el tratamiento médico inicial no conduce a una mejoría sintomática, debe considerarse la razón de la falla de la medicación y la etiología de los STUI mediante la realización de estudios, como la urodinamia, para confirmar la OSV versus la hiperactividad del detrusor (HD). Entender la contribución de la HD versus la OSV puede ayudar al asesoramiento del paciente y selección de opciones de medicación adicionales. En los hombres con STUI debidos principalmente a la HPB, la razón de la falla puede estar relacionada con la eficacia de la medicación; por lo tanto, pueden considerarse opciones quirúrgicas o procedimentales. En los hombres con STUI complicados (potencialmente no relacionados sólo con la HPB) con una combinación de síntomas de almacenamiento y micción, la falla puede deberse a que la medicación elegida sólo trata eficazmente una parte de sus STUI; por lo cual deben considerarse otros tipos de medicación junto con opciones procedimentales.

Pruebas Preoperatorias

5. Los médicos deben considerar evaluar el tamaño y forma de la próstata mediante ecografía transrectal o abdominal, cistoscopia o imágenes transversales (es decir, imágenes por resonancia magnética [RM] / tomografía computarizada [TC]) si se dispone de dichos estudios, antes de la intervención para los STUI/HPB. (Principio Clínico)

Desde la publicación de las iteraciones previas de esta Guía, el enfoque del diagnóstico diferencial y el tratamiento diferenciado de los hombres con STUI/HPB se ha vuelto sustancialmente más sofisticado, y el tamaño y morfología de la próstata desempeñan un papel importante en el proceso de toma de decisiones. Por ejemplo, se ha reconocido que la protrusión intravesical (p. ej. lóbulo intravesical, lóbulo medio con efecto de válvula) predice malos resultados de la espera vigilante y de la mayoría de las terapias médicas.³⁰ Algunas de las CMIIs disponibles están indicadas para próstatas entre tamaños específicos (es decir, 30 - 80cc), y algunas próstatas muy grandes deben tratarse con enucleación laser transuretral, abierta, laparoscópica o laparoscópica asistida con robot. El peso de la glándula prostática en gramos, sin las vesículas seminales, puede utilizarse como una alternativa para el volumen prostático.³¹

Ya que el ERD no es fiable para estimar el tamaño de la próstata y que el PSA sérico es sólo un indicador aproximado, parece razonable recomendar un estudio de imágenes de la próstata, especialmente antes de intervenciones quirúrgicas, ya que el tamaño de la próstata puede orientar al médico sobre qué intervención debe considerar.³² La evaluación del tamaño y morfología de la próstata puede realizarse mediante una ecografía transrectal o abdominal, así como una cistoscopia o estudios de imágenes transversales mediante TC o IRM. Muchos pacientes pueden haberse sometido a este tipo de estudios de imágenes como parte del abordaje por una elevación del PSA y/o biopsia prostática, o de condiciones no urológicas que incluyen la evaluación de la anatomía pélvica; por lo tanto, cualquier imagen de este tipo obtenida en el pasado reciente que preceda a la intervención quirúrgica planificada, puede utilizarse para la evaluación del tamaño y la forma a fin de verificar la idoneidad de las alternativas terapéuticas en consideración. Se prefieren las imágenes obtenidas en los últimos 12 meses; sin embargo, si sólo se cuentan con imágenes más antiguas, éstas pueden probablemente dar una estimación razonablemente precisa del tamaño actual dado que las tasas de crecimiento de la próstata son del 1,6% al año en promedio.³³ Los estudios deben proporcionar imágenes de corte transversal y sagital de suficiente resolución para calcular el volumen prostático y evaluar la presencia o ausencia de un lóbulo intravesical.³⁴ Las mediciones del tamaño prostático mediante ecografía transrectal o transabdominal, o mediante tomografía computarizada u otras imágenes transversales, deben realizarse utilizando la fórmula del volumen de un cuerpo elipsoide: fórmula del elipsoide $([\text{largo} \times \text{ancho} \times \text{profundidad}] \times \pi/6)$ o fórmula del elipsoide $([\text{largo} \times \text{ancho} \times \text{profundidad}] \times 0,523)$. Para las mediciones ecográficas no importa si la altura se mide en la imagen axial o media sagital.³⁵

6. Los médicos deben realizar una evaluación del RPM antes de la intervención para STUI/HPB. (Principio Clínico)

Aunque la base de evidencia es limitada, múltiples organizaciones y sus guías incluyen la medición del RPM como parte de la evaluación básica de los STUI. Un aumento del RPM puede indicar la falla de la medicación y la necesidad de una intervención quirúrgica, o incluso el requerimiento de estudios adicionales. Aunque no hay datos que indiquen el límite a partir del cual un RPM alto se convierte en "peligroso", un volumen "grande" de RPM (>300 ml) debe ser, como mínimo, monitoreado. Los pacientes con síntomas derivados de un RPM alto (p. ej. incontinencia por rebosamiento, litiasis vesical, ITU, deterioro del tracto superior), podrían requerir una cirugía o realizarse más pruebas urodinámicas. Para determinar completamente la etiología de un RPM alto, podrían ser necesarias las pruebas formales urodinámicas, con un estudio de presión-flujo. Aunque el RPM es una prueba clínicamente útil que puede orientar las opciones de tratamiento, no parece ser un factor predictivo importante de la RUA.³⁶

7. Los médicos deben considerar la uroflujometría antes de intervenir en el STUI/HPB. (Principio Clínico)

El volumen miccional mínimo generalmente aceptado para una interpretación adecuada es de 150 cc, y se debe instruir a los pacientes que no realicen la micción con Valsalva. Además de la tasa de flujo, la forma de la curva y la duración de la micción proporcionan información útil para la detección de STUI. Estos resultados pueden ayudar a caracterizar la disfunción miccional y son útiles para asesorar a los pacientes acerca de los resultados quirúrgicos y sus expectativas. Si finalmente se realiza una intervención quirúrgica, la comparación de las tasas de flujo pre y postoperatorias puede ser muy útil para proporcionar mediciones objetivas de los resultados y determinar el impacto de la terapia en la mejora de la obstrucción.

8. Los médicos deben considerar estudios de presión-flujo antes de la intervención para los STUI/HPB cuando exista incertidumbre diagnóstica. (Opinión de Expertos)

Los estudios de presión-flujo son el medio más completo para determinar la presencia de la OSV.³⁷ Los instrumentos no invasivos proporcionan información útil, pero sólo los estudios de presión-flujo pueden demostrar la contractilidad del detrusor, o su ausencia. La mayoría de los hombres con OSV vaciarán con un flujo urinario bajo ($Q_{\text{máx}} < 10$ cc/s) en las presiones miccionales pico y un estudio de presión-flujo confirmará la OSV si las presiones miccionales altas acompañan un flujo urinario bajo.³⁷ Los nomogramas que combinan las presiones miccionales y el flujo urinario máximo, también se pueden utilizar para evaluar mejor la probabilidad de que el paciente tenga una OSV.³⁷ Los pacientes con OSV pueden tener un RPM elevado; sin embargo, la correlación entre el volumen residual y el grado de obstrucción es débil.³⁸

La mayoría de los pacientes pueden ser manejados y tratados quirúrgicamente sin estudios de presión-flujo, como sugieren los resultados de un ensayo aleatorizado reciente, el cual compara la atención de rutina con las pruebas urodinámicas para los STUI y encuentra una tasa similar de progresión a la cirugía (38% versus 36%, total n = 820).³⁹ Sin embargo, algunas circunstancias

exigen una evaluación más compleja. Los estudios de presión-flujo pueden ayudar a diferenciar la retención urinaria relacionada con la hipoactividad del detrusor, disinergia del esfínter del detrusor o la obstrucción debida al crecimiento de la próstata. Los estudios urodinámicos también pueden clasificar los STUI relacionados con la HD o la baja distensibilidad vesical. El tratamiento para el RPM en pacientes con estas condiciones subyacentes a la OSV podría no lograr una mejora significativa;⁴⁰ y podría implicar que los pacientes fueron sometidos a una cirugía innecesaria y conllevar a un mayor riesgo de incontinencia y de exacerbación de los síntomas miccionales luego de finalizar el tratamiento.

En pacientes con retención urinaria dependiente de catéter quienes podrían tener un detrusor hipoactivo, se aconseja realizar un estudio de presión-flujo; sin embargo, los médicos deben estar conscientes de que hay pacientes (p. ej. aquellos con divertículo vesical) en los que los estudios indican de forma equivocada una falta de contractilidad del detrusor.

9. Los médicos deben informar a los pacientes de la posibilidad de que el tratamiento falle y de la necesidad de tratamientos adicionales o secundarios cuando consideren los tratamientos quirúrgicos y mínimamente invasivos para los STUI/HPB. (Principio Clínico)

El Panel identificó varios conceptos básicos sobre la falla del tratamiento y retratamiento. El Panel recomienda tomar en cuenta estas cuestiones al interpretar los resultados de los ensayos que comparan diferentes modalidades terapéuticas o de los ensayos de una sola modalidad con diferentes duraciones de seguimiento.

En primer lugar, la falla del tratamiento y el retratamiento se ven influidos por la integridad del procedimiento y el éxito del tratamiento del adenoma prostático obstructivo, mientras que las tasas de retratamiento reportadas están influidas tanto por la duración como por la completitud del seguimiento. Para los análisis metodológicos de esta Guía, el Panel se centró principalmente en la duración del seguimiento, una medida más objetiva y fácil de captar, y definió las duraciones del seguimiento posterior al tratamiento como de corto plazo (<6 meses), mediana plazo (6 a 12 meses) o largo plazo (>12 meses). Estos intervalos de tiempo fueron elegidos por el Panel antes de la búsqueda bibliográfica, basándose en la literatura disponible en ese momento.

En segundo lugar, los riesgos de fallas objetivas (p. ej. retención urinaria, reducción del flujo, aumento de la orina residual, infección) y de fallas subjetivas (p. ej., empeoramiento del IPSS y/o de la CdV) aumentan con una mayor duración del seguimiento.

En tercer lugar, el retratamiento puede ser una terapia médica, una intervención mínimamente invasiva o un procedimiento quirúrgico.

En cuarto lugar, los umbrales y tipos de retratamiento variarán sustancialmente según el médico, paciente, categoría de la falla (es decir, objetiva, subjetiva o ambas) y modalidad de tratamiento inicial.

Por último, a diferencia de las terapias quirúrgicas mínimamente invasivas y más recientes (incluidas, entre otras, la TTVA y el LUP), los ensayos clínicos más antiguos no reportan sistemáticamente el retratamiento con terapia médica como resultado. La dificultad de registrar con precisión el inicio y duración del tratamiento médico impide la evaluación rutinaria. Este patrón puede llevar a que no todos los casos de retratamiento médico sean reportados en relación con los retratamientos quirúrgicos y mínimamente invasivos, para los cuales hay puntos de tiempo claramente definidos del retratamiento.

Efectivamente, las definiciones de retratamiento o fracaso del tratamiento han variado considerablemente entre los ensayos, y no todas las categorías mencionadas son estándar en los estudios de HPB. La FDA no ha emitido una definición estandarizada de retratamiento, ni exige que se informe sobre el retratamiento en los ensayos clínicos. Como resultado, los diseños de los ensayos individuales emplean diferentes definiciones. Esta falta de consenso puede conducir potencialmente a una mala interpretación de los datos o a un sesgo en la evaluación de los resultados del retratamiento de diferentes ensayos y terapias.⁴¹ El campo de la investigación clínica de la HPB se beneficiaría del desarrollo de un sistema de clasificación del retratamiento basado en evidencia y empleado universalmente, que proporcionaría a los urólogos y pacientes una evidencia crítica y transparente del riesgo de retratamiento antes de determinar el mejor enfoque clínico.

A pesar de la variabilidad y las limitaciones indicadas anteriormente, el Panel ha intentado proporcionar evidencia de las tasas de retratamiento para la mayoría de las modalidades incluidas en esta Guía. El Panel reconoce que se trata de un área de desarrollo/interés que se incluirá en una futura enmienda.

ITUP y RTUP:

Taylor y Jaffe realizaron una revisión de datos antiguos y actuales, incluyendo las guías americanas y europeas, y resumieron las intervenciones secundarias después de la RTUP y ITUP.⁴² Su revisión incluyó un estudio de Lourenco et al. basado en datos de 795 participantes aleatorizados de 10 ECAs de calidad moderada a pobre, el cual encontró que la necesidad de repetir el procedimiento después de una ITUP fue más frecuente que después de una RTUP, con un 18,4% frente a un 7,2%.⁴³ Taylor y Jaffe revisaron 29 ECAs que revelaron que, después de 8 años, cerca del 15% de los pacientes sometidos a una RTUP requirieron un procedimiento secundario.

Desde la última publicación, se identificó un ECA reciente (n=86, datos de 80 participantes) realizado en Egipto con un seguimiento de 4 años en el que se comparaba la ITUP con la RTUP en hombres con próstatas pequeñas (≤ 30 g).⁴⁴ La edad promedio de los participantes era de 65 años, y el IPSS y el tamaño de la próstata basales eran de 19 y 28g, respectivamente. La necesidad de reoperación a largo plazo fue similar entre los grupos.

Lamentablemente, es difícil dar información sobre el retorno a la medicación o de novo, ya que varía considerablemente entre estudios.

VTUP:

Existen estudios limitados disponibles acerca del retratamiento a largo plazo. Seis ECAs (n=601) compararon la efectividad de la VTUP y la RTUP bipolar, todos con un seguimiento ≤ 1 año.⁴⁵⁻⁵⁰ La edad promedio era de 66 años (rango de 60 a 69), el IPSS basal de 21 (rango de 18 a 24) y el volumen prostático promedio de 56mL (rango de 32 a 64). Se encontró que la VTUP tiene una necesidad similar de reoperación (RR: 1,5; IC del 95%: 0,6, 3,9). Dado el corto seguimiento de estos estudios, y la falta de información acerca del retratamiento farmacológico en cualquiera de los brazos, no se pueden sacar conclusiones sobre la efectividad a largo plazo y/o las tasas de retratamiento.

VFP:

El láser verde (Greenlight) ha sido objeto de varias actualizaciones desde su creación. Se ha demostrado que los hombres que se sometieron a un tratamiento con la antigua plataforma de 80W presentaron tasas más elevadas de retratamiento por STUI/HPB en comparación con la RTUP (RR: 2,0; IC del 95%: 1,01, 3,8). En la cirugía moderna, la mayoría de los cirujanos, si no todos, utilizan ahora plataformas de mayor potencia. En el estudio GOLIATH⁵¹⁻⁵² un ECA multicéntrico internacional comparó la VFP de 180W con la RTUP, los datos a 24 meses demostraron una necesidad similar de reoperación en general (RR: 1,4; IC del 95%: 0,6, 3,0) entre las dos modalidades. Las estimaciones de Kaplan Meier para la reoperación a los 24 meses fueron del 9,0% para la VFP y del 7,6% para la RTUP, las cuales no fueron estadísticamente diferentes ($p = 0,7$, prueba de rango logarítmico). El desglose por periodo de tiempo incluyó 19 cirugías de reoperación en los primeros 12 meses (10 para pacientes con VFP y 9 para pacientes con RTUP); se identificaron 5 casos adicionales en el segundo año - 4 para pacientes con VFP y 1 para RTUP. Los motivos de la reoperación fueron el recrecimiento del tejido prostático/extracción incompleta, contractura del cuello vesical y estenosis uretral.

Mientras que el ensayo GOLIATH excluyó a los pacientes con volúmenes de próstata $> 80g$,^{Error!}
Bookmark not defined. un ECA más reciente asignó aleatoriamente a hombres con tamaños de próstata de 80-150g (promedio de 105g) a la VFP versus la RTUP versus la HoLEP. La VFP tuvo una tasa de retratamiento del 26,7% a los tres años de seguimiento, que fue similar⁵³⁻⁵⁵ a la observada con la RTUP (27,4%). Sin embargo, tanto la RTUP como la VFP tuvieron tasas de retratamiento estadísticamente más altas que los hombres que se sometieron a la HoLEP (5%, $p=0,03$).

Por último, hay varios estudios que utilizan los láseres de 80W y 120W con un seguimiento máximo de 3 a 5 años. En estos estudios, las tasas de reoperación varían entre el 6,8% y el 11% a los 3 años, y 8,9% a los 5 años de seguimiento. Las tasas de reoperación por contracturas uretrales o del cuello vesical reportadas son del 7,4% y del 8%, respectivamente, en dos estudios

con un seguimiento de 3 años,^{53,54} y del 1,2% en otra serie con un seguimiento de 5 años.⁵⁵ Se observó una terapia médica con alfa bloqueadores en 5/84 pacientes (5,9%), y con anticolinérgicos en 1/84 (1,2%) con un seguimiento promedio de 57 meses (+/- 6,8 meses y el 82% del cohorte sigue reportando).

LUP:

Según el estudio L.I.F.T., 19 de los 140 participantes reportaron una reoperación debido a la reaparición de síntomas a los cinco años, de los cuales seis recibieron implantes de LUP adicionales y 13 se sometieron a procedimientos de RTUP o láser.⁵⁶ En 10 participantes fue necesario retirar los implantes incrustados, mientras que tres implantes no incrustados expuestos a la vejiga se retiraron de forma profiláctica. Además, 15 participantes estaban tomando un alfa bloqueador o 5-ARI a los cinco años.

El estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto HPB6 proporcionó datos que comparaban los resultados a dos años del LUP con los de la RTUP.⁴² Se evaluó a un total de 80 pacientes con STUI/HPB en cuanto a la reoperación debida a la recurrencia de síntomas y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos durante el período de estudio de 2 años (RR: 2,4; IC del 95%: 0,5, 11,1).⁵⁷ Seis pacientes (13,6%) del brazo del LUP y dos del brazo de la RTUP (5,7%) del estudio HPB6 se sometieron a un nuevo tratamiento para los STUI durante el período de seguimiento de dos años. Estos tratamientos incluyeron un LUP adicional, botox intradetrusor, tratamiento láser de la próstata o RTUP. El retratamiento farmacológico no se reportó en ninguno de los brazos del estudio HPB6.

TTUM:

El ensayo Albala (n=190) comparó 40 minutos de TTUM con un procedimiento placebo. El promedio de IPSS basal del estudio fue de 22 en ambos grupos. Los cambios promedio en el IPSS basal en tres meses fueron mayores con la TTUM en comparación con el procedimiento placebo (-10 y -5,8 puntos, respectivamente).⁵⁸ El 17% y el 9% de los participantes en la TTUM requirieron una recateterización por retención urinaria transitoria y hematuria macroscópica respectivamente, mientras que ninguno del grupo placebo la requirió.

El estudio de Brehmer (n=44) comparó la TTUM de 30 o 60 minutos con un procedimiento placebo.⁴⁴ Durante el período de estudio de 12 meses, el tratamiento falló y requirió un nuevo tratamiento en siete participantes del grupo placebo (50%), en comparación con cinco del grupo TTUM (17%). Cabe recalcar que la evidencia sobre el retratamiento de la TTUM en comparación con el procedimiento placebo es de baja calidad. Los participantes del grupo placebo fueron tratados con RTUP o TTUM, y los participantes del grupo TTUM fueron tratados con alfa bloqueadores o RTUP.⁵⁹ El retratamiento farmacológico no se reportó en ninguno de los brazos del estudio.

Cuatro ensayos (n=499) compararon la TTUM con la RTUP o el control.⁶⁰⁻⁶⁷ El promedio del IPSS basal fue de 21 (rango de 20 a 21), y el volumen promedio de la próstata fue de 56mL (rango de 50 a 69mL). Los períodos de seguimiento oscilaron entre seis meses y cinco años. La tasa de reoperación fue significativamente mayor con la TTUM (9,9%) en comparación con la RTUP (2,3%). El retratamiento farmacológico no se reportó en ninguno de los brazos del estudio.

TTVA:

Un estudio doble ciego de McVary et al. comparó la TTVA (135 pacientes) con el procedimiento placebo (61 pacientes). En la fase inicial doble ciego de tres meses, sólo un participante del grupo de terapia térmica requirió una reoperación debido a los STUI.⁶⁸⁻⁷¹ A los cuatro años de seguimiento, la tasa de retratamiento reportada aumentó al 9,6% (seis pacientes se sometieron a procedimientos, mientras que siete estaban en terapia médica). Esta tasa reportada se calculó sobre la base de los 135 pacientes originales; sin embargo, la deserción hizo que sólo hubieran 90 disponibles para la evaluación. Por lo tanto, la tasa de reoperación puede ser mayor.⁷²

Enucleación Láser:

Se reportó la recurrencia de síntomas o necesidad de reoperación en cinco estudios que comparaban la HoLEP con la RTUP. Uno de estos estudios no reportó ningún evento.⁷³ El análisis agrupado con los cuatro estudios restantes no encontró diferencias (RR: 0,42; IC del 95%: 0,07, 2,48).^{74, 75} Otros eventos adversos, incluyendo la estenosis uretral y la contractura del cuello vesical, fueron similares en los grupos de HoLEP y RTUP. Asimismo, pocos pacientes requirieron una reoperación después de la ThuLEP y RTUP. El análisis agrupado de tres estudios encontró que los grupos eran similares (RR: 1,3; IC del 95%: 0,2, 11,3).⁷⁶⁻⁷⁸

El estudio de Zhang sobre el láser de diodo reportó la aparición de estenosis uretral en un participante (1%) en el grupo de láser de diodo y en dos participantes (3%) en el grupo de RTUP.⁷⁹ No se reportaron casos de contractura del cuello vesical.

Un ensayo reportó la necesidad de retratamiento a los tres años, debido a la reaparición de los síntomas de OSV, el cual incluía el uso de medicamentos como alfa bloqueadores, o cirugía.^{Error! Bookmark not defined.} Este estudio reportó tasas de retratamiento significativamente mayores en el grupo de RTUP comparados con el grupo de HoLEP, 27,4% versus 5% (p=0,03). Otros eventos adversos, como la estenosis uretral y contractura vesical, son similares para los grupos de HoLEP y RTUP en los estudios en los cuales se reportó acerca de éstos.

En los datos agrupados de 11 estudios de ThuLEP, pocos pacientes requirieron una reoperación. El análisis de 3 estudios agrupados reveló que los grupos de ThuLEP y de RTUP tenían tasas de reoperación similares (RR: 1,3; IC del 95%: 0,2, 11,3). La incontinencia urinaria de esfuerzo, reportada en cuatro estudios, fue similar para los grupos de ThuLEP y RTUP (RR: 0,46; IC del 95%: 0,14, 1,56). Otras complicaciones postquirúrgicas (p. ej. estenosis uretral, incontinencia de urgencia, retención urinaria, ITU) fueron similares entre los grupos.

1107 **RWT:**

1108 Los resultados a un año del estudio de Gilling revelaron que un participante del grupo de RTUP
1109 (2%) y 3 del grupo de RWT (3%) requirieron un retratamiento quirúrgico por HPB (RR: 1,68; IC del
1110 95%: 0,17, 15,83).⁸⁰ A los 36 meses, un participante del grupo de RTUP (1,5%) y 5 del grupo de
1111 RWT (4,3%) requirieron un nuevo tratamiento quirúrgico por HPB (RR: 2,80; IC del 95%: 0,33,
1112 23,47). Todas las reoperaciones se realizaron en los primeros 20 meses después de la cirugía
1113 inicial.⁸¹ Los autores reportaron fallas médicas a los 36 meses de seguimiento (definida como la
1114 necesidad de comenzar nuevamente con alfa bloqueadores o 5-ARI) en el 9% de los participantes
1115 después de la RWT, y en el 14% de los participantes después de la RTUP.⁵²

1116

1117 IV. Terapia médica

1118 Alfa Bloqueadores

1119 **10. Los médicos deben ofrecer uno de los siguientes alfa bloqueadores como opción**
1120 **de tratamiento para pacientes con STUI/HPB molestos, moderados a graves:**
1121 **alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina o terazosina. (Recomendación**
1122 **Moderada; Nivel de Evidencia: Grado A)**

1123

1124 Múltiples ECAs de fase III, estudios de fase IV, revisiones sistemáticas y meta-análisis han
1125 demostrado la eficacia de los alfa bloqueadores para el tratamiento de STUI y la HPB desde que
1126 se introdujeron los primeros fármacos de esta clase (terazosina y doxazosina) en los años 1980 y
1127 1990, respectivamente. Existe un acuerdo casi universal de que todos son relativamente igual de
1128 efectivos en cuanto a la mejora del IPSS, con un rango de mejora esperado de 5-8 puntos,
1129 comparado a un efecto esperado del placebo de 2-4 puntos.^{82, 83} Uno de los más recientes meta-
1130 análisis en red exhaustivos corrobora esta observación (**Tabla 4**).⁸²

1131 Los estudios han intentado discernir las diferencias de efectividad entre los distintos alfa
1132 bloqueadores e identificar los subgrupos de pacientes que podrían responder mejor a un alfa
1133 bloqueador frente a otro. En general, estos datos han demostrado una eficacia igual de todos los
1134 alfa bloqueadores sin que exista un subgrupo específico de pacientes más o menos adecuados
1135 para dicho tratamiento.⁸⁴ Debido a que la eficacia y eficiencia son similares, no se recomienda
1136 cambiar de alfa bloqueadores si los pacientes no logran una mejoría suficiente con el primer
1137 fármaco utilizando una dosis adecuada, ya que es poco probable que se consiga un mejor
1138 resultado. Más bien, se alienta a los médicos a que, durante el seguimiento, reevalúen y discutan
1139 estrategias de tratamiento alternativas o investiguen más a fondo el fenotipo del paciente (p. ej.

descartar una próstata demasiado grande o la presencia de un lóbulo medio intravesical).⁸² Sin embargo, el cambio de un alfa bloqueador a otro en caso de efecto secundario sí vale la pena.

Tabla 4. Eficacia de los Tratamientos Farmacológicos para Mejorar el IPSS.

	Pairwise Meta-analysis		Network Meta-analysis	
	Studies (Patients), MD (95% CI)	MD (95% CI)	Absolute Effects*, (95% CI)	Ranking (95% CI)
Doxazosin	3 (1639), -2.83 (-3.60 to -2.07)	-3.67 (-4.33 to -3.02)	-7.06 (-10.41 to -3.71)	1.75 (1.00 to 3.00)
Terazosin	2 (2489), -3.76 (-4.30 to -3.22)	-3.37 (-4.24 to -2.50)	-6.76 (-10.16 to -3.35)	2.42 (1.00 to 5.00)
Sildenafil	1 (336), -4.40 (-6.93 to -1.87)	-3.15 (-5.29 to -1.01)	-6.55 (-10.43 to -2.61)	3.70 (1.00 to 12.00)
Silodosin	2 (1479), -2.60 (-3.18 to -2.01)	-2.44 (-3.24 to -1.64)	-5.83 (-9.19 to -2.42)	5.03 (3.00 to 9.00)
Tamsulosin	9 (4161), -2.09 (-2.60 to -1.59)	-2.13 (-2.56 to -1.71)	-5.52 (-8.85 to -2.19)	6.50 (4.00 to 9.00)
Vardenafil	1 (214), -2.20 (-3.94 to -0.46)	-2.18 (-4.61 to 0.25)	-5.57 (-9.67 to -1.46)	6.81 (1.00 to 14.00)
Alfuzosin	5 (2627), -1.71 (-2.14 to -1.29)	-2.07 (-2.66 to -1.49)	-5.46 (-8.79 to -2.10)	6.92 (4.00 to 10.00)
Naftopidil	NA	-2.03 (-3.02 to -1.04)	-5.42 (-8.84 to -1.97)	7.27 (3.00 to 12.00)
Tadalafil	9 (6436), -2.09 (-2.40 to -1.78)	-1.87 (-2.44 to -1.29)	-5.26 (-8.61 to -1.91)	8.15 (4.00 to 11.00)
Dutasteride	4 (14,266), -1.93 (-2.17 to -1.68)	-1.82 (-2.51 to -1.12)	-5.21 (-8.58 to -1.80)	8.37 (4.00 to 12.00)
Finasteride	10 (10,672), -1.09 (-1.44 to -0.74)	-1.35 (-1.87 to -0.83)	-4.74 (-8.06 to -1.39)	10.75 (8.00 to 13.00)
Tolterodine	1 (419), -0.60 (-1.56 to 0.36)	-0.86 (-2.20 to 0.48)	-4.25 (-7.79 to -0.65)	11.61 (6.00 to 14.00)
Solifenacin	1 (215), -0.30 (-1.72 to 1.12)	-0.30 (-2.50 to 1.92)	-3.69 (-7.65 to 0.30)	12.27 (5.00 to 14.00)
Placebo	Reference	Reference	-3.39 (-6.68 to -0.10)	13.46 (12.00 to 14.00)

The drug therapies in the table were sorted on effectiveness with an order from large to small. CI = confidence interval, IPSS = International Prostate Symptom Score (Range: 0–35 points; 1–7: mild, 8–19: moderate, and 20–35: severe). MD = mean difference, NA = not available.
* Absolute effects indicate the mean changes from baseline to study end.

11. Cuando se prescribe un alfa bloqueador para el tratamiento de los STUI/HPB, la elección del alfa bloqueador debe basarse en la edad y comorbilidades del paciente, y en los diferentes perfiles de eventos adversos (p. ej. disfunción eyaculatoria [DEy], cambios en la presión arterial). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado A)

Dada la eficacia similar de los antagonistas alfa-1-adrenérgicos aprobados, la elección del agente específico debe considerar los diferentes perfiles de eventos adversos de cada uno.

Los derivados de quinalozina, terazosina y doxazosina, son bloqueadores inespecíficos de los receptores alfa-1 que están aprobados para el tratamiento de la hipertensión, así como de la HPB. La tamsulosina, alfuzosina y silodosina tienen menor potencial de causar hipotensión ortostática y síncope que la terazosina o la doxazosina.⁸⁵⁻⁸⁷ Además, la tamsulosina puede tener un efecto ligeramente menor sobre la presión arterial que la alfuzosina.⁸³ Estos efectos diferenciales sobre la presión arterial de los distintos antagonistas alfa-1 pueden deberse al bloqueo diferencial selectivo del subtipo de adrenoreceptor alfa-1.⁸⁸ Los dos únicos alfa bloqueadores con selectividad para el receptor alfa 1a frente al alfa 1b son tamsulosina (10:1) y silodosina (161:1).

Los efectos hipotensores de terazosina y doxazosina pueden potenciarse con el uso concomitante de un PDE5, como el sildenafil o vardenafil. Sin embargo, la tamsulosina a una dosis de 0,4 mg/día no parece potenciar significativamente los efectos hipotensores del sildenafil.⁸⁹ En cualquier caso, los pacientes que utilicen estos dos medicamentos deben ser

asesorados adecuadamente acerca del riesgo de que se produzcan descensos de la presión arterial y síntomas asociados a ellos.

Desde hace tiempo se sabe que el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos puede inducir la DEy. Esto también parece estar relacionado con la selectividad, y aquellos fármacos más selectivos para el receptor alfa 1a frente al alfa 1b son más propensos a inducir la DEy (p.ej. tamsulosina, silodosina).

En un reciente meta-análisis exhaustivo, Gacci et al.⁹⁰ reportaron que los eventos de DEy eran significativamente más frecuentes con los alfa bloqueadores que con el placebo (7,7% frente a 1,1%; Razón de Probabilidades [OR, por sus siglas en inglés]: 5,88; $P < 0,0001$). Estratificando según el fármaco utilizado, la DEy era significativamente más prevalente con tamsulosina (OR: 8,57; $P = 0,006$) o silodosina (OR: 32,5; $P < 0,0001$) que con el placebo, mientras que la doxazosina (OR: 0,80; $P = 0,14$) y la terazosina (OR: 1,78; $P = 0,71$) se asociaron con un bajo riesgo de DEy, similar al del placebo. Los datos de alrededor de 1.400 pacientes de cuatro ECAs compararon silodosina y tamsulosina. En general, la tamsulosina se asoció con un riesgo significativamente menor de DEy que la silodosina (OR: 0,09; $P < 0,00001$). Estos resultados concuerdan con la selectividad alfa 1a por encima del receptor alfa 1b de tamsulosina (10:1) y silodosina (161:1).

Durante muchos años, la DEy se denominó eyaculación retrógrada (ER), que suele producirse después de la RTUP y de cirugías que afectan a la anatomía del cuello vesical y la próstata. Sin embargo, Hellstrom demostró que la DEy asociada a los bloqueadores selectivos alfa 1a se denomina correctamente "aneyaculación" y descubrió que la tamsulosina provocaba una disminución significativa del volumen de eyaculación ($-2.4 \pm 0,17$ mL) comparado con la alfuzosina ($+0,3 \pm 0,18$ mL; $p < 0,0001$ versus la tamsulosina) o placebo ($+0,4 \pm 0,18$ mL; $p < 0,0001$ versus la tamsulosina; $p =$ no significativa versus la alfuzosina).⁹¹ A pesar de la diferencia en el volumen de eyaculación, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de espermatozoides en la orina post-eyaculación entre los grupos de tamsulosina, alfuzosina y placebo ($1,6 \pm 0,87$, $1,3 \pm 0,87$ y $0,9 \pm 0,88$ millones/mL, respectivamente). Estos datos demuestran que se trata de un fenómeno de aneyaculación debido a la parálisis de los músculos lisos de la pared de los conductos prostáticos y de los conductos eyaculatorios, y no a la ER.

La aneyaculación es notada por los pacientes y puede ocasionar la insatisfacción con el tratamiento y su interrupción. En los estudios de fase III sobre la silodosina, se observó que el número de hombres que declararon la DEy como evento adverso disminuyó del 46% al 11% en los hombres de 50 a 70 años, respectivamente, y el número de hombres que interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos disminuyó del 4,7% al 0%.^{92, 93}

Tabla 5. Silodosina, Disfunción Eyaculatoria e Interrupción de la Medicación por Edad. Error!
Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

Población	ER	Interrupción debido a la DEy
Placebo N =457	4 (0.9%)	0 (0%)
Silodosina < 60 años N= 150	69 (46.0%)	7 (4.7%)
Silodosina 60-70 años N = 191	48 (25.1%)	6 (3.1%)
Silodosina > 70 años N = 125	14 (11.2%)	0 (0%)

En base a estos ejemplos, es razonable seleccionar alfa bloqueadores con igual eficacia en función a los eventos adversos esperados. Los hombres más jóvenes sexualmente activos son más propensos a discontinuar el tratamiento debido a la DEy; por lo tanto, sería prudente seleccionar alfa bloqueadores con una baja incidencia de DEy.

En pacientes que toman varios antihipertensivos, o con hipotensión prostática, es mejor seleccionar un alfa bloqueador que tenga un impacto mínimo sobre la presión arterial (p. ej. la silodosina que es un alfa bloqueador 1a altamente selectivo).

Alfa Bloqueadores y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés)

12. Al iniciar el tratamiento con alfa bloqueadores, los pacientes que tienen prevista una cirugía de cataratas deben ser informados acerca de los riesgos asociados y se les debe aconsejar que discutan estos riesgos con sus oftalmólogos. (Opinión de Expertos)

El IFIS fue descrito por primera vez por Chang y Campbell en 2005 como una tríada de miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria, ondulación del iris flácido y prolapso del iris hacia la incisión durante la facoemulsificación para cataratas.⁹⁴ Las complicaciones operatorias en algunos casos incluyeron la ruptura de la cápsula posterior con pérdida de vítreo y picos de presión intraocular postoperatoria, aunque los resultados de la

agudeza visual parecían haberse preservado. El informe original relacionó esta condición con el uso preoperatorio de la tamsulosina y se ha sugerido la inhibición del músculo liso dilatador del iris como posible mecanismo.^{94,95} Un meta-análisis reveló que la tamsulosina conllevaba el mayor riesgo de IFIS (40 veces más que la alfusozina), pero todos los alfa bloqueadores aumentan el riesgo del IFIS en cierta medida.⁹⁶ Un estudio reveló que por cada 255 hombres que recibían tamsulosina en el período preoperatorio inmediato a la cirugía de cataratas, se producía una complicación grave (p. ej. desprendimiento de retina, pérdida del lente cristalino o de un fragmento del mismo, endoftalmitis).⁹⁷ La interrupción de la tamsulosina entre cuatro y siete días antes de la cirugía de cataratas es una práctica habitual, pero no elimina completamente el riesgo de IFIS.⁹⁸

Los urólogos que inicien el tratamiento con alfa bloqueadores deben preguntar sobre la presencia de cataratas o los planes para una cirugía de cataratas futura. Los urólogos deben informar a los pacientes identificados con una cirugía de cataratas prevista acerca del riesgo de IFIS y retrasar el inicio del tratamiento con alfa bloqueadores hasta después de la cirugía. El aumento de la concientización sobre el IFIS ha dado lugar a una disminución de la tasa de complicaciones año tras año.⁹⁹ El escenario de toma de decisiones compartida ideal incluye al paciente, urólogo y oftalmólogo y todos están bien informados sobre la IFIS y el riesgo de la cirugía de cataratas. En última instancia, los oftalmólogos que realizan la cirugía de cataratas son responsables de elaborar un historial de medicación detallado e iniciar una estrategia de prevención y mitigación de complicaciones relacionadas con el IFIS. Además de los alfa bloqueadores, otros fármacos no urológicos, como las benzodiazepinas, el donepezilo y la duloxetina, se han asociado con el IFIS.⁷ Incluso en los pacientes con IFIS de alto riesgo verificado, los oftalmólogos pueden reducir las tasas de complicaciones al nivel basal mediante una serie de estrategias de mitigación.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI)

13. Con el fin de mejorar los síntomas, la monoterapia con 5-ARI debe utilizarse como opción de tratamiento en pacientes con STUI/HPB con crecimiento prostático según un volumen prostático de > 30 cc en los estudios de imágenes, un antígeno prostático específico (PSA) > 1,5 ng/dL o un agrandamiento palpable de la próstata en el examen rectal digital (ERD). (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Aunque existen varias alternativas médicas y quirúrgicas para reducir la influencia de los esteroides androgénicos en el crecimiento de la próstata (p. ej. la castración médica o quirúrgica), las únicas terapias hormonales con un ratio beneficio/riesgo aceptable son los 5-ARIs. Tanto la testosterona como la DHT se unen al receptor androgénico, aunque la DHT lo hace con mayor afinidad y por ello se considera la hormona esteroidea androgénica más potente. Esta conversión

1256 es catalizada por la enzima 5AR, de la cual existen dos isoenzimas, conocidas como tipo I y tipo
1257 II.

1258 El complejo receptor de andrógenos T/DHT en el núcleo de las células de la próstata inicia la
1259 transcripción y la traducción, promoviendo así el crecimiento celular. La HPB se desarrolla debido
1260 a un desequilibrio entre el crecimiento y la apoptosis (muerte celular) a favor del crecimiento,
1261 provocando un aumento de la masa celular.^{103, 104}

1262 Los 5-ARIs actúan a través de la inhibición de los 5ARs, que conduce a una menor disponibilidad
1263 de DHT en la próstata, que a su vez, conduce a una reducción del estímulo global de crecimiento
1264 androgénico en la próstata, a un aumento de la apoptosis y atrofia y, en última instancia, a un
1265 encogimiento del órgano que oscila entre el 15 y el 25% medido a los seis meses. La atrofia es
1266 más pronunciada en el componente epitelial glandular de la próstata, que es la fuente de
1267 producción y liberación del PSA sérico. Es por esto que la contracción del órgano se asocia a una
1268 reducción del PSA sérico de aproximadamente 50% (y a una disminución concomitante del PSA
1269 libre del 50%, lo que significa que la relación PSA libre/total permanece constante).^{105, 106} Por lo
1270 tanto, cuando los médicos monitorean a los hombres que toman 5-ARI, el valor del PSA sérico
1271 debe duplicarse para medir con precisión la progresión de la enfermedad y detectar cáncer de
1272 próstata.

1273 Dado que la indicación para el tratamiento con 5-ARI y terapia combinada depende del volumen
1274 de la próstata y del umbral del PSA, el médico tratante debe discutir con el paciente la relación
1275 entre el PSA y el tamaño/volumen de la próstata. En general, cuanto mayor sea la glándula, mayor
1276 será la reducción del volumen de la próstata con el tratamiento con 5 ARI.^{107, 132} Aunque el umbral
1277 aceptado históricamente para una mejora significativa con el tratamiento con 5ARI ha sido de
1278 40cc¹⁰⁷, varios estudios muy amplios limitaron la inscripción de hombres con >30cc y lograron
1279 resultados significativos, reduciendo así el umbral del volumen. La ecografía transrectal (o la
1280 revisión de las imágenes transversales existentes) para evaluar el tamaño de la próstata de forma
1281 más objetiva es razonable para el manejo integral, y su rol al considerar los procedimientos se
1282 discute más a fondo en la sección de Evaluación de esta Guía. Un crecimiento prostático palpable
1283 en el ERD también puede habilitar a los hombres para el tratamiento con 5-ARI, pero los médicos
1284 deben estar conscientes de la frecuente imprecisión de la determinación del tamaño mediante
1285 el ERD. **Error! Bookmark not defined.** Aunque el PSA sérico es útil para evaluar las opciones de tratamiento
1286 (principalmente como sustituto del tamaño prostático), los médicos no necesitan obtener un PSA
1287 únicamente para determinar la respuesta a los 5-ARI, sin embargo, se aconseja un umbral mínimo
1288 de PSA de 1,5 ng/dL al iniciar el tratamiento con 5-ARI. La medición del PSA debe realizarse en
1289 hombres de edad apropiada como parte de la toma de decisiones médicas compartidas para la
1290 detección del cáncer de próstata. Los componentes de esta clase aprobados para el tratamiento
1291 de la HPB, finasterida a una dosis de 5 mg/día y dutasterida a una dosis de 0,5 mg/día, difieren
1292 en dos características farmacológicas importantes.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ La finasterida inhibe exclusivamente la

1293 isoenzima 5-AR de tipo II, mientras que la dutasterida inhibe ambos tipos, el tipo I y el II. Esta
1294 diferencia de actividad conduce a una reducción de los niveles séricos de DHT de
1295 aproximadamente 70% con finasterida, comparado con aproximadamente 95% con
1296 dutasterida.¹⁰⁹ Sin embargo, en la próstata, y específicamente en el tejido de la HPB, el tipo II de
1297 5-AR es mucho más común que el tipo I.¹¹¹ Por lo tanto, la reducción de DHT en los tejidos de la
1298 próstata en comparación con el placebo es menos pronunciada y se ha estimado en
1299 aproximadamente 80% (finasterida)¹¹² y aproximadamente 94% (dutasterida).¹¹³ La semivida
1300 sérica de la finasterida oscila entre seis y ocho horas, mientras que la de la dutasterida es de cinco
1301 semanas. Esta diferencia farmacocinética puede tener implicaciones en términos de
1302 cumplimiento del tratamiento, así como de persistencia de los efectos secundarios.¹¹⁴

1303 Debido al lento inicio de acción de este tipo de medicamentos, otros (principalmente los alfa
1304 bloqueadores) pueden lograr un alivio más inmediato para hombres con síntomas miccionales.
1305 Se debe discutir con los pacientes sobre la mejora más lenta de los síntomas si son tratados
1306 únicamente con 5-ARI.

1307 **Finasterida**

1308 Numerosos análisis robustos de ensayo aleatorizados, controlados con placebo han demostrado
1309 una mejora en las puntuaciones estandarizadas de los síntomas (p. ej. IPSS) en comparación con
1310 el placebo. Numéricamente, se observaron mejoras de tres a cuatro puntos que se mantuvieron
1311 durante 6 a 10 años de seguimiento.^{115, 116} La magnitud de la mejora fue similar cuando se
1312 estratificó a los pacientes según el volumen prostático o PSA sérico. Sin embargo, la historia
1313 natural de la progresión sintomática de la enfermedad es más acelerada en los hombres con
1314 glándulas de mayor tamaño y valores séricos de PSA más elevados; en consecuencia, los
1315 resultados entre los grupos de finasterida y placebo se acentúan en los hombres con glándulas
1316 de mayor tamaño a lo largo del tiempo.¹¹⁷⁻¹²⁰

1317 **Dutasterida**

1318 La dutasterida es el segundo 5-ARI aprobado por la FDA para el uso en hombres con STUI y HPB.¹²¹
1319 Los estudios aleatorizados iniciales de fase 3 demostraron la eficacia de la dutasterida y se
1320 revisaron junto con los datos del ensayo CombAT de dos años.¹²²⁻¹²⁴ Roehrborn et al. (2002)
1321 asignaron aleatoriamente a 4.325 hombres con HPB y síntomas moderados a graves a una dosis
1322 diaria de dutasterida de 5mg o al placebo y les hicieron un seguimiento durante 24 meses.¹²⁵
1323 Estos datos se agruparon de tres ensayos clínicos idénticos de fase tres, que abarcan 400 centros
1324 de Estados Unidos y otros 19 países. El AUA-SI mejoró significativamente en ambos grupos de
1325 tratamiento ($p<0,001$), con una mejora significativamente mayor con dutasterida (-4,5) en
1326 comparación con el placebo (-2,3) ($p<0,001$).

1327 Durante la última década, se han obtenido datos adicionales de REDUCE, junto con dos nuevos
1328 ECAs. El resultado principal de REDUCE era observar el cáncer de próstata comprobado por

biopsia en los hombres que recibían placebo o 5-ARI. A pesar de que los criterios de inclusión del estudio original eran un PSA de 2,5-10ng/dL, volumen de próstata de ≤ 80 g y un IPSS < 25 , el análisis post hoc observó a los hombres con IPSS < 8 y volúmenes de próstata de 40-80g con un interés particular en la progresión clínica de los hombres con próstatas agrandadas, pero con síntomas leves de STUI atribuidos a la OSV. La progresión clínica (definida por un aumento del IPSS ≥ 4 , RUA, ITU o cirugía relacionada con la HPB) fue menos frecuente en los hombres que recibieron dutasterida en comparación con el placebo (21% versus 36%; $p < 0,001$). Al evaluar la reducción del riesgo absoluto en los hombres tratados con dutasterida en comparación con el placebo, se observaron diferencias notables tanto en RUA (reducción del riesgo del 6%) como en la cirugía relacionada con la HPB (3,8%).¹²⁶

Sólo un estudio ha comparado directamente los resultados de los hombres asignados aleatoriamente a finasterida o dutasterida. Entre los hombres asignados aleatoriamente a cualquiera de los dos medicamentos a lo largo de 12 meses, no se observaron diferencias en cuanto al volumen prostático, el AUA-SI y el Q_{máx}.¹²⁷ Las comparaciones indirectas de la eficacia entre finasterida y dutasterida son limitadas por el hecho de que sólo los pacientes con volúmenes prostáticos basales > 30 cc por ecografía transrectal y niveles séricos de PSA $> 1,5$ ng/mL estuvieron habilitados para inscribirse a los ensayos clínicos de dutasterida, enriqueciendo así la población de posibles respondedores al tratamiento con 5-ARI en comparación con los ensayos de finasterida con poblaciones menos selectivas.

Los 5-ARIs y el Cáncer de Próstata

El Panel acordó que es importante compartir las siguientes observaciones sobre el uso de los 5-ARIs y la prevención del cáncer de próstata, la reducción del riesgo, el riesgo de enfermedad de alto grado y el peligro de no prestar atención a la reducción esperada del 50% del PSA con el tratamiento con 5-ARI.

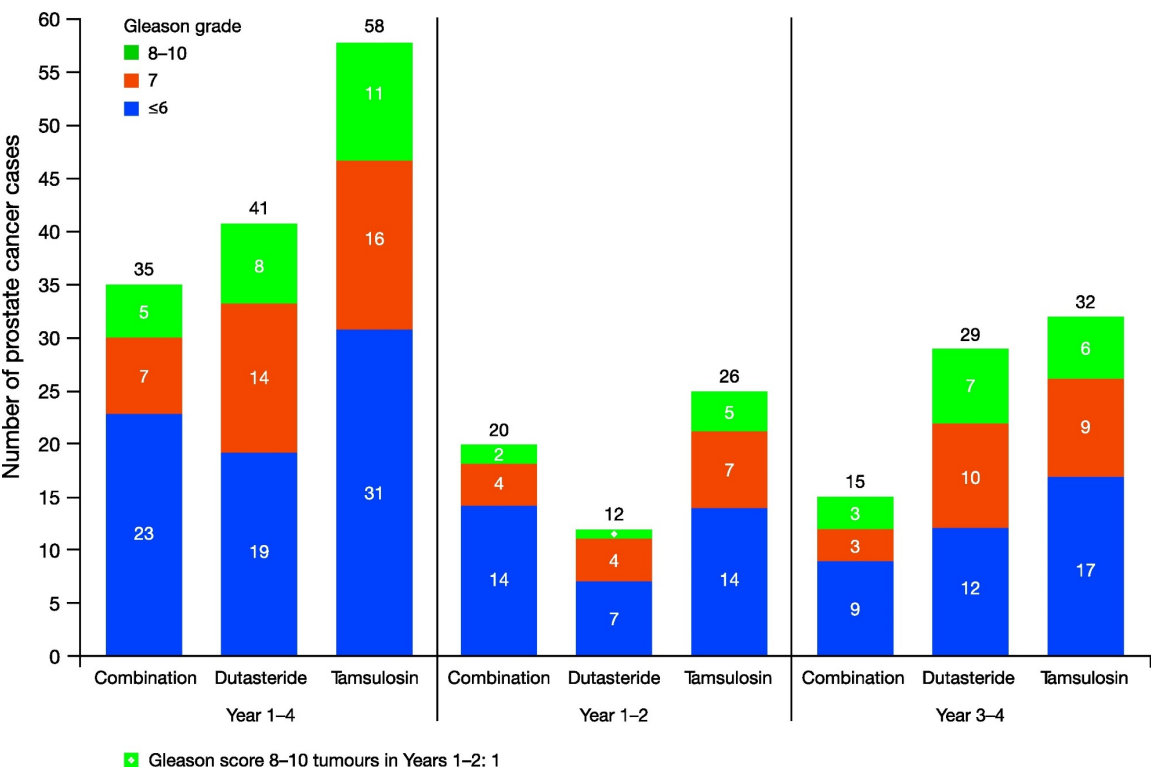
El Ensayo de Prevención de Cáncer de Próstata (PCPT, por sus siglas en inglés) asignó aleatoriamente a 18.000 hombres con un PSA < 3 a finasterida versus placebo; se realizó una biopsia si el PSA era > 4 o el ERD era anormal, y, por protocolo, se realizó una biopsia a todos los participantes al final del estudio. Se encontró una reducción significativa de la prevalencia de cáncer de próstata en el periodo, y por consiguiente, una reducción del riesgo relativo del 25%; un 18,4% del grupo de finasterida y un 24,4% del grupo de control fue diagnosticado con cáncer. El cáncer de alto grado fue más frecuente en el grupo de finasterida (6,4% versus 5,1%).¹²⁸

En el ensayo REDUCE se inscribieron 8.000 hombres con un PSA de 2,5-10, una biopsia negativa en los seis meses siguientes a la inscripción y una biopsia planificada por protocolo a los dos y cuatro años. La reducción del riesgo relativo de la prevalencia de cáncer de próstata en el período fue del 23%; un 25,1% en el grupo de control versus 19,9% en el grupo de dutasterida fue

diagnosticado con cáncer. El cáncer de alto grado (puntuación de Gleason suma 8) fue más frecuente en el grupo de dutasterida (0,36% versus 0,03%).¹³³

El CombAT fue un estudio aleatorizado doble ciego de grupos paralelos de cuatro años con 4.844 hombres ≥ 50 años de edad con HPB moderada a grave diagnosticada clínicamente, IPSS ≥ 12 , volumen prostático ≥ 30 mL y PSA sérico de 1,5-10 ng/mL. Los participantes se sometieron a una medición anual del PSA y a un ERD, y se realizaron biopsias de próstata únicamente por causa. En este sentido, el ensayo CombAT es el único estudio que realizó un seguimiento de los pacientes con HPB tal y como se haría en la práctica de rutina, sin realizar biopsias por protocolo, sino realizando únicamente biopsias clínicamente indicadas en función de los resultados del PSA y/o del ERD. La dutasterida (sola o en combinación con tamsulosina) se asoció con una tasa de riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de próstata sustancialmente mayor, del 44%, en comparación con la monoterapia con tamsulosina (IC del 95%: 16%, 57%; $p = 0,002$), y una reducción del 40% en la probabilidad de realizarse una biopsia. Hubo reducciones similares en los cánceres con Gleason de bajo y alto grado. La tasa de biopsia en los grupos que recibieron dutasterida tendió a un mayor rendimiento diagnóstico (combinación: 29%, dutasterida: 28%, tamsulosina: 24%). (Figura 2)¹²⁹

Figura 2. Puntuación Gleason del Cáncer de Próstata Diagnosticado en el Estudio CombAT.



Número de casos de cáncer de próstata y puntuación Gleason por grupo de tratamiento y período de tiempo. Los números sobre las barras indican el número total de cánceres detectados por grupo de tratamiento; los números dentro de las barras corresponden a los casos por puntuación Gleason.

Por último, Sarkar et al.¹³⁰ publicaron un estudio de cohortes basado en la población, el cual vinculó la Infraestructura Informática y Computacional de Asuntos de Veteranos con el Índice Nacional de Defunciones para obtener los registros médicos de 80.875 hombres con cáncer de próstata en estadio I-IV definido por el Comité Conjunto Americano del Cáncer diagnosticados desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2015. El resultado primario fue la mortalidad específica por cáncer de próstata (PCSM, por sus siglas en inglés). Los resultados secundarios incluyeron el tiempo desde el primer PSA elevado (definido como $\text{PSA} \geq 4$ ng/mL) hasta la biopsia prostática diagnóstica, el grado y el estadio del cáncer al momento del diagnóstico y la mortalidad por todas las causas (ACM, por sus siglas en inglés). Los niveles de PSA para los usuarios de 5-ARI se ajustaron duplicando el valor, de acuerdo con ensayos clínicos anteriores. La mediana del PSA ajustado en el momento de la biopsia fue significativamente mayor para los que fueron tratados con 5-ARI que para los no lo fueron (13,5 ng/mL versus 6,4 ng/mL; $P < 0,001$). Los pacientes tratados con 5-ARI tenían más probabilidades de tener un grado de Gleason 8 o superior (25,2% versus 17,0%; $P < 0,001$), un estadio clínico T3 o superior (4,7% versus 2,9%; $P < 0,001$), una enfermedad con ganglios positivos (3,0% frente a 1,7%; $P < 0,001$) y metastásica (6,7% versus 2,9%; $P < 0,001$) en comparación con los que no fueron tratados con 5-ARI. En una regresión multivariable, los pacientes que fueron tratados con 5-ARIs tuvieron una mayor mortalidad específica por cáncer de próstata (cociente de riesgo de subdistribución [SHR, por sus siglas en inglés]: 1,39; IC 95%: 1,27, 1,52; $P < 0,001$) y mortalidad por todas las causas (cociente de riesgo [HR]: 1,10; IC 95%: 1,05, 1,15; $P < 0,001$). Este estudio demuestra que el uso de 5-ARIs antes del diagnóstico estuvo asociado con un retraso en el diagnóstico y peores resultados del cáncer en hombres con cáncer de próstata y destaca la necesidad constante de aumentar la concientización acerca de la supresión del PSA inducida por los 5-ARIs y la corrección correspondiente (multiplicación del valor del PSA bajo con 5-ARIs x 2).

14. Los 5-ARIs solos o en combinación con alfa bloqueadores se recomiendan como una opción de tratamiento para prevenir la progresión de los STUI/HPB y/o reducir los riesgos de retención urinaria y la necesidad de una futura cirugía relacionada con la próstata. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)

El Estudio de Eficacia y Seguridad a Largo Plazo con Proscar (PLESS, por sus siglas en inglés) fue un ensayo clínico grande para investigar los efectos de la finasterida en el tratamiento de la

HPB.¹³¹ En este estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en Estados Unidos, más de 3.000 hombres con STUI moderados a graves y crecimiento prostático en el ERD fueron asignados aleatoriamente a un grupo de finasterida de 5 mg/día o a un grupo de placebo. Durante el periodo de estudio de cuatro años, el 10% de los 1.516 hombres del grupo de placebo y el 5% de los 1.524 hombres del grupo de finasterida se sometieron a una cirugía por HPB (hubo una reducción del 55% del riesgo con el uso de finasterida). Una RUA se desarrolló en aproximadamente 7% de los hombres del grupo placebo y en aproximadamente 3% de los hombres del grupo de finasterida (hubo una reducción del 57% del riesgo con el uso de finasterida). Se produjo una disminución significativa ($p<0,001$) de la media del IPSS, con una reducción de 3,3 veces en el grupo de finasterida y de 1,3 en el grupo placebo. El tratamiento con finasterida mejoró las tasas de flujo urinario y redujo significativamente ($p<0,001$) el volumen prostático.

El STUI/HPB puede tener una historia natural progresiva que es más significativa en los hombres con glándulas más grandes y/o con valores de PSA más altos. Los hombres con estos factores de riesgo de progresión que se someten a un tratamiento conservador (grupos de espera vigilante o placebo) se enfrentan a una prognosis cada vez peor debido a una progresión más rápida de la enfermedad con un crecimiento prostático continuo que no está siendo revisado. El estudio PLESS sugiere que el tratamiento médico a largo plazo podría influir en la historia natural de la HPB, tal como se manifiesta en el RUA y la cirugía. Por lo tanto, un 5-ARI podría utilizarse en casos apropiados de próstatas agrandadas como prevención de la HPB, ya que podría alterar la historia natural de la misma. Los hombres con próstatas de mayor tamaño y menor tasa de flujo urinario parecen beneficiarse más del tratamiento con finasterida. Entre los hombres asignados aleatoriamente a los 5-ARI en lugar de los grupos de solo alfa bloqueadores o placebo, hay un menor riesgo de RUA y de cirugía relacionada con la HPB.¹³²

15. Antes de iniciar un 5-ARI, los médicos deben informar a los pacientes acerca de los riesgos de efectos secundarios sexuales, ciertos efectos secundarios físicos poco comunes y el bajo riesgo de cáncer de próstata. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

Sólo tres nuevos ECAs de largo plazo han examinado los efectos secundarios de los 5-ARIs desde la Guía de 2010, mientras que una variedad de estudios observacionales y retrospectivos también han examinado este tema en ese período de tiempo. ^{126, 133-136}

Disfunción Sexual

Como parte del ensayo Terapia Médica de Síntomas Prostáticos (MTOPS, por sus siglas en inglés), los investigadores midieron prospectivamente la función sexual, incluida la función eréctil y

eyaculatoria, así como la libido, utilizando datos de un cuestionario.^{137,187} observaron descensos en la función sexual general en todos los brazos del estudio, incluidos los hombres que tomaron placebo. Se observó un deterioro pequeño, pero estadísticamente significativo, de la función eyaculatoria, superior al demostrado en el grupo de placebo, en los hombres que recibieron finasterida y terapia combinada. Los hombres asignados a la terapia combinada también experimentaron un empeoramiento significativo de la función eréctil (FE) y la evaluación de los problemas sexuales. No hubo diferencias significativas en los cambios de los parámetros eyaculatorios entre los hombres asignados a la doxazosina en comparación con el placebo.

Análisis previos de los ensayos aleatorios controlados con placebo que utilizaron los reportes de eventos adversos como resultado (no los datos de cuestionarios) han demostrado que en los primeros 6 a 12 meses de tratamiento, los pacientes que reciben finasterida experimentan disfunción eréctil, trastornos de la libido y problemas de eyaculación en una proporción aproximadamente dos veces mayor que los pacientes del grupo de control con placebo. Posteriormente, las tasas suelen ser similares, lo que sugiere que el deterioro de la función sexual y eyaculatoria relacionado con la edad es el responsable (más que los efectos directos del fármaco) o que los cambios relacionados con la edad en el grupo placebo equilibran los efectos del fármaco. En el estudio PLESS, se reportaron eventos adversos sexuales con mayor frecuencia con finasterida (15%) que con placebo (7%) durante el primer año del estudio ($p < 0,001$); sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la incidencia de nuevos eventos adversos sexuales (7% en ambos grupos) durante los años dos a cuatro.¹³⁸ La interrupción del estudio debido a eventos adversos sexuales se produjo en el 4% de los pacientes con finasterida y en el 2% con placebo. Entre los hombres que experimentan disfunciones eréctiles molestas como efecto del tratamiento con 5-ARI, la interrupción del fármaco puede permitirles volver a los índices basales de disfunción eréctil.¹³⁹

Los eventos adversos sexuales se han examinado en diversos estudios aleatorizados con grupos de dutasterida^{126,133-136} Las tasas de DE del ensayo REDUCE fueron del 9% versus 5,7% en el grupo placebo (Diferencia de Riesgo Absoluto [DRA]: 3,2%; IC del 95%: 2,1, 4,4).¹³³ A los dos años, el ensayo CONDUCT reportó que la incidencia de DE era mayor con dutasterida combinada con tamsulosina en comparación con la monoterapia con tamsulosina, con un 8% frente a un 0% (DRA: 8%; IC del 95%: 5, 10,7).

La disminución del volumen de semen y la disminución o ausencia de libido también fueron mayores en los hombres que tomaron dutasterida en comparación con el placebo.¹²⁶ Se observó que la falla de eyaculación era mayor en los hombres que tomaban una combinación de dutasterida y 0,2 mg de tamsulosina en comparación con solamente 0,2 mg de tamsulosina (2,6% versus 0,3%; DRA: 2,3%; IC del 95%: 0,4, 4,2).¹³⁵

Ginecomastia

El ensayo multinacional REDUCE, de cuatro años de duración,¹³³ halló un aumento de la incidencia de ginecomastia (1,9% versus 1,0%; DRA: 0,8; IC del 95%: 0,3, 1,3) con una mayor diferencia entre grupos en el análisis post hoc de un subgrupo de 1.617 hombres (2,4% versus 0,7%; DRA: 1,7; IC del 95%: 0,5, 2,9).¹²⁶ Durante la fase de extensión observacional de dos años que incluía 2.751 participantes, no se reportaron nuevos casos de ginecomastia.¹³⁴ Por el contrario, un estudio de dos años realizado en Asia no demostró ningún aumento del riesgo de ginecomastia en los hombres que recibían dutasterida.¹³⁵ Un estudio observacional reportó una mayor incidencia de ginecomastia en los hombres que recibían finasterida o dutasterida, solas o con un alfa bloqueador, en comparación con los que no recibieron medicamentos para el STUI/HPB.¹⁴⁰ Un meta-análisis que analizó 14 estudios encontró un mayor riesgo de ginecomastia y sensibilidad mamaria en los hombres que recibían 5-ARI en comparación con el placebo.¹⁴¹

Demencia

En estudios observacionales, dos estudios reportaron sobre el riesgo potencial asociado al uso de 5-ARI.^{142,143} Un estudio comparó el uso de finasterida o dutasterida con hombres que no recibían ninguno de los dos fármacos.¹⁴³ La demencia fue mayor en los grupos de finasterida y dutasterida en comparación con el grupo de placebo en los análisis de menos de 27 meses; sin embargo, las tasas fueron similares después de 27 meses.¹⁴³ En el segundo estudio, se comparó el uso de 5-ARI con el de tamsulosina durante 20 meses y se observaron mayores tasas de demencia en el grupo de tamsulosina, con un riesgo dependiente de la dosis.¹²⁶

Depresión

Dos estudios observacionales reportaron sobre los riesgos de depresión. Las tasas de depresión en los hombres que tomaban 5-ARI en comparación con un grupo no expuesto demostraron tasas ligeramente superiores que se mantuvieron después de tres años.¹⁴⁴ Hagberg et al. utilizaron un análisis de cohortes y de control de casos en el que se comparaba el uso de finasterida o dutasterida, solas o combinadas con un alfa bloqueador versus un alfa bloqueador solamente.¹⁴⁵ Estos resultados contradicen el estudio anterior, ya que demostraron en gran medida tasas similares de depresión tratada, independientemente del régimen farmacológico. También se han examinado otros efectos psicológicos, como el aumento de la suicidalidad y eventos adversos psicológicos.¹⁴⁶

Desarrollo de Diabetes

Dos estudios observacionales han examinado el riesgo de diabetes para los hombres que utilizan 5-ARI; sin embargo, estos ensayos reportaron resultados contradictorios.^{147,148}

Síndrome Post-Finasterida (SPF)

El SPF es un conjunto controvertido de síntomas sexuales, físicos y psicológicos crónicos inducidos por los 5-ARI que no están claramente definidos. Se presume que estos síntomas persisten tras la interrupción de los 5-ARI.¹⁴⁹⁻¹⁵² Las inquietudes respecto al SPF hicieron que la FDA modificara las etiquetas de 5-ARI con una advertencia sobre sus riesgos. Sin embargo, no está clara la solidez de los datos que justifican este cambio, el cual se basa en resultados anecdóticos comunicados por los pacientes y no así en ensayos prospectivos. La dutasterida, que tiene actividad en más receptores de 5-ARI que la finasterida, en general no ha sido involucrada. Además, la relación dosis-respuesta con finasterida no parece estar presente, ya que la dosis de 1 mg se ha vinculado más estrechamente al SPF que la dosis más potente de 5 mg.^{153,154} Los aumentos significativos en los reportes después de los primeros informes publicados sobre el SPF en 2012 (sin ninguna señal antes de 2012) apuntan a que estos reportes fueron incitados.^{Error!}

En general, los datos actuales acerca del SPF provienen principalmente de reportes de casos y no de ensayos prospectivos. El Panel considera que muchos de estos datos son susceptibles de sesgo. Por ejemplo, muchos de los estudios sobre la disfunción sexual masculina en los que se apoya el SPF carecen de evaluaciones basales (es decir, previas al tratamiento) de la función sexual, de una población de control suficiente, de consideraciones sobre la percepción de los efectos de la medicación,¹⁵⁵ de correcciones del sesgo del investigador (p. ej. el conocimiento del investigador del SPF antes de la evaluación de los síntomas) y del uso de cuestionarios de salud sexual validados. Además, las evaluaciones retrospectivas de la función sexual pueden ser propensas al sesgo de recuerdo.^{156,157}

En general, la existencia de una disfunción sexual persistente luego de la interrupción de 5-ARI no está actualmente demostrada por una investigación científica fiable. En primer lugar, no hay estudios adecuadamente diseñados (p. ej. que utilicen controles apropiados y aborden los problemas descritos anteriormente con respecto al estudio de la función sexual) que reporten una asociación significativa entre la interrupción de la finasterida y la persistencia de la disfunción sexual. En segundo lugar, si se aplican los criterios de Bradford-Hill,¹⁵⁸ que se utilizan para evaluar la causalidad, éstos no respaldan una inferencia de causalidad. No existe una asociación fuerte ni consistente basada en estudios epidemiológicos controlados y bien diseñados en la literatura. La especificidad del resultado (la persistencia o la aparición de una nueva disfunción sexual) es prácticamente inexistente, dado que la disfunción sexual se produce en tasas de fondo en todos los hombres y no sólo en aquellos que usan 5-ARIs.^{137,159} En cuanto al gradiente biológico como uno de los criterios de Bradford-Hill, es difícil entender cómo 1 mg de finasterida puede causar persistencia mientras que es mucho menos probable que la dosis de 5 mg del mismo fármaco lo haga.¹⁵³⁻¹⁵⁴ Además, la dutasterida, que tiene acción más amplia (actividad en los receptores de tipo I y II) ha sido menos implicada que la finasterida que tiene actividad más específica (sólo en

los receptores de tipo II). Por último, los mecanismos propuestos para la persistencia no se han establecido científicamente y parecen poco probables en muchas circunstancias, ya que los niveles de DHT vuelven a la normalidad en las cuatro semanas siguientes a la interrupción del uso de finasterida. Esto implica que no hay un efecto persistente a través de un mecanismo relacionado con la supresión de los niveles séricos de DHT.

Están surgiendo estudios epidemiológicos que se adhieren a los principios científicos fundamentales y no apoyan la existencia de SPF.^{160,161} Los resultados de los ECAs y los estudios epidemiológicos controlados y bien diseñados contienen datos que no respaldan la existencia de una asociación entre la finasterida y la persistencia de la disfunción sexual luego de la interrupción del fármaco. Estos estudios controlados utilizaron métodos más rigurosos que los informes anecdóticos de persistencia.

16. Los médicos pueden considerar los 5-ARIs como una opción de tratamiento para reducir el sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusión de sangre peri o postoperatoria después de la resección transuretral de la próstata (RTUP) u otra intervención quirúrgica para la HPB. (Opinión de Expertos)

Cuatro estudios aleatorizados, controlados con placebo y bien ejecutados,¹⁶²⁻¹⁶⁵ dos estudios no controlados,^{166,167} y un estudio aleatorizado con métodos definidos deficientemente para medir la pérdida de sangre,¹⁶⁸ exploraron la capacidad de los 5-ARIs antes de la cirugía para reducir la pérdida de sangre asociada a la RTUP. Uno de los estudios aleatorizados y los dos no aleatorizados reportaron una reducción de la pérdida de sangre o de las necesidades de transfusión. Otros estudios no hallaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el de placebo en cuanto a la pérdida de sangre durante la cirugía, el sangrado excesivo o severo, o la retención de coágulos.¹⁶⁹ Si bien los efectos secundarios de la cirugía pueden mitigarse con el uso de los 5-ARIs durante un corto tiempo antes de la cirugía, el médico prescriptor y el paciente deben considerar los efectos secundarios de la medicación antes de decidir empezar el tratamiento prequirúrgico con 5-ARI.

Inhibidor de la Fosfodiesterasa 5 (PDE5)

17. Para los pacientes con STUI/HPB, independientemente de la disfunción eréctil (DE), debe discutirse el uso de tadalafilo de 5 mg/día como opción de tratamiento. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

En el año 2002, Sairam sugirió por primera vez que los PDE5s podían mejorar las puntuaciones de los síntomas urinarios en los hombres que acudían a la consulta externa de andrología por DE.¹⁷⁰ En el 2006, Mulhall confirmó esta evidencia piloto en una población de hombres con DE y STUI leves a moderados.¹⁷¹ Estos estudios eran de cohortes pequeños y no controlados. Al año

siguiente, en un ECA de hombres con STUI/HPB (con o sin DE), McVary reportó el rol emergente de los PDE5s como un tratamiento eficaz y bien tolerado para los STUI.¹⁷²

La mayoría de los estudios que abordan el impacto de los PDE5s en los STUI/HPB utilizaron tadalafilo. En este sentido, el Panel considera que debe recalcar el impacto bien respaldado de este agente sobre los STUI/HPB en comparación con otros PDE5s en el resumen general. El mecanismo de acción del efecto de este PDE5 sólo se conoce parcialmente. Adicionalmente, dadas las condiciones comúnmente comórbidas de STUI/HPB y DE, se debe informar a los pacientes que el tadalafilo mejora la FE en hombres con STUI/HPB con y sin DE con STUI/HPB.

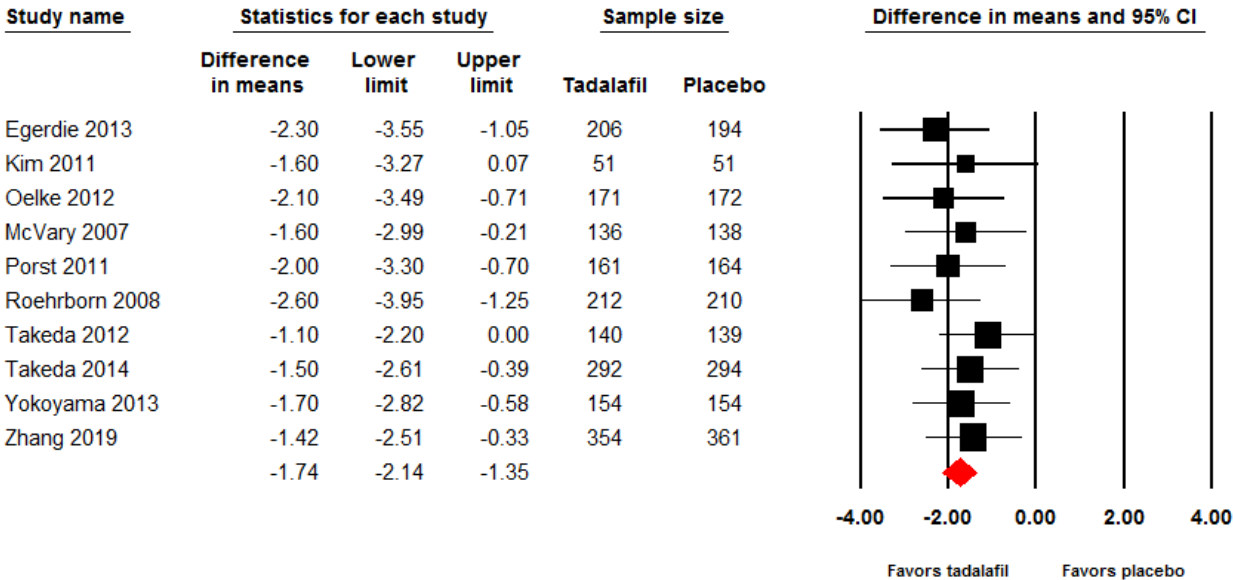
La revisión de evidencia identificó diez informes clave de diez ensayos que compararon tadalafilo de 5 mg con placebo (n=5.129).¹⁷²⁻¹⁸¹ Un estudio comenzó con 5 mg y aumentó la dosis a 20 mg después de seis semanas.¹⁷² Todos los estudios tuvieron un período de seguimiento relativamente corto de 12 semanas y fueron financiados por la industria. Siete ensayos se realizaron en varios países, uno en Japón, otro en Corea y otro en los Estados Unidos. Ocho ensayos fueron calificados con un RDS bajo¹⁷³⁻¹⁷⁹ y dos con moderado.^{172,181} Todos los ensayos incluyeron hombres con un IPSS de 13 o más. La edad media fue de 63 años (61-66), y el IPSS basal fue de 16 puntos (16-22), indicando una gravedad moderada de los síntomas. Siete ensayos reportaron una puntuación media del Índice de Impacto de la HPB de 5,3 en el basal.^{172-177, 180} Cuatro ensayos reportaron que el 80% de los participantes tenían DE al inicio del estudio (rango 59%-71%).^{174,176, 177,181} La DE fue reportada por 66% de los participantes de un ensayo¹⁷² y 100% de los participantes de otro.¹⁸¹

En un ensayo con un RDS moderado y 281 participantes que fueron asignados aleatoriamente al tadalafilo o al placebo después de un período de cuatro semanas con placebo, los participantes asignados aleatoriamente al tadalafilo comenzaron con una dosis de 5 mg diarios y fueron escalados a una dosis de 20 mg diarios después de seis semanas.¹⁷² A los tres meses, los participantes del grupo de tadalafilo con la dosis de 20 mg tuvieron una mayor respuesta al tratamiento, definida como un cambio de ≥ 3 puntos en el IPSS con respecto al basal, en comparación con el placebo, 61% versus 43% ([RR: 1,43; IC del 95%: 1,13, 1,80]; [DRA: 18%; IC del 95%: 7, 30]; Número Necesario a Tratar [NNT]=6). Asimismo, en la dosis de 5 mg de tadalafilo a las 6 semanas, la proporción de participantes que tuvieron una mayor respuesta al tratamiento también fue significativamente mayor que los participantes en el placebo, 49% versus 36%.

En contraste, diez ensayos hallaron que el tadalafilo tuvo una diferencia pequeña o nula con el placebo en el cambio del IPSS con respecto al valor basal, -5,4 puntos versus -3,6 puntos ([Diferencia mínima [DM]: -1,7 puntos; IC del 95%: -2,14, -1,35]; evidencia de calidad alta) (**Figura 3**), y en el IPSS-CdV ([DM: -0,3 puntos; IC del 95%: -0,35, -0,17]; evidencia de calidad alta) en comparación con el placebo.¹⁷²⁻¹⁸¹ La diferencia mínima detectable de 3 puntos no se alcanzó en

ninguna de las dos medidas. El grupo de tadalafilo tuvo un mayor cambio promedio en el Índice de Impacto de la HPB comparado con el placebo, superando la diferencia mínima detectable de 0,4 puntos (DM: -0,6 puntos; IC del 95%: -0,81, -0,37).^{172-177,180} Cuatro ensayos reportaron poca o ninguna diferencia entre los grupos en la frecuencia de la nicturia (DM: -0,13 veces por noche; IC del 95%: -0,26, 0,01).¹⁷²⁻¹⁷⁶ Cabe señalar que la nicturia es el componente del IPSS con menos probabilidades de mejorar con cualquier tratamiento médico.

Figura 3. Cambio medio del IPSS con respecto al basal en 10 ECAs:



Tadalafilo=1.877; Placebo=1.877

I²=0%

El gráfico muestra el cambio medio del IPSS con respecto al basal de los 10 ECAs que constan de 3.754 participantes. Como se observa, el cambio medio en los brazos de tadalafilo fue de -5,4 puntos, mientras que los controles registraron un cambio medio de -3,6 puntos, lo que corresponde a una diferencia media de **1,74 menos**. Esto demuestra que el tadalafilo produce poca o ninguna diferencia en el cambio medio del IPSS en comparación con el placebo. Sin embargo, en datos no mostrados, el porcentaje de respondedores al tratamiento, definido como ≥ 3 puntos en la disminución del IPSS, de 281 participantes (1 ECA), mostró un efecto relativo de **RR 1,43** (1,13 a 1,80), apuntando a que el tadalafilo probablemente aumenta en gran medida la respuesta al IPSS en comparación con el placebo.

En general, la tasa de abandono fue del 8% en el grupo de tadalafilo y del 9% en el grupo de placebo ([RR: 0,94; IC del 95%: 0,77, 1,16]; [DRA: -0,5%; IC del 95%: -2,2, 1,3]). En comparación con el placebo, el tadalafilo produjo poca o ninguna diferencia en los abandonos debidos a

eventos adversos, 3% versus 2% ([RR: 1,64; IC del 95%: 1,02, 2,62]; [1%; IC del 95%: 0,3, 2,1]; evidencia de calidad moderada).¹⁷³⁻¹⁸¹ El tadalafilo aumentó los eventos adversos en comparación con el placebo (26% versus 22%; [RR: 1,22; IC del 95%: 1,09, 1,37]; [DRA: 5%; IC del 95%: 2, 8]; Número Necesario para Dañar [NND]=20; evidencia de calidad alta).¹⁷³⁻¹⁸¹ La cefalea, nasofaringitis y el dolor de espalda fueron los eventos adversos más comúnmente reportados y las incidencias fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Dosis Bajas Diarias de Tadalafilo Versus Tamsulosina

Los estudios revisados por el Panel indicaron que el impacto de las dosis bajas diarias de tadalafilo en los STUI parece ser similar al observado con la tamsulosina. Aunque los eventos adversos y los perfiles de los pacientes que abandonan el tratamiento pueden diferir cualitativamente entre los agentes, existe poca o ninguna diferencia entre estas dos clases de fármacos.

En un ensayo que comparó la dosis de tadalafilo de 5 mg diarios con tamsulosina de 0,4 mg diarios, no se reportó la proporción de participantes con una mejoría de 3 puntos en el IPSS.^{Error! Bookmark not defined.} A los tres meses, este ensayo encontró poca o ninguna diferencia entre los grupos en el cambio medio del IPSS (-6,3 versus -5,7 puntos; [DM: -0,60 puntos; IC del 95%: -1,99, 0,79]; evidencia de calidad alta) y del IPSS-CdV ([DM: -0,20 puntos; IC del 95%: -0,48, 0,08]; evidencia de calidad alta).^{Error! Bookmark not defined.} El cambio medio en el Índice de Impacto de la HPB (BII, por sus siglas en inglés) o la frecuencia de la nicturia no difirió entre los grupos (disminución de 0,5 veces por noche para ambos grupos; [DM: 0 veces por noche; IC del 95%: -0,28, 0,28]). Hubo una mayor mejora en el Índice Internacional de Función Erétil (IIFE) con tadalafilo en comparación con tamsulosina, 6 puntos versus 2 puntos ([DM: 4,3 puntos; IC del 95%: 2,09, 6,51]; evidencia de calidad moderada).^{Error! Bookmark not defined.}

Impacto de Tadalafilo en las Medidas Urodinámicas

Aunque se ha descrito el impacto del tadalafilo en los STUI/HPB, el uso de este fármaco no parece mejorar los perfiles urodinámicos.¹⁸² Durante un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se comparó tadalafilo de 20 mg/día versus placebo durante 12 semanas en hombres con STUI/HPB, los investigadores evaluaron el cambio en la presión del detrusor al momento del flujo máximo. Las medidas urodinámicas se mantuvieron sin cambios durante el estudio, sin diferencias estadísticamente significativas entre el tadalafilo y el placebo en cuanto al cambio de cualquier parámetro urodinámico evaluado, incluyendo el Q_{máx}, la presión máxima del detrusor, el índice OSV o la capacidad de la vejiga (todas las medidas p ≥ 0,13). Aunque no se observó ninguna mejora, es importante señalar que el tadalafilo tampoco mostró un impacto negativo en la función vesical. La falta de mejoría del perfil urodinámico es claramente paradójica y sirve como posible advertencia a los médicos de que el tadalafilo no tiene un rol establecido en los hombres con deterioro de la función vesical, retención urinaria o en aquellos que se encuentran en medio de una prueba sin catéter.

Tratamiento del STUI/HPB con Sildenafil

Aunque el tadalafilo es el único PDE5 aprobado por la FDA para el tratamiento de los STUI, existen datos limitados que sugieren que el sildenafil también podría ser útil. Un ensayo aleatorizado de alta calidad realizado en EE. UU. con 369 pacientes demostró que, a las 12 semanas, el sildenafil de 50-100 mg mejoró el IPSS en 6,3 puntos en comparación con 1,9 en el caso del placebo.¹⁸³ El cambio en el IPSS también fue mayor en el grupo de sildenafil con STUI graves y moderados. Además, el sildenafil produjo una mejora significativa en el IIFE-FE en comparación con el placebo, 10 versus 3 puntos. Los eventos adversos más frecuentes con el uso de sildenafil incluyeron dolor de cabeza (11% versus 3% de placebo) y sofocos. La tasa de abandono debido a eventos adversos fue ligeramente superior (5% de sildenafil versus 3% de placebo). Por lo tanto, el sildenafil podría considerarse cuando no se dispone de tadalafilo y no se toleran los alfa bloqueadores. Al igual que los enunciados de la Guía Clínica sobre la DE de la AUA, el sildenafil mejora la FE en los hombres con STUI/HPB con y sin DE.¹⁸⁴

Terapia Combinada

18. Un 5-ARI en combinación con un alfa bloqueador debe ofrecerse como opción de tratamiento sólo a los pacientes con STUI asociados a un crecimiento prostático demostrable, determinado por un volumen prostático de > 30cc en pruebas por imágenes, un PSA > 1,5ng/dL o un crecimiento prostático palpable en el ERD. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)

En la década de los 90, se realizaron dos estudios de 12 meses de duración en los que se comprobó la hipótesis de que la terapia médica combinada podía ser superior a la monoterapia.^{185,186} El VA COOP utilizó placebo versus terazosina de 10 mg versus finasterida de 5 mg versus la combinación de ambos, y el ensayo europeo PREDICT utilizó doxazosina en lugar de terazosina. Ambos estudios concluyeron que el tratamiento combinado no era superior a la monoterapia con alfa bloqueadores. Los estudios fueron criticados por su duración relativamente corta, de sólo un año, y por el hecho de que los pacientes se inscribieron sin importar el tamaño de la próstata y del PSA sérico, lo cual dio lugar a una población de estudio con próstatas de tamaño y valores de PSA séricos iguales o inferiores al promedio. Un meta-análisis ha demostrado que la finasterida fue superior al placebo sólo en los hombres con próstatas agrandadas y/o valores de PSA sérico más elevados. Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

Los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos/Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIH/NIDDK, por sus siglas en inglés) también llevaron a cabo

un estudio de terapia combinada en la década de 1990 en el cual el resultado primario era un parámetro compuesto de progresión.^{Error! Bookmark not defined.,187} El ensayo MTOPS incluyó a más de 3.000 hombres con próstata de tamaño igual o inferior a la media (similar al estudio de VA COOP) y los asignó aleatoriamente al placebo versus doxazosina de 4 mg u 8 mg diarios versus finasterida de 5 mg diarios versus la combinación de doxazosina y finasterida.

Los hombres recibieron el tratamiento y se realizó un seguimiento hasta 5,5 años. El riesgo de progresión clínica global, definido como un aumento de al menos cuatro puntos en el AUA-SI por encima del basal, RUA, incontinencia urinaria, insuficiencia renal o ITUs recurrentes, se redujo significativamente con doxazosina (reducción del riesgo del 39%; $p<0,001$) y finasterida (reducción del riesgo del 34%; $p=0,002$), en comparación con el placebo. La reducción del riesgo asociada al tratamiento combinado (66% en comparación con el placebo; $p<0,001$) fue significativamente mayor que la asociada a la doxazosina ($p<0,001$) o a la finasterida ($p<0,001$) por separado. Los riesgos de RUA y de necesidad de tratamiento invasivo se redujeron significativamente con el tratamiento combinado ($p<0,001$) y la finasterida ($p<0,001$), pero no con la doxazosina. La doxazosina ($p<0,001$), la finasterida ($p=0,001$) y la terapia combinada ($p<0,001$) dieron como resultado una mejora significativa de las puntuaciones de los síntomas, siendo la terapia combinada superior a la doxazosina ($p=0,006$) y a la finasterida ($p<0,001$) por separado. Aunque no es un resultado primario, la mejora de los síntomas y de la tasa de flujo fue superior en el brazo de la terapia combinada en comparación con ambas monoterapias.

El segundo estudio importante de terapia combinada realizado fue el ensayo CombAT, en el que cual se asignó aleatoriamente a 4.844 hombres para que recibieran tamsulosina de 0,4 mg versus dutasterida de 0,5 mg o una terapia combinada con ambas durante cuatro años (no se utilizó ningún grupo de control con placebo).¹²⁴ A diferencia de los estudios anteriores, pero siguiendo el protocolo del estudio de inscribir sólo a pacientes con crecimiento prostático en los ensayos de STUI/HPB con dutasterida, los hombres debían tener un volumen de próstata > 30 mL por ecografía transrectal y un PSA sérico de $>1,5$ ng/mL. El tratamiento combinado dio lugar a mejoras significativamente mayores de los síntomas versus dutasterida a partir del tercer mes y tamsulosina a partir del noveno mes, y del estado de salud relacionado con la HPB a partir del mes 3 y 12, respectivamente. También se observó una mejora significativamente mayor en el Q_{máx} con respecto al basal del tratamiento combinado versus las monoterapias de dutasterida y tamsulosina a partir del sexto mes. Hubo un aumento significativo de las eventos adversas con el tratamiento combinado versus las monoterapias.

Los datos de cuatro años del ensayo CombAT se publicaron en el 2014.²⁹ Curiosamente, la dutasterida y la terapia combinada demostraron mejoras similares para los hombres con un volumen prostático basal ≥ 60 mL y PSA ≥ 4 ng/mL; sin embargo, la terapia combinada era superior si el volumen prostático y el PSA eran inferiores a estos umbrales (pero todavía por encima de los criterios de inclusión del estudio de volumen prostático > 30 mL y PSA $> 1,5$ ng/mL). Se observó

una mejora del Q_{máx} en el tratamiento combinado en comparación con el placebo, pero no en la monoterapia con dutasterida. Las mejoras del Q_{máx} fueron más agudas a medida que aumentaba el volumen prostático y los niveles de PSA en los pacientes de la terapia combinada.

En un estudio concentrado únicamente en hombres asiáticos y en el que se utilizó una dosis de tamsulosina de 0,2 mg, los hombres con características a menudo asociadas a la progresión de la enfermedad, obtuvieron un mejor beneficio sintomático con el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia con tamsulosina. En el estudio de 24 meses, las mejoras en el Q_{máx} y la reducción del volumen prostático fueron más prominentes en el grupo de terapia combinada. También se observaron reducciones del riesgo de RUA y de cirugías relacionadas con la HPB.

En un estudio en el que se analizó la iniciación de la combinación de dutasterida y tamsulosina, o ninguna medicación, Roehrborn et al.¹³⁶ descubrieron que la intervención inicial de la medicación combinada mejoraba los resultados de la CdV en comparación con la iniciación posterior de la tamsulosina cuando los hombres tenían una progresión de la enfermedad.

Los médicos pueden iniciar la terapia combinada con la intención de suspender posteriormente el alfa bloqueador (a veces denominada "terapia de abandono"). La justificación de este tratamiento es que los hombres obtengan inicialmente el beneficio del alfa bloqueador y, posteriormente, una vez que la eficacia de éste se haya desarrollado completamente, se pueda quitar el alfa bloqueador. Aunque se trata de una estrategia razonable, el concepto no se ha estudiado de forma rigurosa, y no hay datos suficientes para respaldar la utilidad de este enfoque o la duración que debe tener el tratamiento combinado antes de suspender el alfa bloqueador.

Como se ha indicado anteriormente, los médicos no necesitan obtener un PSA únicamente para determinar la eficacia de 5-ARI como parte de la terapia combinada; sin embargo, el conocimiento de un valor preexistente puede ayudar a orientar las opciones de tratamiento.

19. Los agentes anticolinérgicos, solos o en combinación con un alfa-bloqueador, pueden ofrecerse como opción de tratamiento a los pacientes con STUI moderados a graves que tienen principalmente síntomas de almacenamiento vesical. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

Los anticolinérgicos han sido aprobados y utilizados para los síntomas de la VH en hombres y mujeres, tal y como se detalla en la Guía de VH no neurogénica de la AUA/SUFU.¹⁸⁸ Aunque la causa exacta puede variar, tanto los STUI de almacenamiento como la VH presentan los mismos síntomas. Si bien los anticolinérgicos solos se han utilizado para los síntomas de la VH en hombres y mujeres, ha habido cierta reticencia de parte de los médicos a utilizar los anticolinérgicos solos en pacientes con STUI/HPB, debido al riesgo potencial de empeorar los residuos vesicales o la retención. Sin embargo, los estudios demuestran que el riesgo de retención urinaria es bajo en pacientes adecuadamente seleccionados.

Un ensayo grande (n=222) de baja RDS de 12 semanas de duración que comparó solifenacina de 6 mg y 9 mg con placebo en hombres con STUI moderados a graves (IPSS $\geq$ 13) demostró diferencias no significativas en el IPSS (-6,3 placebo, -6,0 solifenacina 6 mg, -6,3 solifenacina 9 mg). Se produjo retención urinaria sólo en uno de los 43 participantes que recibieron solifenacina de 9 mg y no se produjo en ninguno de los otros grupos.¹⁸⁹ Los abandonos debidos a eventos adversos fueron muy bajos en todos los grupos.

Otro ensayo grande (n=425) con base en EE. UU., de 12 semanas de duración, comparó tolterodina de 4 mg con placebo en hombres con STUI de moderados a graves (IPSS $\geq$ 12), lo que dio como resultado cambios en el IPSS de -6,7 para la tolterodina en comparación con -6,2 para el placebo. El análisis post hoc mostró que en los hombres con próstatas <29 mL, el cambio del IPSS fue de -7,8 para la tolterodina en comparación con -6,1 para el placebo (p=0,06). No hubo diferencias en el número de abandonos debidos a eventos adversos o episodios de retención urinaria entre los grupos.¹⁹⁰⁻¹⁹³

Se llevó a cabo un ensayo de seguridad en pacientes con obstrucción urodinámicamente comprobada y sobreactividad comparando tolterodina de 2 mg con placebo. Los resultados mostraron un leve aumento del RPM (25 mL frente a 0 mL) y una leve disminución del índice de contractilidad de la vejiga, sólo hubo un paciente con retención urinaria que estaba en el grupo de placebo. Los resultados se consideraron clínicamente insignificantes, y los autores concluyeron que el uso de tolterodina es seguro en los hombres con OSV.¹⁹⁴

Aunque los anticolinérgicos se han utilizado de forma segura en hombres con STUI de almacenamiento, debe obtenerse un RPM y deben seguirse las precauciones habituales para el uso de medicamentos anticolinérgicos (p. ej. problemas de vaciado gástrico/motilidad gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho). Además, publicaciones recientes plantean una asociación entre el uso de medicamentos anticolinérgicos y un mayor riesgo de demencia en pacientes mayores de 55 años.^{195,196} Los efectos secundarios, especialmente en pacientes mayores de 70 años, pueden ser significativos y los beneficios y riesgos del tratamiento deben ser evaluados cuidadosamente y discutidos con el paciente y su familia.

En cuanto al tratamiento combinado de alfa bloqueadores y anticolinérgicos, se han realizado numerosos ensayos que comparan las combinaciones con el placebo o con el alfa bloqueador únicamente. Un ensayo de RDS bajo (n=271) realizado en los Países Bajos comparó solifenacina de 3 mg y tamsulosina de 0,4 mg con placebo y a las 12 semanas mostró una mejora clínicamente significativa en el IPSS en el grupo combinado en comparación con el placebo. La retención urinaria se produjo en el 1% del grupo combinado; el estreñimiento y la sequedad de boca también fueron más frecuentes en este grupo.^{Error! Bookmark not defined.}

Otros tres ensayos (n=1.674) compararon solifenacina de 6 mg o 9 mg y tamsulosina de 0,4 mg con placebo. Todos fueron ensayos aleatorizados controlados de RDS bajo de 12 semanas de

1838 duración. La mejora promedio del IPSS en los brazos de tamsulosina/solifenacina combinados fue
 1839 de -7,34 y -6,58 en comparación con -5,73 para el placebo. La mejora global del IPSS no fue
 1840 significativa, en base a un alto nivel de certeza, mientras que los eventos adversos en el grupo
 1841 combinado fueron mayores (certeza moderada); no hubo cambios en la retención aguda ni en
 1842 los abandonos entre los grupos. Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

1843 Un ECA doble ciego de 12 semanas de duración demostró que tolterodina de 4 mg y tamsulosina
 1844 de 0,4 mg, en comparación con el placebo, presentaban una mejora estadísticamente
 1845 significativa de la polaquiuria, tenesmo, incontinencia de urgencia y nicturia, además de un
 1846 beneficio reportado por el paciente. El cambio en el IPSS fue de -8,02 frente a -6,19 para el
 1847 placebo ($p=0,003$).¹⁹⁸

1848 Un total de 10 ensayos compararon tamsulosina/solifenacina con tamsulosina sola. Las dosis de
 1849 solifenacina variaron de 5 mg a 9 mg y las de tamsulosina de 0,2 mg a 0,4 mg. La diferencia media
 1850 en el IPSS favoreció al grupo combinado, pero sólo en 0,39-0,43 (-7,00 frente a -6,63). Por lo
 1851 tanto, la diferencia en el IPSS no fue significativa con un alto nivel de certeza, y aunque los
 1852 eventos adversos aumentaron ligeramente, la tasa de retención fue similar (certeza moderada).

1853 Los ensayos que comparan tolterodina de 4 mg y un alfa bloqueador con un alfa bloqueador sólo,
 1854 muestran una mejora significativa en el grupo combinado en el porcentaje de respondedores con
 1855 una disminución de > 3 puntos en el IPSS. Sin embargo, el cambio promedio del IPSS mostró poca
 1856 o ninguna diferencia (-5,9 frente a -5,6). Los abandonos debidos a eventos adversos en el grupo
 1857 combinado fueron ligeramente superiores (certeza baja).¹⁹⁹⁻²⁰¹

1858 Un ensayo grande comparó el uso de fesoterodina de 4 mg u 8 mg y un alfa bloqueador con
 1859 placebo y un alfa bloqueador durante 12 semanas. Este fue un ensayo internacional con un RDS
 1860 moderado en pacientes con STUI moderados (IPSS inicial de 19) y RPM<200 ml. El cambio en el
 1861 IPSS fue de -4,4 para ambos grupos, fesoterodina y placebo (certeza moderada), mientras que
 1862 los abandonos relacionados con eventos adversos fueron mayores en el grupo de fesoterodina
 1863 (certeza moderada).²⁰²

1864 Un ECA anterior doble ciego de 12 semanas de duración comparó oxibutinina de 10 mg y
 1865 tamsulosina de 0,4 mg con tamsulosina y placebo. El IPSS basal era de 20 y la respuesta al
 1866 tratamiento, definida como una reducción en el IPSS de ≥ 3 puntos, era mayor (75%) en el grupo
 1867 que utilizó la combinación de los dos fármaco en comparación con el placebo (65%). El cambio
 1868 promedio del IPSS era de -6,9 frente a -5,2, y no hubo diferencias en cuanto a eventos adversos
 1869 o abandonos debidos a eventos adversos (certeza moderada).

1870 En general, intuitivamente tiene sentido utilizar anticolinérgicos combinados con alfa
 1871 bloqueadores en ciertos pacientes con STUI/HPB de almacenamiento predominantes. Sin
 1872 embargo, la mejora del IPSS en los hombres con terapia combinada de alfa bloqueador y
 1873 anticolinérgico en comparación con el alfa bloqueador solamente es variable. Dado que hay un

1874 aumento de los eventos adversos, puede ser razonable iniciar con alfa bloqueadores solos y
1875 añadir anticolinérgicos en ciertos casos.

1876

1877 **20. Los agonistas beta-3 en combinación con un alfa-bloqueador pueden ser ofrecidos**
1878 **como una opción de tratamiento a los pacientes con STUI moderados a graves que**
1879 **tienen principalmente síntomas de almacenamiento vesical. (Recomendación**
1880 **Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)**

1881 **Mirabegrón Versus Placebo**

1882 A diferencia de los agentes anticolinérgicos descritos en el Enunciado 19, la monoterapia con un
1883 agonista beta-3 no ha demostrado, hasta ahora, ocasionar diferencias significativas en STUI
1884 secundarios a la HPB. Nitti et al.²⁰³ compararon mirabegrón de dosis de 50 mg y 100 mg con
1885 placebo (n=200) con un seguimiento de 12 semanas. La edad media era de 63 años y el IMC
1886 (Índice de masa corporal basal) inicial era de 29 kg/m². El ensayo incluyó a hombres con un IPSS
1887 basal de más de 8, con una media de 20 puntos, lo que indica STUI graves. La mayoría de los
1888 participantes eran de raza blanca (88%).

1889 En el seguimiento a corto plazo de 12 semanas, el mirabegrón de 50 mg y 100 mg dio lugar a una
1890 diferencia mínima o nula en el IPSS o en eventos adversos. El mirabegrón fue seguro en ambas
1891 dosis, sin aumentar el riesgo de hipertensión en comparación con el placebo. Las puntuaciones
1892 del IPSS se redujeron en los grupos de mirabegrón de 50 mg, 100 mg y placebo en 6,2, 4,8 y 5
1893 puntos, respectivamente. En comparación con el placebo, mirabegrón de 50 mg o mirabegrón de
1894 100 mg dieron lugar a una diferencia escasa o nula en el cambio medio del IPSS (evidencia de
1895 calidad baja). No se reportó la respuesta al tratamiento en el IPSS, IPSS-CdV y la nicturia.

1896 No se reportaron eventos adversos relacionados con la función sexual. La incidencia de retención
1897 urinaria no difirió entre el mirabegrón de 100 mg y el placebo (2%). El abandono global de la
1898 participación fue del 7% en el grupo de mirabegrón y del 3% en el grupo de placebo (RR: 2,41; IC
1899 del 95%: 0,54, 10,67). El abandono del estudio debido a eventos adversos no difirió entre los
1900 grupos, 3% versus 3% (RR: 0,96; IC del 95%: 0,18, 5,12; evidencia de calidad baja). La incidencia
1901 de hipertensión fue del 4% con mirabegrón de 50 mg, del 3% con mirabegrón de 100 mg y del
1902 3% con placebo.

1903 **Combinación de Mirabegrón/Silodosina frente a Comparador Activo**

1904 Matsukawa et al.²⁰⁴ compararon una combinación de mirabegrón de 50 mg y silodosina de 8 mg
1905 con una combinación de fesoterodina de 4 mg y silodosina de 8 mg (n=120). Este estudio abierto
1906 tuvo un seguimiento de 12 semanas y se llevó a cabo en hombres japoneses con síntomas
1907 persistentes de VH. El ensayo incluyó a hombres con un IPSS basal superior a 8. La edad media

era de 72 años y el IPSS era de 17 puntos, indicando STUI moderados. Las comorbilidades al inicio del estudio incluían diabetes (24%), hipertensión (57%) e hiperlipidemia (47%).²⁰⁴

A las 12 semanas, la combinación de mirabegrón y silodosina produjo poca o ninguna diferencia en el IPSS (DM: 0,30; IC del 95%: -1,27, 1,87; evidencia de calidad moderada) y en el IPSS-CdV (DM: 0,40; IC del 95%: -0,40, 0,81; evidencia de calidad moderada) en comparación con la combinación de fesoterodina y silodosina. No se reportó la respuesta al tratamiento del IPSS y de la nicturia.²⁰⁴ Los efectos secundarios de sequedad de boca y estreñimiento favorecieron a mirabegrón frente a fesoterodina. Otros efectos secundarios parecen ser similares.

No se reportaron eventos adversos relacionados con la función sexual ni casos de retención urinaria en ningún grupo. La tasa de abandono fue del 13% en el grupo de la combinación de mirabegrón y silodosina y del 17% en el de la combinación de fesoterodina y silodosina (RR: 0,80; IC del 95%: 0,34, 1,89). La sequedad de boca y el estreñimiento se produjeron en el 3% y 2% de los participantes del grupo de la combinación de mirabegrón, en comparación con el 12% y 5% del grupo de la combinación de fesoterodina. También se reportaron mareos en el 3% de los participantes del grupo de combinación de mirabegrón, en comparación con el 2% del grupo de combinación de fesoterodina.

La terapia combinada con un agonista beta-3 parece ser razonablemente segura y tolerada y puede conducir a una mejora de los síntomas similar a la observada con los anticolinérgicos. Por lo tanto, en los pacientes mayores en los que no se recomienda el tratamiento anticolinérgico, puede utilizarse un agonista beta-3. No obstante, se requieren más estudios para determinar si la terapia combinada mejora la respuesta de los síntomas o si la respuesta es impulsada únicamente por el alfa bloqueador.

21. Los médicos no deben ofrecer la combinación de dosis baja de tadalafilo de 5 mg/día con alfa-bloqueadores para el tratamiento de STUI/HPB, ya que no brinda ventajas en la mejora de los síntomas comparado con cualquiera de los dos medicamentos por separado. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

Combinación de Dosis Bajas Diarias de Tadalafilo con Alfa Bloqueadores

A menudo se pregunta a los médicos si es conveniente el uso diario de la combinación de tadalafilo en dosis bajas con alfa bloqueadores. En la revisión de los ensayos sobre este tema, el Panel se vio en la necesidad de puntualizar que la combinación diaria de tadalafilo en dosis bajas con alfa bloqueadores no ofrece ventajas en la mejora de los síntomas frente a sólo alfa bloqueadores o tadalafilo en dosis bajas diarias.

1942 En el estudio de los datos disponibles y como parte de una revisión sistemática, el Panel identificó
1943 un ensayo que comparaba una combinación de tadalafilo de 5 mg y varios alfa bloqueadores con
1944 una combinación de placebo y un alfa bloqueador (n=318).²⁰⁵ Los participantes estaban
1945 recibiendo un tratamiento con un alfa bloqueador antes de la aleatorización. La tamsulosina fue
1946 el alfa bloqueador más utilizado (53%). Este ensayo de bajo RDS tuvo un seguimiento de 12
1947 semanas, se llevó a cabo en los Estados Unidos y fue financiado por la industria. La edad media
1948 era de 67 años y el IPSS basal era de 14 puntos, lo que indicaba una gravedad moderada de los
1949 síntomas.

1950 Del mismo modo, la búsqueda encontró otro ensayo, el mismo que registró a hombres con STUI
1951 y DE y comparó una combinación de tadalafilo de 5 mg y tamsulosina de 0,4 mg con tadalafilo de
1952 5 mg (n=340).²⁰⁶ Este ensayo de RDS bajo tuvo un seguimiento de 12 semanas y se realizó en
1953 Corea. La edad media era de 63 años y el IPSS basal de 21 puntos, lo cual indicaba STUI graves.
1954 La puntuación media de la función eréctil del índice Internacional de la Función Eréctil (IIFE-FE)
1955 era de 14,4, indicador de una disfunción eréctil leve-moderada.

1956 En el primer ensayo, a las 12 semanas, la combinación de tadalafilo y alfa bloqueador resultó en
1957 poca o ninguna diferencia en el IPSS en comparación con el alfa bloqueador solo (-2,3 versus -1,5
1958 puntos; DM: -0,79 puntos; IC del 95%: -2,00, 0,42; evidencia de calidad moderada).<sup>Error! Bookmark not
1959 defined.</sup>En el segundo ensayo, una combinación de tadalafilo de 5 mg y tamsulosina de 0,4 mg
1960 comparada con tadalafilo solo, dio lugar a poca o ninguna diferencia en el IPSS (-9,5 puntos frente
1961 a -8,1 puntos; DM: -1,3 puntos; IC del 95%: -2,54, -0,10; evidencia de calidad alta) y en el IPSS-
1962 CdV (DM: -0,1 puntos; IC del 95%: -0,39, 0,11; evidencia de calidad alta).¹⁴ Hubo poca o ninguna
1963 diferencia en el cambio del IIFE (9,2 puntos frente a 9,5 puntos; DM: -0,3 puntos; IC del 95%: -
1964 1,47, 0,83; evidencia de calidad moderada).

1965 En el primer ensayo, no se reportaron los resultados relacionados con la función sexual.^{Error!}
1966 ^{Bookmark not defined.} Los abandonos generales fueron del 11,4% en el grupo de tadalafilo de 5 mg y
1967 alfa bloqueador combinados y del 12,5% en el grupo del alfa bloqueador solo ([RR: 0,9; IC del
1968 95%: 0,50, 1,66]; [DRA: -1,1%; IC del 95%: -8,2, 6]). La combinación de tadalafilo y alfa bloqueador
1969 dio lugar a un aumento de los eventos adversos reportados en comparación con el alfa
1970 bloqueador solo ([RR: 1,26; IC del 95%: 0,95, 1,68]; [DRA: 9%; IC del 95%: -2, 19]; evidencia de
1971 calidad baja). En el segundo ensayo, los abandonos globales fueron del 18,3% con el tratamiento
1972 combinado y del 10,5% con la monoterapia con tadalafilo ([RR: 1,7; IC del 95%: 1,01, 2,99]; [DRA:
1973 7,8%; IC del 95%: 0,4, 15]). El tratamiento combinado aumentó los eventos adversos en
1974 comparación con el tadalafilo solo ([RR: 1,4; IC del 95%: 0,89, 2,33]; [DRA: 6% IC del 95%: -2, 14];
1975 evidencia de calidad baja).

1976 **Combinación de Dosis Bajas de Tadalafilo Diario con Finasterida**

1977 Ocasionamente se pregunta a los médicos sobre el uso diario de tadalafilo en dosis bajas con
1978 finasterida. La búsqueda identificó un ensayo que comparó una combinación de tadalafilo de 5
1979 mg y finasterida de 5 mg con una combinación de finasterida y placebo (n=696). Este ensayo de
1980 RDS bajo tuvo un seguimiento de 6 meses. El ensayo se realizó en Norteamérica, Sudamérica y
1981 Europa. La edad promedio era de 64 años y la media del IPSS basal era de 17 puntos. El 65% de
1982 los participantes declararon padecer disfunción eréctil.

1983

1984 A los 6 meses, el grupo de la combinación de tadalafilo y finasterida produjo poca o ninguna
1985 diferencia en la respuesta al tratamiento, definida como un cambio de ≥ 3 puntos con respecto
1986 al IPSS basal, en comparación con la finasterida, 71% versus 70% ([RR: 1,02; IC del 95%: 0,92,
1987 1,12; [DRA:1%; IC del 95%: -6, 8; evidencia de calidad moderada).²⁴ La respuesta al tratamiento
1988 basada en el IPSS, definido como una mejora $\geq 25\%$, aumentó en el grupo de combinación de
1989 tadalafilo y finasterida ([RR: 1,06; IC del 95%: 0,94, 1,20]; [DRA:4%; IC del 95%: -4, 11]; evidencia
1990 de calidad moderada). La combinación de tadalafilo y finasterida produjo una diferencia baja o
1991 nula en el cambio promedio del IPSS, -5,5 frente a -4,5 puntos (DM: 1,0 puntos; IC del 95%: 1,83,
1992 0,17; evidencia de calidad alta) y del IPSS-CdV (DM: 0,2 puntos; IC del 95%: 0,48, 0,08; evidencia
1993 de calidad alta) en comparación con la finasterida. No se alcanzó la diferencia mínima detectable
1994 para ninguna de las dos medidas. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en la frecuencia de
1995 la nicturia según el IPSS (DM: 0 veces por noche; IC del 95%: -0,28, 0,28). La combinación de
1996 tadalafilo y finasterida dio lugar a una mejora en las puntuaciones del IIFE-FE en comparación
1997 con la finasterida sola en los hombres sexualmente activos (RR: 4,7; IC del 95%: 3,04, 6,38).

1998 En comparación con la finasterida sola, los abandonos generales fueron menores en el grupo
1999 combinado de tadalafilo y finasterida, 11,6% versus 18,3% (RR: 0,63; IC del 95%: 0,

2000 , 0,91). Hubo poca o ninguna diferencia entre los grupos en cuanto a abandonos debido a eventos
2001 adversos, 1,2% versus 2,9% (RR: 0,41; IC del 95%: 0,13, 1,28; evidencia de calidad baja). La
2002 combinación de tadalafilo y finasterida produjo más eventos adversos en comparación con la
2003 finasterida sola (31% frente al 27%; RR: 0,41; IC del 95%: 0,13, 1,28; evidencia de calidad baja).
2004 La opinión general del Panel fue que el impacto de la combinación diaria de tadalafilo en dosis
2005 bajas con finasterida ofrece a corto plazo pocas o ninguna ventaja en la mejora de los síntomas
2006 en comparación con la finasterida sola.

2007 **Otras Combinaciones de PDE5 y Alfa Bloqueadores:**

2008 Aunque no ha sido estudiado tan ampliamente como el tadalafilo, tanto el sildenafil como el
2009 vardenafil se han combinado con alfa bloqueadores y los resultados han sido reportados. En un
2010 estudio en el que se evaluaron las puntuaciones del IPSS y del IIFE, el sildenafil de 25 mg con
2011 tamsulosina de 0,4 mg produjo cambios significativos en el IPSS. A los 6 meses, el cambio
2012 promedio del IPSS fue de -7,7 en el grupo combinado en comparación con -4,3 en el grupo de

2013 tamsulosina solamente. El IIFE mejoró en 9 puntos en el grupo combinado en comparación con
2014 2 puntos en el grupo de tamsulosina, una diferencia altamente significativa. Por lo tanto, se
2015 puede considerar añadir sildenafil de 25 mg/día en pacientes con STUI/HPB que tengan una
2016 respuesta inadecuada a la tamsulosina, especialmente si desean un tratamiento concomitante
2017 para la disfunción eréctil.

2018
2019 En cuanto a la combinación de vardenafilo con tamsulosina, un pequeño ensayo (n=60) realizado
2020 en Italia²⁰⁷ comparó vardenafilo de 10 mg y tamsulosina de 0,4 mg con tamsulosina de 0,4 mg
2021 sola. El IPSS basal era de 20, con un cambio de sólo 2 puntos a las 12 semanas (fue de -5,8 en el
2022 grupo combinado y de -3,7 en el grupo de tamsulosina sola (DM -2,1). Este estudio sugiere que
2023 la adición de vardenafilo es mínima y podría no ofrecer ventajas en la mejora de los síntomas con
2024 respecto a la tamsulosina sola.

2025 Hubo más eventos adversos en el grupo combinado, pero no hubo cambios en los abandonos
2026 generales.

2027 Resultados de la Retención Urinaria Aguda (RUA)

2028 **22. Los médicos deben recetar un alfa bloqueador oral antes de una prueba de micción para**
2029 **tratar a los pacientes con RUA debido a HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de**
2030 **Evidencia: Grado B).**

2031 **23. Los pacientes recién tratados por RUA con alfa bloqueadores deben completar al menos**
2032 **tres días de terapia médica antes de realizar la prueba sin catéter (PSC). (Opinión de**
2033 **Expertos)**

2034 **24. Los médicos deben informar a los pacientes que superan con éxito una PSC para RUA**
2035 **debido a HPB que siguen teniendo un mayor riesgo de retención urinaria recurrente.**
2036 **(Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C).**

2037 Catorce ensayos clínicos aleatorios han investigado el tratamiento farmacológico de RUA en los
2038 hombres.²⁰⁸⁻²²² Los estudios difieren en cuanto a la definición de la RUA (500-1.500 ml), los
2039 criterios de inclusión, la duración del tratamiento y el seguimiento (de 1 día a 24 meses). En el
2040 basal, la edad promedio en los estudios era de 68 años (rango de 59 a 75 años). El promedio del
2041 IPSS basal era de 16 (rango 10-26) y se reportó en seis ensayos.²⁰⁸⁻²²² Las enunciados anteriores
2042 se determinaron en base a la evaluación de la tasa de PSC exitosa un mes después de la
2043 intervención (a menos que se haya especificado lo contrario), la retención urinaria a los 12 meses,
2044 el IPSS a los 12 meses y la CdV a los 12 meses.

2045 Los hombres a los que se les recetó alfuzosina (5 mg dos veces al día o 10 mg al día) o tamsulosina
2046 (0,4 mg al día) demostraron una mejora de los signos y síntomas de la RUA, medidos a través de
2047 la PSC exitosa. En los estudios con alfuzosina, el seguimiento osciló entre 2 días y 2 años o el

tiempo hasta la cirugía. Los resultados agrupados mostraron que la tasa de PSC exitosa podría aumentar considerablemente con alfuzosina en comparación con el placebo, 60% versus 39% (OR: 2,28; IC del 95%: 1,55, 3,36). Los estudios con tamsulosina tuvieron limitaciones de seguimiento similares (de 5 días a 6 meses), pero también mostraron efectividad. Los resultados agrupados de esta medicación mostraron que el porcentaje de PSC exitosa en comparación con el placebo fue del 47% versus 29% (OR: 2,40; IC del 95%: 1,29, 4,45). También se han estudiado la doxazosina y la silodosina, pero existen menos datos que respalden una recomendación como monoterapia o combinada con otro alfa bloqueador.

Dada la falta de seguimiento estandarizado, es difícil determinar la eficacia a largo plazo de la terapia con alfa bloqueadores en el tratamiento de la RUA. Todos los ensayos informan de un número significativo de pacientes con posterior retención urinaria y STUI luego del tratamiento, que se producen días o meses después, y que luego requieren cateterismo o procedimientos quirúrgicos.

Además de los alfa bloqueadores, se ha demostrado que los 5-ARIs previenen la progresión de la RUA atribuida a los STUI /HPB. El MTOPS demostró que los riesgos de la RUA y la necesidad de tratamiento invasivo se redujeron significativamente con el tratamiento combinado de doxazosina y finasterida ($p<0,001$) y con la monoterapia de finasterida ($p<0,001$), pero no con la doxazosina sola. En cuanto a la dutasterida, al evaluar la reducción del riesgo absoluto de RUA en comparación con el placebo, se observaron diferencias notables tanto en la RUA (reducción del riesgo del 6%) como en la cirugía relacionada con la HPB (3,8%) en el grupo de la dutasterida.²²³ Se puede encontrar más información sobre los 5-ARIs y los resultados en los enunciados 13, 15 y 18.

Los profesionales también deben considerar la posibilidad de retrasar un ensayo de vaciado en pacientes con una ITU activa hasta que la infección se haya resuelto.

V. Terapia Quirúrgica

25. La cirugía se recomienda en pacientes con insuficiencia renal secundaria a la HPB, retención urinaria refractaria secundaria a la HPB, infecciones del tracto urinario (ITUs) recurrentes, cálculos vesicales recurrentes o hematuria macroscópica debido a la HPB, y/o en pacientes con STUI/HPB refractarios o que no deseen utilizar otras terapias. (Principio Clínico)

La gran mayoría de los pacientes con STUI/HPB que desean un tratamiento, elegirán, como primer intento, alguna forma de terapia médica ya sea con un solo fármaco o con una combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Desde la aparición de terapia

médica para la HPB, se ha traducido en una notable reducción de terapias quirúrgicas para esta afección. De hecho, entre 1999 y 2005, se produjo un descenso del 5% anual en la RTUP.²²⁴ Cuando se actualizó este estudio, se produjo un nuevo descenso del 19,8% entre 2005 y 2008.²²⁵ Como resultado, los pacientes que ahora se someten a la cirugía para la HPB son generalmente mayores²²⁶ y tienen más comorbilidades médicas.²²⁷ Además, la "falla de la terapia médica" como indicación para la cirugía aumentó del 0% en 1988 al 87% en 2008.²²⁸

Pese a que es más frecuente el uso de tratamiento médico para los hombres que padecen STUI asociados a la HPB, sigue habiendo situaciones clínicas en las que la cirugía está indicada como intervención inicial para los STUI/HPB y debería recomendarse, siempre que otras comorbilidades médicas no la impidan. Normalmente, estas condiciones incluyen la insuficiencia renal crónica (definida como Tasa de Filtración Glomerular TFG < 60 durante al menos 3 meses) secundaria a la HPB, la retención urinaria aguda secundaria a la HPB, las ITUs recurrentes, los cálculos vesicales recurrentes o la hematuria macroscópica debida a la HPB, y/o con STUI/HPB refractarios a otras terapias o que desean evitarlas.

La OSV prolongada causada por la HPB puede ocasionar un vaciado incompleto de la vejiga, una hidroureteronefrosis bilateral y, en última instancia, una insuficiencia renal aguda y/o crónica. Aunque se puede considerar la posibilidad de realizar un cateterismo uretral transitorio con un tratamiento médico concomitante, utilizando un antagonista alfa-adrenérgico, es poco probable que éste mejore adecuadamente el proceso obstructivo para evitar un mayor deterioro del tracto urinario superior. En los hombres con retención urinaria refractaria que se piensa que es secundaria a la HPB, a diferencia de aquellas relacionadas con otras etiologías (p. ej. estenosis uretral, vejiga neurógena), la cirugía debe ser el pilar del tratamiento. Las ITUs recurrentes que no se deben a otras causas (p. ej. prostatitis bacteriana, cálculos renales) y la presencia de cálculos vesicales recurrentes se consideran generalmente el resultado de un vaciado incompleto de la vejiga y un RPM persistentemente elevado. La eliminación de la obstrucción por vía quirúrgica, combinada con la presencia de una adecuada contractilidad del detrusor, debería permitir un vaciado casi completo de la vejiga, disminuyendo así el riesgo de futuras infecciones.

La cistolitolapaxia puede realizarse de forma concomitante con el procedimiento quirúrgico para extirpar el tejido prostático obstructivo y, dependiendo del tamaño y el número de cálculos presentes, puede influir en la elección del enfoque quirúrgico (p. ej. transuretral, abierto o laparoscópico). Se ha demostrado que el uso de un 5-ARI (es decir, finasterida, dutasterida) puede ser un tratamiento efectivo para la hematuria macroscópica asociada a la HPB (véase el enunciado 42 para más información).²²⁹ Sin embargo, si la hematuria macroscópica persiste, el siguiente paso debe ser la extirpación/ablación quirúrgica del tejido adenomatoso, a menos que se impida por otras razones. Por último, en los pacientes con STUI médicamente refractarios

2119 asociados a la HPB o que decidan no seguir otras terapias mínimamente invasivas, debe ofrecerse
2120 la cirugía.

2121 Es importante señalar que un RPM elevado no debe considerarse como única indicación para la
2122 cirugía de la salida vesical. El documento de la AUA sobre retención urinaria crónica no
2123 neurogénica sugiere que los pacientes que presenten una retención urinaria crónica no
2124 neurogénica deben ser evaluados por temas de seguridad mencionados anteriormente
2125 (insuficiencia renal, ITU crónica) y, a continuación, por los síntomas que afectan a la CdV urinaria
2126 (síntomas urinarios obstructivos, frecuencia urinaria). Los problemas de seguridad y de CdV
2127 pueden tratarse con un drenaje vesical, como el cateterismo intermitente, mientras se evalúa al
2128 paciente para la OSV. Un paciente con RPM elevado, incidentalmente descubierto, que no corra
2129 peligro relacionado con la retención o que no reporte ningún síntoma urinario molesto, puede
2130 ser seguido con evaluaciones longitudinales de seguridad y calidad de vida.²³⁰

2131 **26. Los médicos no deben realizar una cirugía sólo por la presencia de un divertículo vesical**
2132 **asintomático; sin embargo, se debe considerar evaluar la presencia de una obstrucción**
2133 **de la salida vesical (OSV). (Principio Clínico)**

2134 Las indicaciones para la cirugía incluyen ITUs recurrentes, cálculos vesicales recurrentes,
2135 disfunción vesical progresiva (es decir, problemas de almacenamiento vesical de baja presión,
2136 debido a un mal funcionamiento) y la insuficiencia renal asociada a la disfunción vesical
2137 progresiva. Antes de la intervención quirúrgica del divertículo vesical, los médicos deben realizar
2138 una evaluación de la OSV y tratarla según las indicaciones clínicas.

2139

2140 **Resección Transuretral de la Próstata (RTUP)**

2141 **27. La RTUP debe ofrecerse como opción de tratamiento para los pacientes con STUI/HPB.**
2142 **(Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)**

2143 La RTUP sigue siendo el patrón histórico con el que se comparan todos los subsecuentes puntos
2144 de vista quirúrgicos para el tratamiento de la HPB y sirve como grupo de referencia para todas
2145 las demás técnicas de esta Guía. La RTUP ayuda a reducir los síntomas urinarios asociados a la
2146 HPB, como la necesidad frecuente/urgente de orinar, dificultad para iniciar la micción, micción
2147 prolongada, nicturia, micción no continua, sensación de vaciado incompleto de la vejiga y las
2148 ITUs. La RTUP exitosa puede aliviar los síntomas rápidamente y la mayoría de los hombres
2149 experimentan un flujo de orina significativamente más fuerte a los pocos días de la intervención.
2150 La RTUP sigue siendo el procedimiento más enseñado y utilizado para el tratamiento de la HPB
2151 sintomática y casi todos los urólogos cuentan con la experiencia y capacidad para realizarla.

2152 **28. Los médicos pueden utilizar la RTUP monopolar o bipolar como opción de tratamiento,**
2153 **dependiendo de su experiencia con estas técnicas. (Opinión de Expertos)**

2154 En los últimos años se ha publicado una gran cantidad de literatura sobre ciertas modificaciones
2155 del modelo de la RTUP, utilizando energía monopolar, sobre todo el uso de la transmisión de
2156 energía bipolar.

2157 A diferencia de la RTUP monopolar, la energía bipolar no viaja a través del cuerpo para alcanzar
2158 un parche en la piel, ya que está confinada entre un polo activo (asa de corte) y un polo pasivo
2159 situado en la punta del resectoscopio. Mientras que la RTUP monopolar requiere del uso de
2160 soluciones isoosmolares como el sorbitol, manitol o glicina, la RTUP bipolar puede ser realizada
2161 con Solución Salina (NaCl) al 0.9%. Esto disminuye (si es que no elimina) el riesgo de hiponatremia
2162 dilucional aguda durante una resección prolongada, lo cual ocasiona el denominado Síndrome
2163 RTU.

2164 Respecto a la comparación de la eficacia, efectividad y seguridad de la RTUP monopolar versus
2165 bipolar, existen cinco revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados entre el 2009 y 2015 que
2166 comparan ambas RTUPs.²³¹⁻²³⁵ Ninguno de los autores encontró diferencias significativas en
2167 términos de mejora en el IPSS o mejora en los índices de pico de flujo urinario a los 12 meses, los
2168 cuales son los principales parámetros de interés al evaluar eficacia. Sin embargo, sí hubo
2169 diferencias en los parámetros de seguridad. El tiempo de retiro del catéter o el tiempo de
2170 cateterismo uretral fue evaluado en cuatro estudios agrupados. Los cuatro estudios favorecieron
2171 la RTUP bipolar; sin embargo, las diferencias en la estimación del efecto fueron altamente
2172 variables así como el grado de heterogeneidad. En cuanto a la estancia hospitalaria y la
2173 hiponatremia por dilución, ambas favorecieron a la RTUP bipolar; sin embargo, se presentó cerca
2174 del 98% de heterogeneidad en cada meta-análisis que evaluó estos resultados. Los datos
2175 agrupados de Marmoulakis (2009) Burke (2010), Tang (2014) y Omar (2014) afirmaron que el
2176 síndrome RTU ocurrió menos frecuentemente en el grupo que se sometió a RTUP bipolar.²³²⁻²³⁵

2177 La disminución del riesgo de retención urinaria por coágulos favoreció a la RTUP bipolar en
2178 general. El sangrado y el descenso en la hemoglobina parece favorecer a la RTUP bipolar, pero
2179 con un relativo alto grado de heterogeneidad en ambos meta-análisis. La necesidad de
2180 transfusión sanguínea post-operatoria parece favorecer a la RTUP bipolar, aunque solo dos de
2181 los seis meta-análisis no revelaron significancia estadística.

2182 Los hallazgos de los meta-análisis y revisiones sistemáticas permiten realizar las siguientes
2183 conclusiones:

- 2184 • Dado que no hay diferencia en la eficacia, es razonable comparar las intervenciones
2185 quirúrgicas en este documento Guía ya sea con RTUP monopolar o bipolar en lo que
2186 respecta a las medidas de eficacia.
- 2187 • Dado que la principal diferencia entre la RTUP monopolar y bipolar se refiere al síndrome
2188 RTU, el cual está solo relacionado con las RTUPs y no se presenta en ningún otro

2189 tratamiento, los parámetros de seguridad diferentes al síndrome RTU pueden también
2190 ser comparados entre las intervenciones quirúrgicas y la RTUP monopolar o bipolar.

2191 • La disminución en el riesgo de hiponatremia y síndrome RTU permite un tiempo de
2192 resección mayor, por lo tanto, la RTUP bipolar podría utilizarse en glándulas más grandes
2193 comparada con la RTUP monopolar.

2194 • Debido a que no todos los hospitales cuentan con el equipo necesario para la RTUP
2195 bipolar, se deja a criterio del cirujano y a su nivel de experiencia, el tipo de energía que
2196 pueda utilizar para una RTUP.

2197 En el resto del documento, el lector deberá asumir que todas las comparaciones de eficacia entre
2198 las intervenciones quirúrgicas y la RTUP no hacen diferencia en cuanto al tipo de energía utilizada
2199 para la RTUP en el(los) brazo(s) de comparación.

2200 Prostatectomía Simple

2201 **29. En pacientes con próstata grande a muy grande, los médicos deben considerar una**
2202 **prostatectomía abierta, laparoscópica o asistida con robot, dependiendo de su**
2203 **experiencia con estas técnicas. (Recomendación Moderada: Nivel de Evidencia: Grado**
2204 **C)**

2205 Estudios trascendentales realizados en la década de 1990 demostraron que el riesgo de
2206 complicaciones (p. ej. hemorragia, transfusión, hiponatremia, síndrome de RTUP, muerte) luego
2207 de una RTUP monopolar con sorbitol, manitol, glicina o una combinación o mezcla de dichas
2208 soluciones, se incrementa con el aumento del tamaño de la próstata y la duración de la
2209 resección.²³⁶ Estos estudios condujeron a recomendar límites de tiempo de resección de 60 o 90
2210 minutos, y se emplearon terapias alternativas para las próstatas que no podían resecionarse
2211 adecuadamente en ese plazo.

2212 La tecnología de la RTUP bipolar, que utiliza una solución de NaCl al 0,9%, ha mejorado
2213 sustancialmente la seguridad de la RTUP al eliminar prácticamente la hiponatremia y reducir
2214 significativamente el riesgo de síndrome de RTUP, de hemorragia y de transfusiones, como se
2215 expone en el enunciado 28. Como resultado, la RTUP bipolar permite la resección de glándulas
2216 más grandes durante períodos más largos sin aumentar los riesgos de las temidas complicaciones
2217 de la RTUP.^{Error! Bookmark not defined.} La experiencia y habilidad del cirujano determinan el tamaño de
2218 la próstata que puede abordarse con esta tecnología, y para muchos esto incluye glándulas de
2219 hasta 100 cc, o incluso más grandes.

2220 Antes de que se aplicara la RTUP bipolar, los adenomas grandes y/o muy grandes eran tratados
2221 con enucleación mediante prostatectomía simple abierta (OSP, por sus siglas en inglés) utilizando
2222 un abordaje transvesical o retropúbico (Millin). Tres ECAs (n=433) compararon las técnicas de
2223 OSP con la RTUP.^{237,238,254} Tres ensayos utilizaron un abordaje abierto transvesical estándar. Dos

ensayos reportaron diferencias significativas en el flujo urinario máximo a los 12 meses a favor de la OSP, mientras que un ensayo no encontró diferencias entre los grupos. La necesidad de transfusiones de sangre fue similar entre los grupos (RR: 1,2; IC del 95%: 0,4, 3,4). La necesidad de reoperación, como se reportó en dos ensayos, fue menor en el grupo de OSP en comparación con la RTUP (RR: 0,1; IC del 95%: 0,01, 0,8). No se reportaron los resultados a largo plazo del cambio medio en el IPSS.

Durante la introducción generalizada de las técnicas laparoscópicas en la cirugía urológica, se desarrollaron abordajes para la prostatectomía/enucleación laparoscópica sencilla (PLS) y se han reportado resultados favorables comparando la PLS versus la RTUP²³⁹ y la PLS versus la OSP.²⁴²⁻²⁴⁵

Al igual que con la mayoría de las demás técnicas quirúrgicas laparoscópicas simples en urología, hoy en día la PLS ha sido en cierta medida sustituida por la prostatectomía simple laparoscópica asistida por robot (RASP, por sus siglas en inglés). Una reciente revisión sistemática y meta-análisis de ensayos que comparan las prostatectomías simples mínimamente invasivas frente a la OSP²⁴⁶ encontró que la RASP tenía una eficacia similar en cuanto a la mejora de los síntomas y el flujo, pero un menor tiempo de cateterismo, duración de la estancia hospitalaria, menores tasas de transfusión y menores tasas de complicaciones en general. Independientemente de la técnica específica²⁴⁷⁻²⁴⁹, la prostatectomía simple laparoscópica y robótica son procedimientos eficaces y seguros para los ganglios grandes o muy grandes.²⁵⁰

Por último, la introducción del robot de puerto único I ha llevado a algunos a utilizar esta tecnología también para la prostatectomía simple. Un estudio ha demostrado que con este enfoque se mantiene la eficacia, mientras que se reduce el uso de narcóticos en el postoperatorio.²⁵¹

Incisión Transuretral de la Próstata (ITUP)

30. La ITUP debe ofrecerse como una opción para los pacientes con próstatas ≤30cc para el tratamiento quirúrgico de los STUI/HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Durante muchas décadas, la ITUP se ha utilizado para tratar próstatas pequeñas, generalmente definidas como ≤30g. En anteriores actualizaciones de la AUA y otras guías, se analizaron muchos estudios de cohortes prospectivos y se reportaron resultados adecuados en cuanto a los cambios en el IPSS y el Q_{máx}. Un meta-análisis que comparaba la ITUP con la RTUP luego de un seguimiento mínimo de 6 meses identificó una menor tasa de eyaculación retrógrada (18,2% versus 65,4%) y necesidad de transfusión de sangre (0,4% versus 8,6%) como las principales ventajas de la ITUP versus RTUP.²⁵²

En el período de búsqueda de esta Guía, se identificó un ECA (n=86, datos reportados de 80 participantes que completaron el ensayo) realizado en Egipto con un seguimiento de 4 años que

comparaba la ITUP con la RTUP en hombres con próstatas pequeñas (≤ 30 g).²⁵³ La edad media de los participantes era de 65 años, y el IPSS y tamaño de la próstata basales eran de 19 y 28 g, respectivamente. En estos hombres, el cambio promedio a largo plazo del IPSS con respecto al basal fue similar entre los grupos de ITUP y RTUP (DMP: 0,5; IC del 9%: -0,2, 1,2). Se encontraron resultados similares en cuanto a la necesidad de reoperación y transfusión de sangre. Con respecto a los efectos secundarios sexuales, el 8% de los participantes de la ITUP reportaron DE en comparación con el 20% de los participantes de la RTUP, aunque esta diferencia no fue significativa (RR: 0,4; IC del 95%: 0,1, 1,3). Sin embargo, hubo una diferencia significativa en los informes de ER con un total de 30 participantes que experimentaron ER (9 del brazo de la ITUP y 21 del brazo de la RTUP).

Vaporización Transuretral de la Próstata (VTUP)

31. La VTUP bipolar puede ofrecerse como una opción a los pacientes para el tratamiento de STUI/HPB. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado B)

La VTUP de la próstata es una modificación técnica electroquirúrgica de la RTUP estándar. La VTUP puede utilizar una variedad de superficies de suministro de energía, incluyendo entre otras: un electrodo esférico (rollerball), electrodo de rodillo estriado (vaportrodo), asa, o electrodo en forma de hongo (botón). La VTUP suele utilizar suero fisiológico y se alimenta con una fuente de energía bipolar. En comparación con las asas de recesión tradicionales, los distintos diseños de la VTUP buscan mejorar la visualización del tejido, pérdida de sangre, velocidad de resección y morbilidad del paciente.

Catorce ECAs que evaluaron a 1.828 participantes compararon la VTUP bipolar con la RTUP.^{254,255-273} La edad media de los participantes fue de 67 años (rango de 56 a 70). La media del IPSS basal fue de 23 (rango de 18 a 27) y el volumen medio de la próstata de 51 mL (rango de 36 a 65 mL). La duración del seguimiento fue entre 3 meses y 10,1 años. En general, los resultados fueron similares en ambos grupos en cuanto a la respuesta a largo plazo al tratamiento basado en definiciones variables utilizando el IPSS; el cambio medio en el IPSS en 7 años, la necesidad de reoperación e incontinencia urinaria. Sin embargo, la necesidad de transfusión de sangre fue menor para la VTUP en comparación con la RTUP (<1% versus 4%; RR: 0,20; IC del 95%: 0,08, 0,52).

Seis ECAs (n=601) compararon la efectividad de la VTUP y la RTUP bipolar.²⁷⁴⁻²⁷⁹ La edad media fue de 66 años (rango de 60 a 69), el IPSS basal de 21 (rango de 18 a 24) y el volumen medio de la próstata de 56mL (rango de 32 a 64). Los datos fueron insuficientes para comparar los cambios en el IPSS. Sin embargo, la VTUP mostró una necesidad similar de reoperación (RR: 1,5; IC del 95%: 0,6, 3,9) y tasas de incontinencia (RR: 0,9; IC del 95%: 0,4, 2,1), así como la necesidad de transfusión de sangre (RR: 0,6; IC del 95%: 0,3, 1,4).

Existen varios centros en todo el mundo que realizan la Enucleación Transuretral por Vapor de la Próstata (TUEVP). Al igual que cualquier cirugía de enucleación, el conjunto de habilidades necesarias para aplicar este abordaje de forma segura y adecuada es muy diferente de las técnicas de vaporización o vaporessección. Existe poca literatura que cumpla con los criterios y el grupo de comparación de esta Guía; por lo tanto, incluir este abordaje en las recomendaciones para la VTUP sería prematuro en este momento.

Vaporización Fotoselectiva de la Próstata (VFP)

32. La VFP con láser de 120W o 180W debe ofrecerse como una opción para el tratamiento de STUI/HPB. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

La VFP es una forma transuretral de tratamiento que utiliza una fibra láser de salida lateral de 600-micrones en un modo de no-contacto. La longitud de onda del láser es de 532 nm, que es absorbido preferentemente por la hemoglobina, lo que resulta principalmente en la ablación/vaporización del tejido con una fina capa de coagulación subyacente que proporciona hemostasia. El procedimiento se realiza generalmente con irrigación salina, eliminando la posibilidad del síndrome de RTU que puede ocurrir con la irrigación no iónica. El objetivo del procedimiento es vaporizar el adenoma prostático secuencialmente hacia afuera hasta que la cápsula quirúrgica quede expuesta y se cree un defecto dentro del parénquima prostático a través del cual fluirá la orina.

Desde la última publicación de esta Guía se ha publicado una importante colección de datos sobre la VFP. Como parte de esta revisión, los ECAs de VFP versus RTUP fueron identificados y examinados para las plataformas de 80W,^{280,289} 120W,²⁹⁰⁻²⁹⁷ y 180W.^{51,52} Sin embargo, debido a la falta de disponibilidad de la plataforma de 80W y los resultados superiores encontrados con los láseres de mayor potencia, los médicos que realizan la VFP deben emplear las opciones de 120W o 180W.

El Panel observó que la VFP puede ser menos eficaz en próstatas de mayor volumen y las expectativas de los pacientes deben estar en línea con esto. Aunque el ensayo GOLIATH excluyó a los pacientes con volúmenes de próstata superiores a 80g,^{Error! Bookmark not defined.} un ECA reciente asignó aleatoriamente a hombres con próstatas de 80 a 150g (con una media de 105g) a la VFP versus RTUP versus HoLEP y encontró una eficacia similar con respecto al IPSS; sin embargo, la VFP tuvo una tasa de retratamiento del 27% a los tres años de seguimiento.^{Error! Bookmark not defined.,301,302,} Además, la necesidad de una transfusión de sangre fue menor para la VFP en comparación con la RTUP; por lo tanto, la VFP puede ser preferible para los pacientes con complicaciones médicas que estén anticoagulados. Esto se detalla en la sección sobre pacientes médicamente complicados.

Aunque se pueden utilizar otras tecnologías láser para la ablación/vaporización de la próstata, el Panel concluyó que éstas seguían en fase de investigación o sus resultados no se consideraban suficientes o seguros como para recomendar su uso rutinario. Estas tecnologías incluyen el Nd:YAG, que es absorbido preferentemente por la hemoglobina y tiene una profundidad de penetración de aproximadamente 1 cm. Este láser se utilizó en la década de 1990, pero cayó en desuso debido a sus efectos secundarios y a las altas tasas de reoperación. Recientemente ha resurgido, pero no hay datos que respalden su uso rutinario. En el mercado existen otros láseres, como el de Diodo de distintas longitudes de onda, los cuales son absorbidos preferentemente por la hemoglobina y el agua. Al igual que el Nd:YAG, la profundidad de penetración es mayor que la del VFP. Los médicos deben estar conscientes de que el uso de láseres para la cirugía prostática puede conducir a una descarga de energía significativa al fluido de irrigación, aumentando así la temperatura del irrigante. Los láseres de alta potencia y/o continuos presentan un mayor riesgo de aumento de la temperatura. Se aconseja a los cirujanos que utilicen una irrigación continua, que comprueben de vez en cuando la temperatura del fluido y que consideren si debe evitarse el uso de un calentador de fluidos. Un irrigante sobrecalentado puede causar lesiones térmicas en cualquier tejido que sea expuesto posteriormente al fluido; se han reportado lesiones vesicales térmicas luego de la cirugía endoscópica de la próstata.

Levantamiento Uretral Prostático (LUP)

33. El LUP debe considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con STUI/HPB siempre y cuando el volumen prostático sea de 30-80cc y se verifique la ausencia de un lóbulo medio obstructivo. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

El LUP altera la anatomía de la próstata sin ablación de tejido mediante la colocación de implantes transprostáticos de sutura. Los implantes estiran el lumen de la uretra prostática hacia la cápsula y lo amplían. El lado uretral del implante se epiteliza en 12 meses. El análisis histopatológico del tejido obtenido luego del LUP demuestra una respuesta benigna al implante. No se han observado cambios significativos en el PSA luego de la implantación.

El estudio L.I.F.T comparó el LUP con el procedimiento placebo⁵⁶ en 206 pacientes. El estudio excluyó a los pacientes con una próstata <30g, >80g o un lóbulo medio obstructivo. El resultado de interés fue la puntuación de los síntomas urinarios. El cambio medio con respecto al IPSS basal (DM: -5,2; IC del 95%: -7,45, -2,95) y la mejora del IPSS-CdV (DM: 1,2; IC del 95%: 1,7, -0,7) favorecieron al LUP. El cambio medio en el Q_{máx} a los 3 meses fue mayor para los que se sometieron al LUP (4,3 mL/s) en comparación con el procedimiento placebo (2,0 mL/s), p=0,005. De los participantes asignados aleatoriamente al LUP, los datos con seguimiento de cinco años demostraron ligeros descensos en las puntuaciones medias de IPSS y CdV; sin embargo, ambas siguieron mejorando significativamente con respecto al basal.

El estudio HPB6 fue un ECA de no inferioridad de 80 pacientes que comparó el LUP con la RTUP. Éste evaluó la mejora de los síntomas, la salud sexual y otros resultados. Una menor proporción de individuos en el grupo del LUP respondió al tratamiento a los 12 meses de seguimiento en comparación con la RTUP, definidos como aquellos que alcanzaron el objetivo de reducción del IPSS de $\geq 30\%$ (73% versus 91%; $p=0,05$). Error! Bookmark not defined. A los 24 meses de seguimiento, la diferencia promedio entre el LUP y la RTUP fue de 6,1 puntos (IC del 95%: 2,2, 10,0) a favor de la RTUP; sin embargo, los cambios en el IPSS-CdV fueron similares entre los grupos en todos los intervalos de seguimiento. El Qmáx fue significativamente menor en los participantes asignados al LUP en todos los intervalos de seguimiento.

Los médicos deben verificar la morfología y el volumen de la próstata como se detalló anteriormente en la sección Evaluación y Pruebas Preoperatorias. El Panel limitó el enunciado de esta guía para incluir a los pacientes con una próstata que carece de lóbulo medio obstructivo, en línea con los criterios del estudio L.I.F.T. El Panel identificó un estudio de cohorte observacional ($n=45$ pacientes) que encontró mejoras en los resultados de la salud urinaria y sexual desde el punto de partida en pacientes con un lóbulo medio obstructivo después del LUP. Este estudio se excluyó del análisis formal de eficacia porque era un estudio de cohortes no aleatorizado que utilizaba controles históricos en lugar de un ECA.³⁰³

Desde la última modificación, se han hecho revisiones retrospectivas de cuadros en las que se ha evaluado a un pequeño número de pacientes con tamaños de próstata entre 81-100mL. El Panel reconoce que muchos equipos no carecen necesariamente de eficacia en próstatas por debajo o por encima de los rangos de tamaño estipulados en los enunciados, pero no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones formales más allá de esos tamaños identificados.

34. El LUP puede ofrecerse como opción de tratamiento a pacientes elegibles que deseen preservar la función eréctil y eyaculatoria. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: grado C)

En comparación con muchas otras intervenciones quirúrgicas, el LUP tiene una mayor probabilidad de preservar la función sexual.³⁰⁴ Woo et al. demostraron que la función sexual de los hombres con DE normal o moderada al inicio del estudio no se vio afectada, y los que presentaban una DE grave reportaron una mejora moderada. No hubo evidencia de DEy o DE de novo en el transcurso del estudio. Las molestias eyaculatorias mejoraron en un 40% en un año ($p<0,001$), mientras que la intensidad de la eyaculación y cantidad del eyaculado mejoraron en un 23% y 22%, respectivamente ($p<0,001$). Este estudio más amplio verificó los hallazgos publicados previamente en los ensayos iniciales.³⁰⁵

En el estudio HPB6, ningún participante del grupo LUP experimentó eventos adversos relacionados con la función sexual; en comparación con el grupo RTUP donde se produjeron DE

y ER en el 9% y 20% de los participantes, respectivamente. Mientras que las mediciones de FE utilizando el Inventario de Salud Sexual Masculina (SHIM, por sus siglas en inglés) fueron similares entre los grupos en todos los puntos del tiempo, la función eyaculatoria basada en el puntaje del Cuestionario de Salud Sexual Masculina para la Disfunción Eyaculatoria (MSHQ-EjD, por sus siglas en inglés) fue mejor en el grupo de LUP que en el de RTUP, quienes experimentaron una disminución a partir del primer mes. Las puntuaciones de molestias del MSHQ-EjD fueron similares a lo largo de los 24 meses de seguimiento. El estudio L.I.F.T. mostró diferencias no significativas en la función sexual entre los grupos de LUP y del procedimiento placebo, medidas a través del SHIM, IIFE-5, MSHQ-EjD función y MSHQ-EjD molestia. En aquellos hombres preocupados por la aparición de una nueva disfunción eréctil y/o eyaculatoria, es probable que el LUP no suponga un riesgo adicional.

Terapia Transuretral por Microondas (TTUM)

35. La TTUM puede ofrecerse como una opción de tratamiento a los pacientes con STUI/HPB. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

La TTUM fue una de las primeras CMI disponibles en consulta y se han modificado varias versiones desde que se describió por primera vez hace más de 25 años. La TTUM es un proceso por el cual se consigue la necrosis por coagulación del tejido prostático mediante la transferencia de energía al tejido y la creación de calor. Se coloca un catéter especializado con un componente de refrigeración por vía transuretral en la fosa prostática, así como un catéter rectal que mide la temperatura, y una antena de microondas calienta el tejido prostático hasta un mínimo de 45°C. A medida que la próstata se reduce en las semanas siguientes, el canal se abre.

Las pruebas relativas a la eficacia, mejora de síntomas, eventos adversos y tasas de flujo urinario son inconsistentes. Cuatro ensayos (n=499) compararon la TTUM con la RTUP o el control.³⁰⁶⁻³¹³ La media del IPSS basal fue de 21 (rango de 20 a 21), y el volumen medio de la próstata fue de 56mL (rango de 50 a 69mL). Los períodos de seguimiento oscilaron entre seis meses y cinco años. La respuesta al tratamiento, definida como un IPSS ≤ 7 o $>50\%$ con respecto al basal, durante 12 meses fue similar entre los grupos de TTUM y RTUP. La tasa de reoperación fue significativamente mayor en el grupo de la TTUM (9,9%) en comparación con RTUP (2,3%). La incontinencia durante el seguimiento a largo plazo fue significativamente menor con TTUM (0,7%) en comparación con RTUP (3,9%). La disfunción eréctil fue similar para TTUM (6,3%) comparado con la RTUP (11,5%).

Todos los dispositivos TTUM aprobados tienen en común la exclusión de aquellos hombres con lóbulos medios obstructivos agrandados de forma desproporcionada al resto de la próstata y que sobresalen significativamente en la vejiga, lo que a veces se denomina lóbulo medio con efecto de "válvula".³¹⁴ Para conocer otras exclusiones anatómicas y médicas, los urólogos deben consultar el manual del usuario correspondiente.

Aunque el Panel concluyó que sigue siendo razonable ofrecer la TTUM, también observó que las nuevas tecnologías mínimamente invasivas incluidas en esta guía probablemente desplazarán a la TTUM en los próximos años.

Terapia Térmica con Vapor de Agua (TTVA)

36. La TTVA debe ser considerada como una opción de tratamiento para pacientes con STUI/HPB siempre que el volumen de la próstata sea de 30-80cc. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado C)

La TTVA utiliza la radiofrecuencia convectiva para crear energía térmica almacenada en forma de vapor, que se administra por vía transuretral a través de un dispositivo especializado en la zona de transición. El vapor viaja a través de la zona de transición, desnaturalizando el tejido y ablacionando así el adenoma para crear una apertura. Un ECA doble ciego⁶⁸⁻⁷⁰ (n=197) comparó el TTVA (también denominado destrucción transuretral del tejido prostático mediante termoterapia de agua por radiofrecuencia) con el procedimiento placebo. La edad media de los participantes en el estudio fue de 63 años. Los pacientes tenían una media de IPSS basal de 22 y un volumen prostático medio de 45 cm³. El estudio excluyó a los hombres con un volumen de próstata < 30g y > 80g y no excluyó a los hombres con lóbulos medios o barras medianas obstructivas.

La respuesta al tratamiento a los 3 meses, basada en una mejora de IPSS de ≥30% o ≥8 puntos, fue significativamente mayor en el grupo TTVA (74%) en comparación con el procedimiento placebo (31%) (RR: 2,4; IC 95%: 1,6, 3,5). Los cambios medios con respecto al basal del IPSS y del IPSS-CdV a los 3 meses fueron mayores en el grupo de TTVA en comparación con el grupo placebo con una DMD de >3 puntos (DM: -6,9; IC del 95%: -9,1, -4,8).

Los resultados a tres años mostraron mejoras sostenidas en el IPSS, IPSS-CdV y Qmáx, con puntuaciones que seguían siendo significativamente mejores con respecto al basal;⁷¹ la mejora del Qmáx fue de más del 50% de 3 a 24 meses y del 39% a los 36 meses.¹³ A los 36 meses, en la población de intención de tratar de los 136 participantes originales, el cambio medio del IPSS fue de -11,0 puntos con respecto al basal y la puntuación media fue de 10,4 puntos, lo que representa una mejora del 50% con respecto al basal. La media del IPSS-CdV mejoró en un 49% a los 3 años.

37. La TTVA puede ofrecerse como opción de tratamiento a pacientes elegibles que deseen preservar la función eréctil y eyaculatoria. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

En comparación con muchas otras intervenciones quirúrgicas, la TTVA tiene una mayor probabilidad de preservar la función sexual. En el ECA que compara la TTVA con el procedimiento

placebo, se asignaron aleatoriamente a 136 pacientes a la TTVA con un periodo de seguimiento esperado de cinco años.⁶⁹ Se produjeron pocos daños en el grupo de TTVA entre los 3 y 12 meses. El 2% de los participantes reportó una disminución del volumen eyaculatorio.⁶⁸⁻⁷¹ A los 36 meses, no se reportó ningún caso de DE de novo, pero el 1% de los participantes reportó disuria.⁶⁸⁻⁷¹ A los 48 meses, se produjo un cambio significativo en las puntuaciones del IIFE-FE en comparación con el valor basal ($p=0,03$), pero no hubo un cambio significativo en los demás intervalos de seguimiento.⁷²

Las puntuaciones de función asociadas a la eyaculación, evaluadas por el MSHQ-EjD, mejoraron significativamente a los 36 y 48 meses del tratamiento ($P=0,005$ y $P=0,003$), pero no a los 12 y 24 meses.⁷¹ Las puntuaciones de molestia asociadas a la eyaculación, evaluadas por el MSHQ-EjD, mejoraron significativamente a los 12, 24 y 36 meses, pero no a los 48 meses después del tratamiento.⁷²

Ablación Transuretral con Aguja (TUNA, por sus siglas en inglés)

38. La TUNA no está recomendada para el tratamiento del STUI/HPB. (Opinión de Expertos)

En 2010, el Panel de las Guías Clínicas sobre HPB de la AUA comentó que, desde la elaboración de la Guía de 2003, existen muy pocas publicaciones con información nueva sobre su eficacia y seguridad.^{Error! Bookmark not defined.,315} En ese momento, el Panel concluyó que seguía existiendo un grado de incertidumbre respecto a la TUNA debido a la carencia de estudios de alta calidad.

En la elaboración de la presente Guía, el Panel volvió a realizar la búsqueda de estudios que cumplieran los criterios de inclusión actualizados, pero no se identificó ninguno. Basándose en la falta de publicaciones revisadas por pares en el periodo de revisión de la literatura y en la relevancia clínica sustancialmente disminuida de la TUNA, el Panel no recomienda la TUNA.

Enucleación Láser

39. La enucleación prostática con láser de Holmio (HoLEP, por sus siglas en inglés) o la enucleación prostática con láser de tulio (ThuLEP, por sus siglas en inglés) deben considerarse como opciones independientes del tamaño de la próstata para el tratamiento del STUI/HPB, dependiendo de la experiencia del médico con cada una de estas técnicas. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B)

Debido al cromóforo del agua y a la mínima profundidad de penetración en el tejido, tanto con el holmio como con el tulio (0,4 mm para el holmio, 0,2 mm para el tulio), estos dos láseres consiguen una rápida vaporización y coagulación del tejido sin la desventaja de la penetración profunda en el tejido. Tienen mejores propiedades de coagulación en el tejido que la RTUP monopolar o bipolar, y combinados con su penetración superficial, tanto el tulio como el holmio son apropiados para la enucleación endoscópica.³¹⁶

2509 La HoLEP y ThuLEP tienen resultados similares cuando se comparan con la RTUP para el
 2510 tratamiento de HPB sintomática, según los resultados de las mediciones del IPSS e IPSS-CdV. En
 2511 base a seis estudios con un seguimiento a largo plazo, que oscilaba entre 12 a 92 meses, que
 2512 comparaban la HoLEP con la RTUP, se encontró que los cambios promedio en el IPSS
 2513 (aproximadamente -19) entre los grupos favorecieron a la HoLEP, pero no alcanzaron la DMD de
 2514 3 puntos (DMP: -1,3; IC del 95%: -2,3, -0,3). En el seguimiento intermedio, la DMP fue de -1,3 (IC
 2515 95%: -2,2, -0,3). La diferencia media del IPSS a corto plazo fue diferente (a favor de HoLEP), pero
 2516 la diferencia no alcanzó la DMP de 3 puntos. De los estudios que reportaron sobre la CdV, las
 2517 diferencias promedio entre los grupos fueron similares en todos los puntos de seguimiento.
 2518 Según los resultados de 3 ensayos a largo plazo, la diferencia media en CdV entre la HoLEP (-3,6)
 2519 y la RTUP (-3,4) fue de -0,2 (IC del 95%: -0,7, 0,4). Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error!
 2520 Bookmark not defined.,317-322

2521 El Qmáx en el último seguimiento después de la HoLEP en comparación con la RTUP es por lo
 2522 general similar. De los 13 estudios que reportaron el Qmáx, 9 encontraron que los grupos de
 2523 HoLEP y RTUP eran similares Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,-327
 2524 Tres estudios, sin embargo, encontraron un Qmáx significativamente mayor en los grupos de
 2525 HoLEP. Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,328

2526 Cuatro estudios reportaron las puntuaciones del IIFE luego del tratamiento con HoLEP. Error!
 2527 Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined. Un estudio reportó
 2528 que las puntuaciones del IIFE-5 eran similares a los 3, 12 y 24 meses, ³¹⁷ otro reportó
 2529 puntuaciones similares a los 6 meses para los grupos de HoLEP y RTUP, ³²² y el último reportó
 2530 puntuaciones similares a los 4, 12, 24 y 36 meses.⁵⁵ Las otras puntuaciones de la función del IIFE
 2531 y satisfacción general reportadas eran similares a los 92 meses.⁷⁵ Un artículo anterior sobre este
 2532 ensayo reportó que los grupos de RTUP y HoLEP experimentaron niveles similares de casos
 2533 nuevos de DE (9% y 8%, respectivamente) y de ER (75% y 61%) a los 24 meses.¹⁶ Tres estudios
 2534 reportaron sobre ER y uno también sobre DE; no se observaron diferencias entre los grupos en
 2535 el seguimiento a 24 meses.

2536 Tres ensayos de HoLEP que incluyeron a hombres con próstata agrandada (>60 g) cumplieron los
 2537 criterios de inclusión. Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined. El volumen
 2538 prostático basal medio en el ensayo fue de 99 cm³, y el IPSS basal medio de 26. En el seguimiento
 2539 a largo plazo (24 meses), el IPSS entre los grupos de resección y enucleación fue similar (DMP: -
 2540 1,87; IC del 95%: -3,9, 0,2). El IPSS-CdV se reportó en dos ensayos.^{19,20} A los 24 meses, la mediana
 2541 de la CdV fue de 2 en ambos brazos de un ensayo,²⁰ y la media del IPSS-CdV fue de 0,9 y 1,4 en
 2542 el otro ensayo.⁵⁵ En comparación con el análisis global, la necesidad de transfusión de sangre
 2543 (peri y postoperatoria) y la incontinencia fueron similares en los grupos de HoLEP y RTUP.

2544 La heterogeneidad significativa en la mayoría de los estudios identificados limita la confianza de
 2545 los resultados en el análisis agrupado de la ThuLEP versus la RTUP. Sin embargo, se incluyeron 11

estudios con 3 ensayos^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,329-332} los cuales reportaban los resultados a largo plazo en la reducción del IPSS (cambio medio de aproximadamente -15), en un rango de 18 a 60 meses (DMP: 0,4 puntos; IC del 95%: -0,9, 1,6). No hubo diferencias en la reducción media del IPSS dentro de cada grupo (-15,1) ni en los resultados de la CdV (cambio medio de aproximadamente -2,0). En el seguimiento a largo plazo, la diferencia media fue de -0,3 (IC del 95%: -0,4, 0,9). El Q_{máx} después de la ThuLEP y la RTUP fue similar a los 3 meses, ^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined. ,333-335} 12 meses,^{322,337,338} 18 meses,³³² 48 meses,³³⁷ y 5 años de seguimiento.³³¹ Un estudio reportó que el volumen prostático fue significativamente menor luego del procedimiento en el grupo de ThuLEP (media de 11,7 g) en comparación con la RTUP (media de 18,3 g);³⁴ otro estudio reportó volúmenes medios resecados de 51g en el grupo de ThuLEP y 49g en el grupo de RTUP,³¹ y otro reportó la mediana del volumen resecado de 7g en el grupo de ThuLEP en comparación con 20g en el grupo de RTUP.³³

Dos estudios reportaron que las puntuaciones del IIFE eran similares entre los grupos de láser de Tulio y la RTUP a los 18 meses²⁸ y a los 12 meses.²⁵ En cinco estudios se reportó la ER, y todos encontraron resultados similares para los grupos de láser de Tulio y RTUP.^{20-23,34} Un estudio reportó una mayor incidencia de DE después de la RTUP (44%) en comparación con ThuLEP (17%).³²

Al revisar la necesidad de transfusión de sangre, ya sea peri o postoperatoria, la probabilidad tanto para la HoLEP (RR: 0,18; IC del 95%: 0,08, 0,40) como para la ThuLEP (RR: 0,4; IC del 95%: 0,2, 0,8) fue significativamente menor en comparación con la RTUP.

Además de la HoLEP y la ThuLEP, se han utilizado otras modalidades de láser para la enucleación, concretamente el de diodo y el de luz verde (Greenlight). Los láseres de diodo utilizados en urología tienen longitudes de onda distintas y varios se han utilizado para la enucleación, pero sólo por ciertos cirujanos con algunos estudios. Los láseres de diodo tienen absorción tanto por el agua como por la hemoglobina. La luz verde ha ganado popularidad y se han publicado más estudios desde que se describió por primera vez. Además de la energía láser, la electrocirugía, e incluso herramientas quirúrgicas transuretrales libres de energía "fría", se han utilizado para la enucleación. Los estudios publicados son prometedores con estas modalidades en manos de cirujanos que se sientan cómodos con la técnica de la enucleación endoscópica. Por el momento, los estudios son demasiado escasos para hacer recomendaciones en la guía. Sin embargo, la enucleación endoscópica, particularmente con energía láser, se ha convertido claramente en una modalidad aceptada; por ello, es probable que en el futuro haya más aplicaciones y respaldo en las guías.

Hidroablación Prostática (RWT por Robotic Waterjet Treatment en inglés)

40. La hidroablación prostática puede ofrecerse como una opción de tratamiento a pacientes con STUI/HPB siempre que el volumen prostático sea de 30-80cc. (Recomendación Condicional; Nivel de Evidencia: Grado C)

La cirugía RWT utiliza una pieza de mano robótica, una consola y un monitor (CPU por “conformal planning unit” en inglés). La técnica no pertenece a la categoría de CMI, ya que los pacientes deben someterse a anestesia general. La resección de la próstata se realiza mediante un chorro de agua procedente de una pieza de mano robótica colocada transuretralmente. La ecografía transrectal previa al tratamiento se utiliza para mapear la región específica de la próstata que se va a resecar, prestando especial atención a limitar la resección en la zona del verumontanum. También se utiliza para controlar la resección de tejido en tiempo real durante el procedimiento. Una vez finalizada la resección, se utiliza la electrocauterización/energía térmica a través de un cistoscopia/resectoscopia estándar, el uso de un catéter con balón de taponamiento, o tracción de un catéter de 3 vías con balón para obtener hemostasia.

Varias publicaciones de un ECA de bajo nivel de RDS (n = 181) que evaluaban la RWT fueron evaluables por el Panel.^{Error! Bookmark not defined.,339-342} Otras publicaciones recientes que evaluaban la RWT fueron excluidas del análisis debido a su diseño de estudio de cohorte (no comparativo).³⁴³ El ensayo utilizó criterios de inclusión/exclusión estándar que limitaban a los participantes, habilitando solo aquellos con tamaños de próstata entre 30-80g.^{81, 339-342} La respuesta al tratamiento a lo largo de 12, 24 y 36 meses, definida como una mejora de al menos 5 puntos en el IPSS, fue similar para la RWT y la RTUP (la calidad de la evidencia se calificó como moderada para la respuesta al tratamiento a largo plazo para la RWT en comparación con la RTUP). La mejora media de los STUI basada en el IPSS a los 12, 24 y 36 meses fue similar para la RWT y la RTUP (la calidad de la evidencia se calificó como moderada para el cambio medio del IPSS con respecto al basal para la RWT en comparación con la RTUP). La mejora media de la calidad de vida basada en el IPSS-CdV a los 12, 24 y 36 meses fue similar para la RWT y la RTUP (la calidad de la evidencia se calificó como moderada para la mejora media a largo plazo de la calidad de vida basada en el IPSS-CdV para la RWT en comparación con la RTUP).^{81, 339-341} A los 12 meses de seguimiento, el Q_{máx} aumentó de forma similar en el grupo de RWT en comparación con el de RTUP, 10,3 versus 10,6 mL/s (p=0,86), respectivamente.³³⁹⁻³⁴¹ A los 24 meses, el Q_{máx} para la RWT y la RTUP fue de 11,2 mL/s y 8,6 mL/s respectivamente (P=0,19) y a los 36 meses, se mantuvieron similares (11,6 mL/s y 8,2 mL/s respectivamente (P=0,09).^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.}

A los 3 meses, la RWT dio lugar a menos daños clasificados como grado ≥ 2 de Clavien-Dindo en comparación con la RTUP, 26% versus 42%, p=0,015.^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.} También a los 3 meses, la reducción del volumen de la próstata fue significativamente menor con la RWT (31%) en comparación con la RTUP (44%) (P=0,007).^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.}

defined. Además, las tasas de ER fueron mayores ($P=0,002$) con la RTUP (23%) en comparación con la RWT (6%).^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.} A los tres años, la aneyaculación postoperatoria se observó con menos frecuencia en el grupo de la RWT (11%) en comparación con el grupo de la RTUP (29%), $P<0,05$. Otros daños clasificados como grados 1-4 de Clavien-Dindo se produjeron en porcentajes similares en ambos grupos, incluyendo espasmos vesicales, sangrado, disuria, dolor y daño uretral. No se reportó ninguna muerte. Los autores reportaron fallas médicas a los 36 meses de seguimiento, definidas como la necesidad de comenzar de nuevo con alfa bloqueadores o 5-ARI, en el 9% de los participantes después de la RWT y en el 14% de los participantes después de la RTUP.^{Error! Bookmark not defined.}

Embolización de la Arteria Prostática (EAP)

41. Los datos actuales no apoyan la EAP para el tratamiento rutinario de los STUI/HPB, y el beneficio-riesgo sigue sin estar claro; por lo tanto, no se recomienda la EAP fuera del contexto de ensayos clínicos. (Opinión de Expertos)

Se identificaron tres ECAs ($n=247$) que comparaban la EAP con la RTUP.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Un ensayo reportó resultados hasta los 2 años,³⁴⁵ uno hasta los 12 meses,³⁴⁴ y el otro hasta las 12 semanas.³⁴⁶ Hubo una heterogeneidad sustancial entre los ensayos; por lo tanto, los resultados agrupados deben interpretarse con precaución. Las definiciones de los resultados y los resultados de respuesta sintomática subjetiva variaron sustancialmente entre los ensayos. Un ensayo reportó que la proporción de respondedores, definidos como aquellos que lograron una puntuación de IPSS ≤ 8 puntos y/o una CdV ≤ 3 puntos, fue similar entre los grupos de EAP y RTUP (RR: 0,9; IC del 95%: 0,7, 1,1; baja calidad de la evidencia con respecto al cambio en el IPSS para la EAP comparada con la RTUP).³⁴⁴ El 87% de los participantes de la EAP reportaron éxito a lo largo de 12 meses, en comparación con el 100% del grupo de la RTUP. En general, los resultados en el seguimiento a mediano plazo (>3 a ≤ 12 meses) fueron similares entre los grupos (DMP: 4,8 puntos; IC del 95%: -2,9, 12,5; evidencia de muy baja calidad con respecto al seguimiento de la EAP comparada con la RTUP).^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.} El ensayo más pequeño ($n=30$) reportó una mejora sustancialmente mayor de los síntomas con la RTUP en comparación con la EAP (DM: 9 puntos; IC del 95%: 4,6, 13,1)^{Error! Bookmark not defined.} y el otro ($n=107$) no reportó ninguna diferencia significativa entre los grupos a los 3 y 12 meses.^{Error! Bookmark not defined.}

Los resultados también difieren entre los ensayos en cuanto a las mejoras del Q_{máx}. Dos ensayos reportaron tasas de flujo inferiores con la EAP en comparación con la RTUP,^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.} y un ensayo reportó tasas de flujo similares entre los grupos.³⁴⁵ Los volúmenes medios de la próstata fueron significativamente mayores en el grupo de EAP en comparación con el grupo de RTUP en todos los puntos de seguimiento.^{Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.} Dos estudios hallaron que el tamaño medio de la próstata disminuyó entre los participantes del grupo de la RTUP en el seguimiento a corto,³⁴⁶ mediano y largo plazo.^{Error! Bookmark not defined.} Además, el ensayo de 12 semanas reportó que la EAP no era tan efectiva para

2655 reducir la OSV, indicada por el cambio en la presión del detrusor en el Q_{máx}, en comparación
2656 con la RTUP, -17,2 versus -41,1 cmH₂O (p=0,002). Error! Bookmark not defined. En el postoperatorio, el
2657 56% de los pacientes sometidos a EAP se consideraron menos obstruidos, en comparación con el
2658 93% de los sometidos a RTUP (P=0,003). Error! Bookmark not defined.

2659 Se reportó la necesidad de reoperación en 7 participantes del grupo de EAP en comparación con
2660 2 del grupo de RTUP (RR: 2,9; IC: 0,7, 11,9; calidad de evidencia muy baja para la reoperación de
2661 la EAP en comparación con la RTUP). Dos ensayos encontraron que la incidencia de disfunción
2662 sexual era mayor con la RTUP en comparación con la EAP. Un ensayo reportó que los 15
2663 participantes de la RTUP experimentaron ER, mientras que no se reportó ningún caso entre los
2664 participantes de la EAP.³⁴⁴ El ensayo a corto plazo encontró que la incidencia de DEy era menor
2665 con la EAP (56%) en comparación con la RTUP (84%) después de 12 semanas (RR: 0,67; IC del
2666 95%: 0,45, 0,98). Error! Bookmark not defined. Un ensayo reportó una mayor incidencia de RUA que
2667 requería un nuevo cateterismo en el grupo de EAP (26%) comparado con el grupo de RTUP (6%)
2668 (p=0,004). Error! Bookmark not defined. Este ensayo también encontró que los eventos adversos eran la
2669 mitad de frecuentes después de la EAP (n=36) en comparación con la RTUP (n=70) (P=0,003).
2670 Además, se encontraron más casos de hematuria, retención urinaria, ITUs y estenosis después
2671 de la RTUP,³⁴⁴⁻³⁴⁶ aunque las incidencias postoperatorias de retención de coágulos y estenosis
2672 fueron infrecuentes.^{345,346} Se reportó una incidencia de síndrome de RTU.³⁴⁵ No se reportaron
2673 muertes en ningún ensayo.

2674 Al igual que con todas las intervenciones de esta Guía, el Panel evaluó cuidadosamente los
2675 posibles beneficios y daños de la EAP. El Panel concluyó que siguen existiendo problemas
2676 sustanciales para recomendar la EAP para el tratamiento rutinario de los STUI molestos
2677 atribuibles a la HPB. Lo que sigue sin estar claro es el rol de la EAP en relación con otras terapias
2678 mínimamente invasivas disponibles para el tratamiento rutinario de los STUI. La EAP es un
2679 procedimiento técnicamente exigente, con tiempos promedio de fluoroscopia de hasta 50
2680 minutos y tiempos de procedimiento de hasta 2 horas. Error! Bookmark not defined. El alcanzar el dominio
2681 de la EAP implica una curva de aprendizaje difícil para los médicos que, aunque están entrenados
2682 para realizar intervenciones endovasculares, pueden estar menos familiarizados con los
2683 conceptos básicos de la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HPB. Error!
2684 Bookmark not defined. Por lo tanto, el Panel opina que la EAP sólo debe realizarse en el contexto de un
2685 ensayo clínico o estudios de registro hasta que exista evidencia adicional disponible que indique
2686 un beneficio clínico definitivo y se puedan definir las indicaciones específicas. El Panel
2687 recomienda que en los ensayos participen equipos multidisciplinares de urólogos y radiólogos
2688 enfocados en definir con mayor precisión las indicaciones específicas, incluyendo, pero sin
2689 limitarse a, la hematuria macroscópica recalcitrante a otras terapias (véase la discusión adicional
2690 en la declaración 42).

VI. Hematuria

42. Una vez excluidas otras causas de hematuria, los 5-ARIs pueden ser una alternativa de tratamiento adecuado y efectivo en hombres con hematuria refractaria presumiblemente debido a sangrado prostático. (Opinión de Expertos)

La hematuria refractaria secundaria al sangrado prostático plantea una disyuntiva desafiante del tratamiento tanto para los urólogos como para los pacientes, especialmente en la era de la anticoagulación. Las intervenciones quirúrgicas por HPB sintomática se utilizan a menudo y se han descrito en el abordaje de manejo.³⁴⁷ Sin embargo, la intervención quirúrgica puede ser rechazada dependiendo de la capacidad de mantener la anticoagulación y/o la fragilidad del paciente.

Uno de los primeros efectos intraprostáticos de la finasterida ha sido la supresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).^{20, 348-350} Inicialmente de forma anecdótica,³⁵¹ y luego en estudios de seguimiento a largo plazo³⁵²⁻³⁵⁴ se observó que los hombres con sangrado vinculado con la próstata (p. ej. se excluyeron todas las demás causas de hematuria) respondían al tratamiento con finasterida con una disminución o interrupción de dicho sangrado y una menor probabilidad de que éste fuera recurrente. Un estudio prospectivo verificó estas observaciones.^{Error! Bookmark not defined.} El rol del uso de finasterida a corto plazo para disminuir el sangrado perioperatorio en los hombres sometidos a RTUP es menos preciso y no se considera un método de cuidado rutinario.³⁵⁵ Dado que las opciones son a menudo limitadas en los hombres con sangrado problemático o refractario de origen prostático, el uso de 5-ARIs tiene ventajas con respecto a los eventos de sangrado; sin embargo, los pacientes deben ser asesorados sobre los posibles efectos secundarios.

El rol potencial de la EAP en el manejo de la hematuria refractaria está evolucionando. Muchos de los estudios incluyen un pequeño número de pacientes con diversas etiologías de hematuria. No obstante, la capacidad de reducir el volumen de la próstata y el flujo vascular hace que la EAP sea un posible complemento en el tratamiento de la hematuria refractaria.³⁵⁶

VII. Pacientes con Complicaciones Médicas

44. La HoLEP, VFP y ThuLEP deben considerarse como opciones de tratamiento en pacientes con mayor riesgo de sangrado. (Opinión de Expertos)

Múltiples estudios han demostrado que la necesidad de una transfusión de sangre (ya sea peri o postoperatoria) fue significativamente menor con el HoLEP y ThuLEP en comparación con la RTUP (RR: 0,20; IC del 95%: 0,08, 0,47) y (RR 0,4; IC del 95%: 0,1, 0,9), respectivamente.^{74, 275, 320, 357-359} Además, los estudios sobre la cirugía de próstata con láser de holmio en pacientes sin suspender la anticoagulación al momento de la cirugía han respaldado el relativamente bajo índice de transfusión. En una revisión retrospectiva de 2013 sobre una serie de 125 pacientes tratados con

HoLEP (52 pacientes estaban en terapia antitrombótica al momento de la cirugía, y 73 pacientes no lo estaban), sólo 4 hombres (7,7%) en el grupo con terapia antitrombótica requirieron una transfusión de sangre en comparación con ninguno en el grupo de control.³⁶⁰ Un estudio similar de 2016 comparó a 116 pacientes que requerían terapia anticoagulante/antiplaquetaria al momento de la HoLEP con 1.558 pacientes que no lo requerían. El uso de la terapia anticoagulante/antiplaquetaria no afectó negativamente a los resultados, aparte de un ligero aumento de la duración de la irrigación vesical y de la estancia hospitalaria.³⁶¹ Por último, un meta-análisis de 2017 sobre pacientes que recibían terapia anticoagulante/antiplaquetaria cuando se sometieron a la HoLEP afirmó que este abordaje puede realizarse con seguridad en estos pacientes, pero el análisis subrayó que hay escasos datos sobre la clase de anticoagulantes orales directos y la seguridad. Error! Bookmark not defined.

Aunque existen diferencias entre las longitudes de onda y el cromóforo en el que la energía del láser es absorbida (es decir, agua, hemoglobina, pigmento), en general, los láseres tienen propiedades hemostáticas favorables que tratan el sangrado con mayor eficacia que la energía monopolar. La mayoría de los láseres utilizados en urología (532 nm, holmio, tulio) tienen penetración superficial y difusión térmica profunda que conducen a la concentración de energía de alta densidad en una capa superficial, "sellando" así los vasos y creando zonas de coagulación poco profundas. El holmio y el tulio tienen longitudes de onda similares (holmio de 2.140 nm, tulio de 2.013 nm) y son absorbidos por el agua. La principal diferencia es que el holmio es un láser pulsado mientras que el tulio es continuo, lo que impacta en qué tan rápido aumenta la temperatura en el tejido. La disminución en la profundidad de penetración del holmio y del tulio en comparación con la energía monopolar, da lugar a una zona de isquemia más superficial y puede reducir el riesgo de sangrado tardío, como desprendimiento de escaras, aproximadamente entre 7 y 14 días después del procedimiento. Durante este período, cualquier terapia anticoagulante que se hubiera interrumpido tendrá que ser reanudada y por lo tanto, se lograría un beneficio significativo al disminuirse la formación de escaras. Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.³⁶⁶

La seguridad del tulio en pacientes anticoagulados ha sido reportada en varias publicaciones. En un estudio de 56 pacientes (32 con aspirina, 8 con clopidogrel o clopidogrel más aspirina y 16 con fenprocoumon), 4 pacientes necesitaron transfusiones de sangre y 4 necesitaron una reoperación inmediata. Dado este grupo de alto riesgo y a pesar de los problemas señalados, los pacientes obtuvieron buenos resultados en general.³⁶⁷ Otros dos estudios han descrito la factibilidad del láser de tulio para la cirugía de próstata en pacientes anticoagulados y en aquellos que recibieron una terapia puente con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En un estudio de 2013 con 76 pacientes se comparó aquellos que estaban en terapia anticoagulante/antiplaquetaria durante la cirugía con los que recibieron una terapia puente con

HBPM. No hubo variaciones estadísticamente significativas en la hemoglobina entre los dos grupos. Error! Bookmark not defined.

Un estudio similar más reciente de 2017 sobre 103 pacientes reveló que el descenso de los niveles de hemoglobina en los periodos pre y postoperatorios fue significativamente mayor en el grupo con puente de HBPM que en los que siguieron con la terapia anticoagulante/antiplaquetaria durante la cirugía. Dado que no se produjeron eventos adversos cardiopulmonares y que el sangrado no fue problemático, los autores recomiendan abandonar la terapia puente de HBPM y continuar con el tratamiento anticoagulante/antiplaquetario durante la cirugía con láser de tulio.³⁶⁸

La VFP se realiza con el láser de Triborato de Litio (LBO), que tiene una longitud de onda de 532nm y un cromóforo de hemoglobina. La profundidad de penetración con la VFP es de 0,8 mm. Múltiples estudios han encontrado que la VFP es segura y efectiva para los pacientes que continúan con su terapia anticoagulante/antiplaquetaria, con tasas de transfusión insignificantes. Sin embargo, los cirujanos deben estar conscientes de que se ha reportado un tiempo de cateterismo e irrigación más prolongados con una mayor tasa de complicaciones, y el sangrado tardío también ha sido más pronunciado en estos pacientes.³⁶⁹⁻³⁷² Un estudio de 2017 confirmó estos hallazgos en 59 de 373 pacientes sometidos a VFP. En general, la VFP con luz verde con la unidad láser de 180W en pacientes bajo terapia con heparina, warfarina, clopidogrel, dipiridamol o nuevos fármacos anticoagulantes orales reveló buenos resultados de seguridad.³⁷³ Como era de esperarse, los pacientes anticoagulados eran mayores, tenían una puntuación más alta en la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés) que el grupo de control y, aunque ningún paciente necesitó una transfusión de sangre, hubo una mayor incidencia de eventos Clavien-Dindo de alto grado. Al igual que en otros estudios, el grupo con terapia anticoagulante presentó significativamente mayor tiempo de estancia hospitalaria y duración del cateterismo en comparación con el grupo de control. En respaldo del uso de la VFP con 120W en pacientes anticoagulados, publicaciones recientes reportan que la necesidad de una transfusión de sangre fue menor para la VFP con 120W en comparación con la RTUP. Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

Para obtener información adicional acerca del uso de la terapia anticoagulante/antiplaquetaria en pacientes quirúrgicos, consulte la revisión de ICUD/AUA acerca de la Terapia Anticoagulante/Antiplaquetaria en la Práctica Urológica.³⁷⁴

VIII. Orientaciones para el Futuro

La HPB y los consiguientes STUI son un importante problema de salud que afecta a millones de hombres. Existen enormes vacíos en los conocimientos, y por lo tanto también importantes oportunidades de descubrimiento. Existen muchas preguntas sin respuesta, entre ellas el papel de la inflamación, disfunción metabólica, obesidad y factores ambientales en la etiología, así

2798 como el papel de modificación del comportamiento, auto gestión y algoritmos terapéuticos en
2799 evolución tanto en la prevención como en la progresión de la enfermedad.

2800 **Etiología de la Enfermedad**

2801 Actualmente, existen pocos modelos de tejido animal y humano para estudios de STUI/HPB. Esto
2802 limita la capacidad y los esfuerzos para comprender tanto la patogénesis como la progresión.
2803 Más concretamente, la biología computacional y los factores genómicos deberían enfocarse en
2804 la comprensión de las causas de HPB y los factores que impulsan el crecimiento de la próstata,
2805 así como los objetivos terapéuticos.

2806 Los STUI son diferencialmente molestos. Además, no se han descrito bien los cambios cualitativos
2807 frente a los cuantitativos. Es necesario incorporar y evaluar métricas mejoradas que incluyan
2808 molestias, dolor e incontinencia.

2809 **Abordando las Disparidades Sanitarias y la Competencia Cultural**

2810 En un reporte trascendental de 2003, el Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés)
2811 definió las disparidades en la atención sanitaria como diferencias en la calidad de la misma que
2812 no se deben a factores relacionados con el acceso, necesidades clínicas, preferencias de los
2813 pacientes e idoneidad de la intervención.³⁷⁵ Los datos sobre las variaciones raciales y étnicas en
2814 la prevalencia y el tratamiento de STUI/HPB siguen siendo escasos, sobre todo en las
2815 comunidades negras y latinas. Más estudios de este tema para abordar los sesgos sistémicos en
2816 la atención de los STUI/HPB de estas poblaciones sería sustancialmente útil para esta Guía y
2817 promovería la equidad en la atención sanitaria. También lo harían la implementación y el estudio
2818 de los esfuerzos educativos enfocados en mejorar la competencia cultural de los médicos de
2819 STUI/HPB.

2820 **Manejo de la Nicturia**

2821 El síntoma más prevalente y molesto de los STUI es la nicturia. El diagnóstico diferencial del
2822 aumento de la frecuencia/volumen de las micciones nocturnas y el rol de la apnea del sueño es
2823 un área de gran importancia, dado que la nicturia también se asocia a un aumento de la
2824 mortalidad general. Debido a la considerable carga que supone la nicturia para la calidad de vida
2825 y la falta de opciones de tratamiento efectivos, se necesita más investigación financiada. La
2826 nicturia es a menudo de origen multifactorial y sintomática de otros problemas médicos, que
2827 complica aún más su manejo efectivo. La nicturia, ya sea global, de capacidad vesical reducida o
2828 mixta, es un complejo sintomático único que requiere una preocupación especial y una
2829 evaluación con criterio.

2830 **Evaluación Urodinámica y Estudios de Imágenes**

2831 La historia natural y la capacidad predictiva de diversas medidas urodinámicas, como la tasa de
2832 flujo y el RPM, en cuanto a la predicción de los resultados reportados por el paciente (p. ej.

2833 síntomas, calidad de vida), y los resultados objetivos (p. ej. flujo máximo, desarrollo de retención
2834 total, necesidad de retratamiento) es un área de gran interés con importantes consecuencias
2835 clínicas y económicas para la atención médica.

2836 Aspectos morfológicos como el grosor de la pared vesical, grado de trabeculación, ángulo de la
2837 uretra prostática y protuberancia prostática intravesical pueden afectar a la historia natural, la
2838 respuesta al tratamiento y las opciones de tratamiento. Los estudios de imágenes de la próstata
2839 y otras pruebas novedosas son áreas de investigación potencialmente beneficiosas y
2840 significativas.

2841 **Desarrollo de un Enfoque Centrado en el Paciente para Mejorar la Adherencia y el** 2842 **Cumplimiento**

2843 Aunque los medicamentos para el STUI/HPB se han convertido en el pilar de la terapia, existe una
2844 gran variabilidad entre los prescriptores con respecto a la elección del tratamiento (p. ej. clase
2845 de fármaco, monoterapia versus terapia combinada). Además, las estrategias terapéuticas
2846 adecuadas y centradas en el paciente siguen quedándose atrás de la medicina basada en
2847 evidencia. En gran parte, esto ha conducido a una escasa adherencia y cumplimiento de las
2848 distintas terapias. Hay varios factores que influyen, como la cobertura del seguro, tipo de
2849 medicación, efectos secundarios, raza y disponibilidad de tecnología de la información. Por
2850 último, la gestión de las expectativas de los pacientes es variable entre los prescriptores. El uso
2851 de la tecnología, mejora de la informática y cohesión de las estrategias de tratamiento son
2852 oportunidades para mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos a corto y largo plazo.
2853 Además, esto podría proporcionar enfoques más uniformes para el éxito y fracaso del
2854 tratamiento, así como para el acceso a las terapias mínimamente invasivas y quirúrgicas.

2855 **Nuevas Opciones Terapéuticas**

2856 En los últimos años se han utilizado varias opciones terapéuticas nuevas para los STUI/HPB. A
2857 pesar de la ampliación del algoritmo de tratamiento, no se ha esclarecido bien el límite de la
2858 terapia médica. El rol potencial de la terapia combinada y de otras vías de administración está en
2859 investigación y aún está por definirse. Estos incluyen los cambios en las pautas de dosificación (p.
2860 ej. semanal o mensual). Además, se están desarrollando muchas CMI prometedoras y
2861 alternativas quirúrgicas. Este Panel espera que se disponga de más datos en la literatura revisada
2862 por pares acerca de estas terapias para permitir su incorporación en futuras iteraciones de esta
2863 Guía. Con tantas CMIs que se están desarrollando para los STUI/HPB, el Panel se ve obligado a
2864 considerar las propiedades necesarias para calificar terapias CMI como razonables, así como las
2865 características de los pacientes que probablemente ayudarían a obtener resultados exitosos con
2866 cada opción de CMI. Las CMIs futuras deben esforzarse por lograr resultados similares a los de
2867 las tecnologías estándar, con menos efectos secundarios, así como la capacidad de ser realizadas
2868 en un consultorio con anestesia local.

2869 Desde el punto de vista del paciente, las características de una CMI exitosa podrían incluir 1.
2870 Tolerabilidad, 2. Alivio rápido y duradero de los síntomas, 3. Tiempo de recuperación corto con
2871 retorno rápido a las actividades cotidianas, 4. Mínimos eventos adversos, y 5. Asequibilidad.
2872 Desde la perspectiva del urólogo, los atributos de éxito podrían incluir 1. Capacidad de realización
2873 en un entorno ambulatorio con anestesia reducida, 2. Curva de aprendizaje rápida, 3.
2874 Generalizabilidad a partir de ECAs, 4. Facilidad de manejo y de seguimiento, 5. Bajo riesgo, 6.
2875 Aplicable a una amplia variedad de pacientes.

2876 Tradicionalmente, el objetivo principal del tratamiento ha sido aliviar los STUI molestos que
2877 resultan de la OSV. Aunque una CMI puede no aliviar los síntomas en el mismo grado o con la
2878 misma durabilidad que las opciones quirúrgicas más invasivas, un perfil de riesgo más favorable
2879 y un menor riesgo anestésico harían que dicho tratamiento fuera atractivo para muchos
2880 pacientes y médicos. Dado que muchos hombres abandonan la terapia médica y, al mismo
2881 tiempo, son proporcionalmente pocos los que recurren a la cirugía, existe una gran necesidad
2882 médica de un tratamiento efectivo que sea menos invasivo que la cirugía. Con esta clase de
2883 tratamientos, probablemente una porcentaje importante de los hombres con OSV que han
2884 abandonado la terapia médica podrían ser tratados antes de que se produzca una disfunción
2885 vesical inminente.

2886 **Tratamiento y Definición de Eficacia y Falla del Tratamiento**

2887 Hacen falta estudios sobre la eficacia comparativa de las modificaciones del estilo de vida versus
2888 el tratamiento médico; de las terapias médicas versus CMI; y de los tratamientos quirúrgicos
2889 comparados entre sí. Estos serían muy beneficiosos para todos los niveles de médicos y
2890 pacientes, y tal vez permitirían ahorrar costos. Los modelos podrían incluir ciencias de la
2891 población, el desarrollo de registros y análisis de historias clínicas electrónicas y bases de datos
2892 de seguros. Además, es necesario definir mejor las posibles complicaciones a largo plazo de la
2893 terapia médica para mejorar la elección tanto del prescriptor como del paciente. La capacidad de
2894 los médicos de utilizar una calculadora con los parámetros del paciente para obtener un
2895 algoritmo de tratamiento, o un conjunto de opciones apropiadas, podría agilizar los abordajes y
2896 la atención.

2897 Además, las terapias CMI y quirúrgicas para la HPB requieren un proceso de regulación diferente
2898 en el que sólo se atiende a los pacientes que están en seguimiento. Muchos de los que se
2899 recuperan y dejan de tener síntomas no vuelven al urólogo ni buscan atención. Con la terapia
2900 médica, los pacientes permanecen al cuidado de sus médicos, ya que la terapia es continua y es
2901 necesario renovar la prescripción. Esta variación en la interacción con los pacientes puede dar
2902 lugar a diferentes definiciones y criterios de falla del tratamiento y al seguimiento de las tasas de
2903 retratamiento.

2904 Se necesitan más datos y es de vital importancia que se proponga un sistema de clasificación
2905 basado en evidencia para orientar la atención al paciente, las prácticas de reembolso y la
2906 evaluación de los resultados de la investigación que sea aplicable a una variedad de tratamientos
2907 quirúrgicos.

2908
2909
2910
2911
2912
2913
2914
2915
2916

2917 IX. Abreviaturas

2918

Definición	Abreviatura
Inhibidor de la 5 Alfa Reductasa	5-ARI
Agencia para la Investigación y Calidad en Salud	AHRQ (por sus siglas in inglés)
Asociación Americana de Urología - American Urological Association	AUA (por sus siglas de inglés)
Cirugía Mínimamente Invasiva	CMI
Crecimiento Prostático Benigno	CPB
Disfunción Eréctil	DE
Dihidrotestosterona	DHT
Diferencia Mínima	DM
Diferencia Mínimamente Detectable	DMD
Diferencia de Medias Ponderada	DMP
Diferencia de Riesgo Absoluto	DRA
Embolización de la Arteria Prostática	EAP
Ensayo Controlado Aleatorizado	ECA
Evaluación Global Subjetiva	EGS

Eyacuación Retrógrada	ER
Examen Rectal Digital	ERD
Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	FDA (por sus siglas en inglés)
Función Eréctil	FE
Heparina de Bajo Peso Molecular	HBPM
Hiperactividad del Detrusor	HD
Hiperplasia prostática benigna	HPB
Intervalo de confianza	IC
International Consultation on Urological Disease	ICUD (por sus siglas en inglés)
Síndrome del Iris Flácido Intraoperativo	IFIS (por sus siglas en inglés)
Índice Internacional de la Función Eréctil	IIFE
Índice de masa corporal	IMC
Índice Internacional de Síntomas Prostáticos	IPSS (por sus siglas en inglés)
Imágenes por resonancia magnética	IRM
Infección del Tracto Urinario	ITU
Incisión Transuretral de la Próstata	ITUP
Levantamiento Uretral Prostático	LUP
Cuestionario de Salud Sexual Masculina para la Disfunción Eyaculatoria	MSHQ-EjD (por sus siglas en inglés)
Terapia Médica de Síntomas Prostáticos	MTOPS (por sus siglas en inglés)
Obstrucción Prostática Benigna	OPB
Prostatectomía simple abierta	OSP (por sus siglas en inglés)
Obstrucción de la Salida Vesical	OSV
Fosfodiesterasa 5	PDE5
Inhibidor de la Fosfodiesterasa 5	PDE5
Comité de Guías Prácticas	PGC (por sus siglas en inglés)
Estudio de Eficacia y Seguridad a Largo Plazo con Proscar	PLESS (por sus siglas en inglés)
Prostatectomía Laparoscópica Sencilla	PLS
Percepción de los Pacientes sobre la Medicación del Estudio	PPSM (por sus siglas en inglés)
Antígeno Prostático Específico	PSA
Prueba sin catéter	PSC

Prostatectomía Simple Laparoscópica Asistida por Robot	RASP (por sus siglas en inglés)
Riesgo de Sesgo	RDS
Residuo Post Miccional	RPM
Riesgo Relativo	RR
Resección Transuretral de la Próstata	RTUP
Retención Urinaria Aguda	RUA
Hidroablación Prostática - Robotic Waterjet Treatment	RWT (por sus siglas en inglés)
Inventario de Salud Sexual Masculina	SHIM
Síndrome Post-Finasterida	SPF
Consejo de Ciencia y Calidad	SQC
Síntomas del Tracto Urinario Inferior	STUI
Tomografía Computarizada	TC
Tasa de Filtración Glomerular	TFG
Terapia Transuretral con Microondas	TTUM
Terapia Térmica con Vapor de Agua	TTVA
Ablación Tansuretral con Aguja	TUNA (por sus siglas en inglés)
Estudio Cooperativo de Departamento de Asuntos Veteranos de los Estados Unidos	VA COOP
Vaporización Fotoselectiva de la Próstata	VFP
Vejiga Hiperactiva	VH
Vaporización Transuretral de la próstata	VTUP

2919

2920

2921

2922

2923

2924

2925

2926

2927

2928

2929

2930
2931
2932
2933
2934
2935
2936
2937
2938
2939
2940

2941 X. Referencias

- 2942 ¹ American Urological Association Guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH). 2010. Available
2943 from [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
2944 [2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)).
- 2945 ² DistillerSR [Computer program]. Ottawa, Canada: Evidence Partners. Available from
2946 <https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>.
- 2947 ³ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0
2948 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 2949 ⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The
2950 Cochrane Collaboration, 2014.
- 2951 ⁵ GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by
2952 Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro.org](http://www.gradepro.org).
- 2953 ⁶ Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol.
2954 2011; 64: 401.
- 2955 ⁷ Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of
2956 findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 383.
- 2957 ⁸ Lee C, Kozlowski J, Grayhack J: Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. Prostate 1997;
2958 31: 131.
- 2959 ⁹ Auffenberg G, Helfan B, McVary K: Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North
2960 Am 2009; 36: 443.
- 2961 ¹⁰ Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol
2962 1984; 132: 474.
- 2963 ¹¹ Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME et al: Dropout in a longitudinal, cohort study of urologic disease in
2964 community men. BMC Med Res Methodol 2006; 6:58.

2965 ¹² Reynard J: Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign
2966 prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Curr Opin Urol* 2004; 14: 13.

2967 ¹³ Bent S, Kane C, Shinohara K et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557.

2968 ¹⁴ Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al; Complementary and alternative medicine for urological symptoms (CAMUS)
2969 study group. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial.
2970 *JAMA* 2011; 306: 1344.

2971 ¹⁵ Welliver C, Feinstein L, Ward JB et al: Trends in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic
2972 hyperplasia, 2004 to 2013: the Urologic Diseases in America Project. *J Urol* 2020; 203: 171.

2973 ¹⁶ McVary K: BPH: Epidemiology and Comorbidities. *Am J Manag Care* 12 2006; 5 Suppl: S122.

2974 ¹⁷ Wei J, Calhoun E, Jacobsen S: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173:
2975 1256.

2976 ¹⁸ O'Leary M: LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology* 2000; 56: 7.

2977 ¹⁹ Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP et al: The american urological association symptom index for benign prostatic
2978 hyperplasia. The measurement committee of the american urological association. *J Urol* 1992; 148: 1549.

2979 ²⁰ McConnell J, Roehrborn C, Bautista O et al: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination
2980 therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387.

2981 ²¹ Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al: Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients
2982 treated with finasteride. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 35.

2983 ²² Sajadi KP, Terris MK, Hamilton RJ et al: Body mass index, prostate weight and transrectal ultrasound prostate
2984 volume accuracy. *J Urol* 2007; 178: 990.

2985 ²³ Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z et al: Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign
2986 prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol*
2987 2014; 191: 1828.

2988 ²⁴ McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al: The long-term effects of doxazosin, finasteride and the
2989 combination on the clinical progression of BPH. *NEJM* 2003; 349: 2387.

2990 ²⁵ Reynard JM, Yang Q, Donovan JL et al: The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and
2991 bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998; 82: 619.

2992 ²⁶ Brown CT, Yap T, Cromwel DA et al: Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised
2993 controlled trial. *Bmj*, 334: 25, 2007.

2994 ²⁷ Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, et al: Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive
2995 bladder symptoms in men: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180:411.

2996 ²⁸ Barry MJ, Williford WO, Chang Y et al: Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical
2997 research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic
2998 hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995; 154:1770.

2999 ²⁹ Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK: Quantifying the contribution of symptom Improvement to satisfaction of
3000 men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. *J Urol* 2014; 187:
3001 1732.

3002 ³⁰ Rieken M, Presicce F, Autorino R et al: Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in the management
3003 of benign prostatic enlargement: a systematic review and critical analysis of current evidence. *Minerva Urol Nefrol*
3004 2017; 69: 548.

3005 ³¹ Verma M, Morgan JM: The weight of the prostate gland is an excellent surrogate for gland volume.
3006 *Histopathology* 2010; 57: 55.

3007 32 Stone BV, Shoag J, Halpern JA et al: Prostate size, nocturia and the digital rectal examination: a cohort study of
3008 30 500 men.. BJU Int 2017; 119: 298.

3009 33 Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ et al: Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected
3010 community men 40–79 years old. J Urol 1999; 161: 1174.

3011 34 Lu SH, Chen CS: Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia. Formosan Journal of Surgery
3012 2014; 47: 207.

3013 35 Kim SB, Cho IC, Min SK: Prostate volume measurement by transrectal ultrasonography: comparison of height
3014 obtained by use of transaxial and midsagittal scanning. Korean J Urol 2014; 55: 470.

3015 36 Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E et al: Measurement of post-void residual urine. Neurourol Urodyn
3016 2016; 35: 55.

3017 37 Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. Br J Urol 1995; 76: 11.

3018 38 Nitti VW: Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. Rev
3019 Urol 2005; 7: S14.

3020 39 Lewis AL, Young GL, Selman LE, et al: Urodynamics tests for the diagnosis and management of bladder outlet
3021 obstruction in men: the UPSTREAM non-inferiority RCT. Health Technol Assess 2020; 24: 1.

3022 40 Rademakers KL, van Koeveeringe GA, Oelke M: Detrusor underactivity in men with lower urinary tract
3023 symptoms/benign prostatic obstruction: characterization and potential impact on indications for surgical treatment
3024 of the prostate. Curr Opin Urol 2016; 26: 3.

3025 41 McVary KT and Kaplan SA: A tower of babel in today's urology: Disagreement in concepts and definitions of lower
3026 urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia re-treatment. J Urol 2020; 204: 213.

3027 42 Taylor BL, Jaffe WI: Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the
3028 prostate (monopolar techniques). Can J Urol 2015; 22: 24.

3029 43 Lourenco T, Shaw M, Fraser C et al: The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic
3030 review of randomised controlled trials. World J Urol 2010; 28: 23.

3031 44 Abd-El Kader O, Mohy El Den K, El Nashar A et al: Transurethral incision versus transurethral resection of the
3032 prostate in small prostatic adenoma: long-term follow-up. Afr J Urol 2012; 18: 29.

3033 45 Yip SK, Chan NH, Chiu P et al: A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral
3034 vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. J Endourol 2011; 25:
3035 1889.

3036 46 Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R et al: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour
3037 resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. BJU Int.
3038 2006; 97: 85.

3039 47 Gupta NP, Doddamani D, Aron M et al: Vapor resection: a good alternative to standard loop resection in the
3040 management of prostates >40 cc. J Endourol 2002; 16: 767.

3041 48 Helke C, Manseck A, Hakenberg OW et al: Is transurethral vaporessection of the prostate better than standard
3042 transurethral resection? Eur Urol 2001; 39: 551.

3043 49 Kupeli S, Yilmaz E, Soygur T et al: Randomized study of transurethral resection of the prostate and combined
3044 transurethral resection and vaporization of the prostate as a therapeutic alternative in men with benign prostatic
3045 hyperplasia. J Endourol 2001; 15: 317.

3046 50 Perk H, Serel TA, Kosar A et al: Comparative early results of the sandwich technique and transurethral
3047 electroresection in benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer Prostatic Dis 2001; 4: 242.

- 3048 ⁵¹ Bachmann A, Tubaro A, Barber N et al: 180-W XPS GreenLight laser vaporisation versus transurethral resection
3049 of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European
3050 Multicentre Randomised Trial--the GOLIATH study. *Eur Urol* 2014; 65: 931.
- 3051 ⁵² Thomas JA, Tubaro A, Barber N et al: A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS
3052 laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic
3053 obstruction: two-yr outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol* 2016; 69: 94.
- 3054 ⁵³ Elhilali MM and Elkoushy MA: Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for
3055 treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. *Transl Androl Urol* 2016;
3056 5: 388.
- 3057 ⁵⁴ Hueber PA, Ben-Zvi T, Liberman D et al: Mid term outcomes of initial 250 case experience with GreenLight 120W-
3058 HPS Photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: comparison of prostate volumes
3059 <60 cc, 60 cc-100 cc and > 100cc. *Can J Urol* 2012; 19: 6450.
- 3060 ⁵⁵ Elshal AM, Soltan M, El-Tabey NA et al: Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs
3061 greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years
3062 outcomes. *BJU Int* 2020; 126: 731.
- 3063 ⁵⁶ Barkin J, Gange SN, et al: Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T.
3064 study. *Canadian Journal of Urology* 2017; 24: 8802.
- 3065 ⁵⁷ Gratzke C, Barber N, Speakman M, et al: Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year
3066 results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int* 2017; 119: 767.
- 3067 ⁵⁸ Albala DM, Fulmer BR, Turk TT et al: Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrix
3068 TMx-2000. *J Endourol* 2002; 16: 57.
- 3069 ⁵⁹ Brehmer M, Wiskell H, Kinn AC: Sham treatment compared with 30 or 60 min of thermotherapy for benign
3070 prostatic hyperplasia: a randomized study. *BJU Int* 1999; 84: 292.
- 3071 ⁶⁰ De la Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL et al: Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the
3072 prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003; 92: 713.
- 3073 ⁶¹ Floratos DL, Lambertus LA, Rossi C et al: Long-term followup of randomized transurethral microwave
3074 thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001; 165: 1533.
- 3075 ⁶² Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC et al: Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and
3076 transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a
3077 randomized controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 90: 853.
- 3078 ⁶³ Schelin S, Geertsen U, Walter S et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation
3079 surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized,
3080 controlled, multicenter study. *Urology* 2006, 68: 795.
- 3081 ⁶⁴ Wagrell L, Schelin S, Nordlinf J et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH-a
3082 randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002; 60: 292.
- 3083 ⁶⁵ Wagrell L, Schelin S, Nordlinf J et al: Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP
3084 for clinical BPH: A prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004; 64: 698.
- 3085 ⁶⁶ Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al: Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP
3086 for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007; 69: 91.
- 3087 ⁶⁷ Zhang B, Wu G, Chen C et al: Combination of channel-TURP and ILC versus standard TURP or ILC for elderly with
3088 benign prostatic hyperplasia: a randomized prospective trial. *Urol Int* 2011; 87: 392.
- 3089 ⁶⁸ McVary KT, Gange SN, Gittelman MC et al: Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation:
3090 a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign
3091 prostatic hyperplasia. *J Urol* 2016; 195: 1529.

3092 ⁶⁹ McVary KT, Gange SN, Gittelman MC et al: Erectile and ejaculatory function preserved with convective water
3093 vapor energy treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: randomized
3094 controlled study. *J Sex Med* 2016; 13: 924.

3095 ⁷⁰ Roehrborn C, Gange SN, Gittelman MC et al: Convective thermal therapy: durable 2-year results of randomized
3096 controlled and prospective crossover studies for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic
3097 hyperplasia. *J Urol* 2017; 197: 1507.

3098 ⁷¹ McVary KT, Roehrborn CG: Three-year outcomes of the prospective, randomized controlled Rezum System study:
3099 convective radiofrequency thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic
3100 hyperplasia. *Urology* 2018;111:1.

3101 ⁷² McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezum water vapor thermal therapy from lower urinary tract symptoms
3102 associated with benign prostatic hyperplasia: 4-year results from randomized controlled study. *Urology* 2019; 126:
3103 171.

3104 ⁷³ Hamouda A, Morsi G, Habib E et al: A comparative study between holmium laser enucleation of the prostate and
3105 transurethral resection of the prostate: 12-month follow-up. *Journal of Clinical Urology* 2014; 7: 99.

3106 ⁷⁴ Ahyai S, Lehrich K, Kuntz R: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year
3107 follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2007; 52: 1456.

3108 ⁷⁵ Gilling PJ, Wilson LC, King CJ et al: Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation
3109 of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int* 2012; 109: 408.

3110 ⁷⁶ Cui D, Sun F, Zhuo J et al: A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral
3111 resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol*
3112 2014; 32: 683.

3113 ⁷⁷ Yan H, Ou TW, Chen L et al: Thulium laser vaporesction versus standard transurethral resection of the prostate:
3114 a randomized trial with transpulmonary thermocoagulation hemodynamic monitoring. *Int J Urol* 2013; 20: 507.

3115 ⁷⁸ Świniarski PP, Stępień S, Dudzic W et al: Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral
3116 resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Cent European J Urol* 2012; 63: 130.

3117 ⁷⁹ Zhang J, Wang X, Zhang Y, et al: 1470 nm diode laser enucleation vs plasmakinetic resection of the prostate for
3118 benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *J Endourol* 2019; 33: 211.

3119 ⁸⁰ Gilling PJ, Barber N, Bidair M et al: Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of
3120 the prostate in benign prostatic hyperplasia: One-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169.

3121 ⁸¹ Gilling P, Barber N, Bidair M et al: Three-year outcomes after aquablation therapy compared to turp: Results
3122 from a blinded randomized trial. *Can J Urol* 2020; 27: 10072.

3123 ⁸² Yuan JQ, Mao C, Wong SY et al: Comparative effectiveness and safety of monodrug therapies for lower urinary
3124 tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis version 2. *Medicine*
3125 (Baltimore) 2015; 94: 974.

3126 ⁸³ Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in
3127 patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36:1.

3128 ⁸⁴ Dahm P, Brasure M, MacDonald et al: Comparative effectiveness of newer medications for lower urinary tract
3129 symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017; 71: 570.

3130 ⁸⁵ Lee M: Tamsulosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 188.

3131 ⁸⁶ Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J et al: Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the
3132 treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three
3133 double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003; 92: 257.

3134 ⁸⁷ Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al: Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist
3135 silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*
3136 2009; 181: 2634.

3137 ⁸⁸ Schwinn DA, Price DT, Narayan P et al: Alpha1-Adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract
3138 symptoms. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1423.

3139 ⁸⁹ Nieminen T, Tammela TL, Kööbi T et al: The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined
3140 regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol* 2006; 176: 2551.

3141 ⁹⁰ Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A et al: Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due
3142 to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11:
3143 1554.

3144 ⁹¹ Hellstrom WJ, Sikka SC: Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in
3145 normal volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1529.

3146 ⁹² Creta M, Cornu JN, Roehrborn C et al: Clinical efficacy of silodosin in patients with severe lower urinary tract
3147 symptoms related to benign prostatic obstruction: a pooled analysis of phase 3 and 4 trials. *Eur Urol Focus* 2020; 20:
3148 S2405.

3149 ⁹³ Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H et al: Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no
3150 seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 143.

3151 ⁹⁴ Chang D, Campbell J: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*
3152 2005; 31: 664.

3153 ⁹⁵ Abdel-Aziz S, Mamalis N: Intraoperative floppy iris syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 37.

3154 ⁹⁶ Chatziralli, IP, et al: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011.
3155 118: 730.

3156 ⁹⁷ Bell C, Hatch W, Fischer H et al: Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older
3157 men following cataract surgery. *JAMA* 2009; 116: 425.

3158 ⁹⁸ Lunacek A, Mohamad Al-Ali B, Radmayr C, et al: Ten years of intraoperative floppy iris syndrome in the era of α -
3159 blockers. *Cent Eur J Urol* 2018; 71: 98.

3160 ⁹⁹ Campbell RJ, El-Defrawy SR, Gill SS et al: Evolution in the risk of cataract surgical complications among patients
3161 exposed to tamsulosin: a population-based study. *Ophthalmology* 2019; 126: 490.

3162 ¹⁰⁰ Christou CD, Tsinopoulos, Ziakas N et al: Intraoperative floppy iris syndrome: updated perspectives. *Clin*
3163 *Ophthalmol* 2020; 14: 463.

3164 ¹⁰¹ Chang DF, Osher RH, Wang L, Koch DD. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking
3165 tamsulosin. *Ophthalmology* 2007; 114: 957.

3166 ¹⁰² Nguyen DQ, Sebastian RT, Kyle G: Surgeon's experiences of the intraoperative floppy iris syndrome in the United
3167 Kingdom. *Eye (Lond)* 2007; 21: 443.

3168 ¹⁰³ Andriole G, Bruchovsky N, Chung L et al: Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-
3169 reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399.

3170 ¹⁰⁴ Russell D, Wilson J: Steroid 5alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 25.

3171 ¹⁰⁵ Bruskewitz R, Girman C, Fowler J et al: Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life
3172 aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. ProscarLong-term Efficacy and Safety
3173 Study. *Urology* 1999; 54: 670

3174 ¹⁰⁶ Kaplan S: 5alpha-reductase inhibitors: what role should they play? *Urology* 2001; 58: 65

3175 ¹⁰⁷ Kaplan SA, Chung DE, Lee RK et al: A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign
3176 prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less
3177 sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1052.

3178 ¹⁰⁸ Elhilali M: Alfuzosin: an alpha1-receptor blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms associated
3179 with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 583.

3180 ¹⁰⁹ Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A et al: Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia:
3181 a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008; 101: 847

3182 ¹¹⁰ Saad F, Nickel J, Valiquette L et al: Early symptom improvement of benign prostatic hyperplasia (BPH) treated
3183 with once daily alfuzosin. *Can J Urol* 2005; 12: 2745.

3184 ¹¹¹ Lukacs B, Grange J, Comet D: One-year follow-up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract
3185 symptoms treated with alfuzosin in general practice according to IPSS and a health-related quality-of-life
3186 questionnaire. BPM Group in General Practice. *Urology* 2000; 55: 540

3187 ¹¹² Group TIAC-O: Safety, efficacy and impact on Patients' quality of life of a long-term treatment with the alpha(1)-
3188 blocker alfuzosin in symptomatic patients with BPH. The Italian Alfuzosin CoOperative Group. *Eur Urol* 2000; 37: 680.

3189 ¹¹³ van Kerrebroec P, Jardin A, van Cangh P et al: Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of
3190 alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: openlabel extension study. *Eur Urol*
3191 2002; 41: 54.

3192 ¹¹⁴ Emberton M, Elhilali M, Matzkin H et al: Symptom deterioration during treatment and history of AUR are the
3193 strongest predictors for AUR and BPH-related surgery in men with LUTS treated with alfuzosin 10 mg once daily.
3194 *Urology* 2005; 66: 316.

3195 ¹¹⁵ Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J et al: Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men
3196 with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 1040.

3197 ¹¹⁶ Lam J, Romas N, Lowe F: Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic
3198 hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61: 354.

3199 ¹¹⁷ Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men
3200 with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 581.

3201 ¹¹⁸ Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al: Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term
3202 changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo.
3203 PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54: 662.

3204 ¹¹⁹ Boyle P, Roehrborn C, Gould L: Baseline serum PSA levels predict degree of symptom improvement following
3205 therapy of BPH with finasteride. *Journal of Urology* 1997; 157: 134A.

3206 ¹²⁰ Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M et al: Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful
3207 predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS
3208 Study Group. *Urology* 1999; 53: 473.

3209 ¹²¹ Administration USFaD: 5-alpha reductase inhibitor information. 2016. [https://www.fda.gov/drugs/information-](https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/5-alpha-reductase-inhibitor-information)
3210 [drug-class/5-alpha-reductase-inhibitor-information](https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/5-alpha-reductase-inhibitor-information). 01/28/2021.

3211 ¹²² Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha reductase types 1 and 2
3212 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434.

3213 ¹²³ Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S et al: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic
3214 hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4- year studies. *BJU Int* 2005; 96: 572.

3215 ¹²⁴ Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al: The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower
3216 urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the
3217 CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616.

3218 ¹²⁵ Roehrborn CG, Boyle, P., Nickel, J. C., Hoefner, K., Andriole, G.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-
3219 reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434.

3220 ¹²⁶ Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia
3221 in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346: 1.

3222 ¹²⁷ Nickel JC, Gillig P, Tammela TL: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic
3223 hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011; 108: 388.

3224 ¹²⁸ Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer.
3225 *N Engl J Med* 2003; 349: 215.

3226 ¹²⁹ Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH et al: Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of
3227 prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the combination of avodart and
3228 tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011; 59: 244.

3229 ¹³⁰ Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK et al: Association of treatment with 5 α -reductase inhibitors with time to
3230 diagnosis and mortality in prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 812.

3231 ¹³¹ McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the
3232 need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety
3233 Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557.

3234 ¹³² Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia
3235 with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398.

3236 ¹³³ Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*
3237 2010; 362: 1192.

3238 ¹³⁴ Grubb RL, Andriole GL, Somerville MC et al: The REDUCE follow-up study: low rate of new prostate cancer
3239 diagnoses observed during a 2-Year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial. *J*
3240 *Urology* 2013; 189: 871.

3241 ¹³⁵ Haque N, Masumori N, Sakamoto S, et al. Superiority of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.2 mg for the
3242 treatment of moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia in Asian men. *Int J Urol.* 2018;25:944-951.

3243 ¹³⁶ Roehrborn CG, Perez I, Roos E, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin
3244 treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not
3245 improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately
3246 symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int.* 2015;116:450-459.

3247 ¹³⁷ Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z et al: Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign
3248 prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. 2014;
3249 191: 1828.

3250 ¹³⁸ Wessells H, Roy, J., Bannow, J., Grayhack, J., Matsumoto, A. M., Tenover, L., Herlihy, R., Fitch, W., Labasky, R.,
3251 Auerbach, S., Parra, R., Rajfer, J., Culbertson, J., Lee, M., Bach, M.A., Waldstreicher, J.: Incidence and severity of
3252 sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;
3253 61: 579.

3254 ¹³⁹ Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM et al: A prospective randomised placebo-controlled study of the
3255 impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower
3256 urinary tract symptoms (luts) secondary to benign prostatic hyperplasia (bph). *BJU Int* 2018; 121: 647.

3257 ¹⁴⁰ Hagberg K, Divan HA, Fang SC et al: Risk of gynecomastia and breast cancer associated with the use of 5-alpha
3258 reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *Clin Epidemiology* 2017; 9: 83.

3259 ¹⁴¹ Fang Q, Chen P, Du N et al: Analysis of data from breast diseases treated with 5-alpha reductase inhibitors for
3260 benign prostatic hyperplasia. *Clin Breast Cancer* 2019; 19: e624.

3261 ¹⁴² Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC et al: Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic
3262 hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 340.

3263 ¹⁴³ Welk B, McArthur E, Ordon M et al: The risk of dementia with the use of 5 alpha reductase inhibitors. *J Neurol*
3264 *Sci.* 2017; 379: 109.

3265 ¹⁴⁴ Welk B, McArthur E, Ordon M et al: Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA*
3266 *Intern Med* 2017; 177: 683.

3267 ¹⁴⁵ Hagberg K, Divan HA, Nickel JC et al: Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of
3268 5 α -Reductase Inhibitors Compared with Use of α -Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-
3269 Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 517.

3270 ¹⁴⁶ Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al: Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients
3271 treated with finasteride. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 35.

3272 ¹⁴⁷ Wei L, Lai E, Kao-ang Y et al: Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 α -reductase
3273 inhibitors: population based cohort study. *BMJ* 2019; 365.

3274 ¹⁴⁸ Lee S, Yang Y, Tsai T et al: 5-alpha-reductase inhibitors and the risk of diabetes mellitus: a nationwide population-
3275 based study. *The Prostate* 2016; 76: 41.

3276 ¹⁴⁹ Irwig MS: Persistent sexual side effects of finasteride: Could they be permanent? *J Sex Med* 2012; 9: 2927.

3277 ¹⁵⁰ Irwig MS: Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual
3278 side effects. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1220.

3279 ¹⁵¹ Irwig MS and Kolukula S: Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med* 2011;
3280 8: 1747.

3281 ¹⁵² Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G et al: An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term
3282 adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology* 2016; 4: 245.

3283 ¹⁵³ Bass WR, Butcher MJ, Lwin A et al: A review of the FAERS data on 5-alpha reductase inhibitors: implications for
3284 postfinasteride syndrome. *Urology* 2018; 120: 143.

3285 ¹⁵⁴ Harrell MB, Ho K, Te AE et al: An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse
3286 effects of 5-alpha reductase inhibitors. *World J Urol* 2020;

3287 ¹⁵⁵ Mondaini N, Gontero P, Giubilei G et al: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related
3288 to a placebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007; 4: 1708.

3289 ¹⁵⁶ Salonia A, Gallina A, Briganti A et al: Remembered international index of erectile function domain scores are not
3290 accurate in assessing preoperative potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic
3291 prostatectomy. *J Sex Med* 2008; 5: 677.

3292 ¹⁵⁷ Helfand BT, Fought A, Manvar A, McVary KT: Determining the utility of recalled lower urinary tract symptoms.
3293 *Urology* 2010; 76: 447.

3294 ¹⁵⁸ Hill AB: The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295.

3295 ¹⁵⁹ Fwu CW KZ, McVary KT, Burrows PK et al: Cross-sectional and longitudinal associations of sexual function with
3296 lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2015; 193: 231.

3297 ¹⁶⁰ Unger JM TC, Thompson IM Jr, Tangen CM et al: Long-term consequences of finasteride vs placebo in the prostate
3298 cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: 1.

3299 ¹⁶¹ Hagberg KW, Divan HA, Persson R et al: Risk of erectile dysfunction associated with use of 5- α reductase inhibitors
3300 for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population based studies using the Clinical Practice Research Datalink.
3301 *BMJ* 2016; 354: i4823.

3302 ¹⁶² Boccon-Gibod L, Valton M, Ibrahim H et al: [Effect of dutasteride on reduction of intraoperative bleeding related
3303 to transurethral resection of the prostate]. *Prog Urol* 2005; 15: 1085.

3304 ¹⁶³ Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL et al: Blood loss and postoperative complications associated with
3305 transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int* 2007; 99: 587.

3306 ¹⁶⁴ Donohue JF, Sharma H, Abraham R et al: Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo
3307 controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002; 168: 2024.

3308 ¹⁶⁵ Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG: Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of
3309 treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58: 972.

3310 ¹⁶⁶ Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al: Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for
3311 benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74: 51.

3312 ¹⁶⁷ Ozdal O, Ozden C, Benli K et al: Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who
3313 were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate Cancer*
3314 *Prostatic Dis* 2005; 8: 215.

3315 ¹⁶⁸ Lund L, Moller Ernst-Jensen K, torring N et al: Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before
3316 transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 160.

3317 ¹⁶⁹ Hahn RG, Fagerstrom, T., Tammela, T. L., Van Vierssen Trip, O., Beisland, H. O., Duggan, A. and Morrill, B.: Blood
3318 loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with
3319 dutasteride. *BJU Int* 2007; 99: 587.

3320 ¹⁷⁰ Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA et al: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90:
3321 836.

3322 ¹⁷¹ Mulhall JP, Guhring P, Parker M et al: Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract
3323 symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662.

3324 ¹⁷² McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al: Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to
3325 benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401.

3326 ¹⁷³ Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al: Tadalafil 2.5 or 5 mg Administered Once Daily for 12 Weeks in Men
3327 with Both Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a Randomized,
3328 Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *JSM* 2012; 9: 271.

3329 ¹⁷⁴ Kim SC, Park JK, Kim SW et al: Tadalafil Administered Once Daily for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms
3330 in Korean men with Benign Prostatic Hyperplasia: Results from a Placebo-Controlled Pilot Study Using Tamsulosin as
3331 an Active Control. *LUTS* 2011; 3: 86.

3332 ¹⁷⁵ Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al: Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary
3333 Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-
3334 Controlled Clinical Trial. *Euro Urol* 2012; 61: 917.

3335 ¹⁷⁶ Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al: Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower
3336 urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-
3337 blind, placebo-controlled trial. *Euro Urol* 2011; 60: 1105.

3338 ¹⁷⁷ Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A et al: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract
3339 symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *JU* 2008; 180: 1228.

3340 ¹⁷⁸ Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in japanese
3341 men with benign prostatic hyperplasia: results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study with a 42-week
3342 open-label extension. *LUTS* 2012; 4: 110.

3343 ¹⁷⁹ Takeda M, Yokoyama O, Lee S et al: Tadalafil 5 mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms
3344 suggestive of benign prostatic hyperplasia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried
3345 out in Japan and Korea. *Int J Urol* 2014 ;21: 670.

3346 ¹⁸⁰ Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC et al: Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign
3347 prostatic hyperplasia: A randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013;
3348 20: 193.

3349 ¹⁸¹ Zhang Z, Li H, Zhang X et al: Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once-daily in Asian men with both lower urinary
3350 tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: A phase 3, randomized,
3351 double-blind, parallel, placebo- and tamsulosin-controlled study. *Int J Urol* 2019;26:192.

3352 ¹⁸² Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al: Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary
3353 tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical
3354 trial. *J Urol* 2013; 189: S135.

3355 ¹⁸³ McVary KT, Monning W, Camps JL et al: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in
3356 men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a
3357 randomized, double-blind trial. *JU* 2007; 177: 1071.

3358 ¹⁸⁴ Burnett AL, Nehra A, Breaux RH et al: Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 633.

3359 ¹⁸⁵ Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic
3360 hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:
3361 533.

3362 ¹⁸⁶ Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in
3363 combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and
3364 Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119.

3365 ¹⁸⁷ Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM et al: Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)
3366 trial. *Control Clin Trials* 2003; 24: 224.

3367 ¹⁸⁸ Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L et al: Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults:
3368 AUA/SUFU Guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558.

3369 ¹⁸⁹ Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al: Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin ocs in men with
3370 voiding and storage lower urinary tract symptoms: Results from a phase 2, dose-finding study (saturn). *Eur Urol*
3371 2013; 64: 398.

3372 ¹⁹⁰ Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary
3373 tract symptoms and overactive bladder: A randomized controlled trial. *Jama* 2006; 296: 2319.

3374 ¹⁹¹ Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al: Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men
3375 with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: Effects on urinary symptoms assessed by the
3376 international prostate symptom score. *BJU Int* 2008; 102: 1133.

3377 ¹⁹² Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al: Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with
3378 lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: Effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55:
3379 472.

3380 ¹⁹³ Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al: Effects of Serum PSA on Efficacy of Tolterodine Extended Release With
3381 or Without Tamsulosin in Men With LUTS, Including OAB. *Urology*, 2008; 72: 1061.

3382 ¹⁹⁴ Kim TH, Jung W, Suh YS et al: Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with
3383 an α -blocker in men with lower urinary tract symptoms (luts) and overactive bladder: A randomized controlled trial.
3384 *BJU Int* 2016; 117: 307.

3385 ¹⁹⁵ Richardson K, Fox C, Maidment et al: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study *BMJ* 2018;
3386 361 :k1315.

3387 ¹⁹⁶ Coupland CAC, Hill T, Denning T et al: Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control
3388 study. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 1084.

3389 ¹⁹⁷ van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al: Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral
3390 controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: Efficacy and safety results
3391 from the randomised controlled neptune trial. *Eur Urol* 2013; 64: 1003.

3392 ¹⁹⁸ Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al: Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker
3393 treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825.

3394 ¹⁹⁹ Memon I, Javed A, Pirzada AJ et al: Efficacy of alfuzosin with or without tolterodine, in benign prostatic
3395 hyperplasia (BPH) having irritative (overactive bladder) symptoms. *RJM* 2014; 39: 421.

3396 ²⁰⁰ Lee SH, Chung BH, Kim SJ et al: Initial combined treatment with anticholinergics and α -blockers for men with
3397 lower urinary tract symptoms related to bph and overactive bladder: A prospective, randomized, multi-center,
3398 double-blind, placebo-controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 320.

3399 ²⁰¹ Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al: Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of
3400 overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534.

3401 ²⁰² Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J et al: Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of
3402 overactive bladder in men receiving α -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2011; 109: 1831.

3403 ²⁰³ Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH et al: Urodynamics and safety of the b3-adrenoceptor agonist mirabegron
3404 in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *JU* 2013; 190: 1320.

3405 ²⁰⁴ Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al: Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy
3406 to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized,
3407 prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941.

3408 ²⁰⁵ Goldfischer E, Kowalczyz JJ, Clark WR et al: Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and
3409 symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant α 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter
3410 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79: 876.

3411 ²⁰⁶ Kim SW, Park NC, Lee SW et al: Efficacy and safety of a fixed-dose combination therapy of tamsulosin and tadalafil
3412 for patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results of a randomized, double-blinded,
3413 active-controlled trial. *JSM* 2017; 14: 1018.

3414 ²⁰⁷ Gacci M, Vittori G, Tosi N et al: A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil
3415 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms
3416 secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 1624.

3417 ²⁰⁸ Agrawal MS, Yadav A, Yadav H et al: A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the
3418 management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*
3419 2009; 25: 474.

3420 ²⁰⁹ Al-Hashimi MM: Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention of benign prostatic
3421 hyperplasia. *Therapy* 2007; 4.

3422 ²¹⁰ Salem Mohamed SH, El Ebiary MF, Badr MM: Early versus late trial of catheter removal in patients with urinary
3423 retention secondary to benign prostatic hyperplasia under tamsulosin treatment. *Urol Sci* 2018; 0.

3424 ²¹¹ Kara O, Yazici M: Is the double dose alpha-blocker treatment superior than the single dose in the management
3425 of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia? *Urology* 2014; 11: 1673.

3426 ²¹² Kumar S, Tiwari DP, Ganesamoni R et al: Prospective randomized placebo-controlled study to assess the safety
3427 and efficacy of silodosin in the management of acute urinary retention. *Urology* 2013; 82: 171.

3428 ²¹³ Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V: Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from
3429 benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005; 95: 354.

3430 ²¹⁴ Maldonado-Avila M, Manzanilla-Garcia HA, Sierra-Ramirez JA et al: A comparative study on the use of tamsulosin
3431 versus alfuzosin in spontaneous micturition recovery after transurethral catheter removal in patients with benign
3432 prostatic growth. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 687.

3433 215 McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell IDC et al: Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute
3434 urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int* 1999; 84: 622.

3435 216 McNeill SA, Hargreave TB, et al: Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary
3436 retention. *Urology* 2004; 171: 2316.

3437 217 McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG et al: Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary
3438 retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83.

3439 218 Patil SB, Ranka K, Kundargi VS, et al. Comparison of tamsulosin and silodosin in the management of acute urinary
3440 retention secondary to benign prostatic hyperplasia in patients planned for trial without catheter. A prospective
3441 randomized study. *Cent European J Urol* 2017; 70: 259.

3442 219 Prieto L, Romero J, Lopez C et al: Efficacy of doxazosin in the treatment of acute urinary retention due to benign
3443 prostate hyperplasia. *Urologia Internationalis* 2008; 81; 66.

3444 220 Shah T, Palit V, Biyani S et al: Randomised, placebo controlled, double blind study of alfuzosin SR in patients
3445 undergoing trial without catheter following acute urinary retention. *Eur Urol* 2002; 42: 329.

3446 221 Sharifi SH, Mokarrar MH, Khaledi F et al: Does sildenafil enhance the effect of tamsulosin in relieving acute urinary
3447 retention? *Int Braz J Urol* 2014; 40: 373.

3448 222 Tiong HY, Tibung MJB, Macalalag M et al: Alfuzosin 10 mg once daily increases the chances of successful trial
3449 without catheter after acute urinary retention secondary to benign prostate hyperplasia. *Urologia Internationalis*
3450 2009; 83: 44.

3451 223 Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia
3452 in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346: 1.

3453 224 Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL et al: Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries:
3454 1984 to 1997. *J Urol* 2000; 164: 1212.

3455 225 Malaeb BS, Yu X, McBean AM et al: National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in the
3456 United States (2000-2008). *Urology* 2012; 79 :1111.

3457 226 Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cardoso JV et al: The impact of medical therapy on surgery for
3458 benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992-2002). *BJU Int* 2005; 96: 1045.

3459 227 Choi SY, Kim TH, Myung SC et al: Impact of changing trends in medical therapy on surgery for benign prostatic
3460 hyperplasia over two decades. *Korean J Urol* 2012; 53: 23.

3461 228 Izzard J, Nickel JC: Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: two decades of change.
3462 *BJU Int* 2011; 108: 89.

3463 229 Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW et al: A prospective study of the natural history of hematuria associated
3464 with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163: 496.

3465 230 Stoffel JT, Peterson AC, Sandhu JS et al: Aua white paper on nonneurogenic chronic urinary retention: Consensus
3466 definition, treatment algorithm, and outcome end points. *J Urol* 2017; 198: 153.

3467 231 Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A et al: A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and
3468 complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic
3469 obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066.

3470 232 Tang Y, Li J, Pu C et al: Bipolar transurethral resection versus monopolar transurethral resection for benign
3471 prostatic hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014; 28: 1107.

3472 233 Omar MI, Lam TB, Alexander CE et al: Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar
3473 compared with monopolar transurethral resection of the prostate (turp). *BJU Int* 2014; 113: 24.

3474 ²³⁴ Burke N, Whelan JP, Goeree L et al: Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the
3475 prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology* 2010; 75:
3476 1015.

3477 ²³⁵ Mamoulakis C, Ubbink DT and de la Rosette JJ: Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate:
3478 A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009; 56: 798.

3479 ²³⁶ Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT et al: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative
3480 complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243.

3481 ²³⁷ Ou R, You M, Tang P et al: A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the
3482 prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology* 2010; 76: 958.

3483 ²³⁸ Simforoosh N, Abdi H, Kashi AH et al: Open prostatectomy versus transurethral resection of the prostate, where
3484 are we standing in the new era? A randomized controlled trial. *Urol J* 2010; 7: 262.

3485 ²³⁹ Xie JB, Tan YA, Wang FL et al: Extraperitoneal laparoscopic adenectomy (Madigan) versus bipolar transurethral
3486 resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia greater than 80 ml: complications and functional outcomes
3487 after 3-year follow-up. *J Endourol* 2014; 28: 353.

3488 ²⁴⁰ Baumert H, Ballaro A, Dugardin F et al: Laparoscopic versus open simple prostatectomy: A comparative study. *J*
3489 *Urol* 2006; 175: 1691.

3490 ²⁴¹ Porpiglia F, Terrone C, Renard J et al: Transcapsular adenectomy(Millin): A comparative study, extraperitoneal
3491 laparoscopy versus open surgery. *Eur Urol* 2006; 49: 120.

3492 ²⁴² McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ et al: Laparoscopic versus open simple prostatectomy: An evaluation of
3493 morbidity. *J Endourol* 2009; 23: 129.

3494 ²⁴³ Garcia-Segui A, Gascon-Mir M: Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open
3495 adenectomy. *Actas Urol Esp* 2012; 36: 110.

3496 ²⁴⁴ Demir A, Gunseren KO, Kordan Y et al: Open vs laparoscopic simple prostatectomy: A comparison of initial
3497 outcomes and cost. *J Endourol* 2016; 30: 884.

3498 ²⁴⁵ Garcia-Segui A, Angulo JC: Prospective study comparing laparoscopic and open adenectomy: Surgical and
3499 functional results. *Actas Urol Esp* 2016; 41: 47.

3500 ²⁴⁶ Jinze Li, Dehong Cao, Lei Peng et al: Comparison between minimally invasive simple prostatectomy and open
3501 simple prostatectomy for large prostates: A systematic review and meta-analysis of comparative trials. *J Endourol*;
3502 33: No. 9.

3503 ²⁴⁷ Sorokin I, Sundaram V, Singla N et al: Robot-assisted versus open simple prostatectomy for benign prostatic
3504 hyperplasia in large glands: A propensity score-matched comparison of perioperative and short-term outcomes. *J*
3505 *Endourol* 2017; 31: 1164.

3506 ²⁴⁸ Mourmouris P, Keskin SM, Skolarikos A et al: A prospective comparative analysis of robot-assisted vs open simple
3507 prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2018; 123: 313.

3508 ²⁴⁹ Nestler S, Bach T, Herrmann T et al: Surgical treatment of large volume prostates: A matched pair analysis
3509 comparing the open, endoscopic (ThuVEP) and robotic approach. *World J Urol* 2018.

3510 ²⁵⁰ Moschovas MC, Timóteo F, Lins L et al: Robotic surgery techniques to approach benign prostatic hyperplasia
3511 disease: A comprehensive literature review and the state of art. *Asian J Urol* 2021; 8: 81.

3512 ²⁵¹ Ganesan V, Steinberg RL, Garbens A et al: Single-port robotic-assisted simple prostatectomy is associated with
3513 decreased post-operative narcotic use in a propensity score matched analysis. *J Robot Surg* 2021. Online ahead of
3514 print.

3515 ²⁵² Reich O, Gratzke C, Stief CG: Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006; 49:
3516 970.

- 3517 ²⁵³ Abd-El Kader O, Mohy El Den K, El Nashar A et al: Transurethral incision versus transurethral resection of the
3518 prostate in small prostatic adenoma: long-term follow-up. *Afr J Urol* 2012; 18: 29.
- 3519 ²⁵⁴ Geavlete B, Bulai C, Ene C et al: Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy:
3520 optimal treatment alternatives in large prostate cases? *J Endourol* 2015; 29: 323.
- 3521 ²⁵⁵ Elsakka A, Eltatawy H, Almekaty K et al: A prospective randomized controlled study comparing bipolar plasma
3522 vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. *Arab J Urol* 2017; 14: 280.
- 3523 ²⁵⁶ Falahatkar S, Mokhtari G, Moghaddam K et al: Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign
3524 prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. *Int Braz J Urol* 2014; 40: 346.
- 3525 ²⁵⁷ Geavlete B, Georgescu D, Multescu R et al: Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A
3526 prospective, randomized, long-term comparison. *Urology* 2011; 78: 930.
- 3527 ²⁵⁸ Geavlete B, Stanescu F, Moldoveanu C et al: Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the
3528 prostate and standard monopolar resection: a prospective, randomized comparison of a new technological advance.
3529 *BJU Int* 2014; 113: 288.
- 3530 ²⁵⁹ Hoekstra RJ, Van Melick HH, Kok ET et al: A 10-year follow-up after transurethral resection of the prostate,
3531 contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia; long-term results of
3532 a randomized controlled trial. *BJU Int* 2010; 106: 822.
- 3533 ²⁶⁰ Karaman MI, Kaya C, Ozturk M et al: Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and
3534 transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol* 2005; 19: 734.
- 3535 ²⁶¹ Kaya C, Ilktac A, Gokmen E et al: The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using
3536 plasmakinetic energy. *BJU Int* 2007; 99: 845.
- 3537 ²⁶² Koca O, Keles MO, Kaya C et al: Plasmakinetic vaporization versus transurethral resection of the prostate: six-
3538 year results. *Turk J Urol* 2014; 40:134.
- 3539 ²⁶³ Nuhoglu B, Balci MB, Aydin M et al: The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign
3540 prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2011; 87: 400.
- 3541 ²⁶⁴ van Melick HH, van Venrooij GE, Eckhardt MD et al: A randomized controlled trial comparing transurethral
3542 resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic
3543 hyperplasia: analysis of subjective changes, morbidity and mortality. *J Urol* 2003; 169:1411.
- 3544 ²⁶⁵ van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA: Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate,
3545 contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 2003; 62:1029.
- 3546 ²⁶⁶ Zhang SY, Hu H, Zhang XP et al: Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-
3547 type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl)*
3548 2012; 125: 3811.
- 3549 ²⁶⁷ Ekengren J, Haendler L, Hahn RG. Clinical outcome 1 year after transurethral vaporization and resection of the
3550 prostate. *Urology* 2000; 55: 231.
- 3551 ²⁶⁸ Hammadeh MY, Fowles GA, Singh M, Philp T: Transurethral eletrovaporization of the prostate-a possible
3552 alternative to transurethral resection: a one year follow-up of a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998; 81:
3553 721.
- 3554 ²⁶⁹ Hammadeh MY, Madaan S, Singh M et al: A 3-year follow up of a prospective randomized trial comparing
3555 transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Int* 2000; 86: 648.
- 3556 ²⁷⁰ McAllister WJ, Karim O, Samra DR et al: Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than
3557 conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Int* 2003; 91: 211.
- 3558 ²⁷¹ Fowler C, McAllister W, Plail R et al: Randomized evaluation of alternative electrosurgical modalities to treat
3559 bladder outflow obstruction in mean with benign prostatic hyperplasia. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1.

3560 ²⁷² Nuhoglu B, Ayyildiz A, Fidan V et al: Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than
3561 standard transurethral prostatectomy? 5-year follow up. J Endourol 2005; 19: 79.

3562 ²⁷³ Erdagi U, Akman RY, Sargin SY et al: Transurethral electrovaporization of the prostate versus transurethral
3563 resection of the prostate: a prospective randomized study. Arch Ital Urol Androl 1999; 71: 125.

3564 ²⁷⁴ Yip SK, Chan NH, Chiu P et al: A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral
3565 vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. J Endourol 2011; 25:
3566 1889.

3567 ²⁷⁵ Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R et al: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour
3568 resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. BJU Int.
3569 2006; 97: 85.

3570 ²⁷⁶ Gupta NP, Doddamani D, Aron M et al: Vapor resection: a good alternative to standard loop resection in the
3571 management of prostates >40 cc. J Endourol 2002; 16: 767.

3572 ²⁷⁷ Helke C, Manseck A, Hakenberg OW et al: Is transurethral vaporesction of the prostate better than standard
3573 transurethral resection? Eur Urol 2001; 39: 551.

3574 ²⁷⁸ Kupeli S, Yilmaz E, Soygur T et al: Randomized study of transurethral resection of the prostate and combined
3575 transurethral resection and vaporization of the prostate as a therapeutic alternative in men with benign prostatic
3576 hyperplasia. J Endourol 2001; 15: 317.

3577 ²⁷⁹ Perk H, Serel TA, Kosar A et al: Comparative early results of the sandwich technique and transurethral
3578 electroresection in benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer Prostatic Dis 2001; 4: 242.

3579 ²⁸⁰ Albino G, Marucco EC: TURP and PVP treatments are really similar? From subjective feeling to objective data.
3580 Pilot study (proof of concept) prospective randomized trial. Arch Ital Urol Androl 2012; 84: 220.

3581 ²⁸¹ Bachmann A, Schürch L, Ruszat R et al: Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the
3582 prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol
3583 2005; 48: 965.

3584 ²⁸² Bouchier-Hayes DM: Photoselective vaporization of the prostate – towards a new standard. Prostate Cancer
3585 Prostatic Dis 2007; 10: S10.

3586 ²⁸³ Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P et al: A randomized trial of photoselective vaporization of the
3587 prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up.
3588 BJU Int 2010; 105: 964.

3589 ²⁸⁴ Horasanli K, Silay MS, Altay B et al: Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus
3590 transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial.
3591 Urology 2008; 71: 247.

3592 ²⁸⁵ Mohanty NK, Vasaudeva P, Kumar A et al: Photoselective vaporization of prostate vs. transurethral resection of
3593 prostate: A prospective, randomized study with one year follow-up. Indian J Urol 2012; 28: 307.

3594 ²⁸⁶ Nomura H, Seki N, Yamaguchi A et al: Comparison of photoselective vaporization and standard transurethral
3595 resection of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2009; 16: 657.

3596 ²⁸⁷ Ruszat R, Wyler SF, Seitz M et al: Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate
3597 and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. BJU Int 2008;
3598 102: 1432.

3599 ²⁸⁸ Tasci AI, Tugcu V, Sahin S et al: Rapid communication: photoselective vaporization of the prostate versus
3600 transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-
3601 year follow-up. J Endourol 2008; 22: 347.

3602 ²⁸⁹ Tugcu V, Tasci AI, Sahin S et al: Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral
3603 resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. J Endourol 2008; 22:
3604 1519.

3605 ²⁹⁰ Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection
3606 of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. Eur
3607 Urol 2010; 58: 349.

3608 ²⁹¹ Bowen JM, Whelan JP, Hopkins RB et al: Photoselective vaporization for the treatment of benign prostatic
3609 hyperplasia. Ont Health Technol Assess Ser 2013; 13: 1.

3610 ²⁹² Capitan C, Blazquez C, Martin MD et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection
3611 of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized
3612 clinical trial with 2-year follow-up. Eur Urol 2011; 60: 734.

3613 ²⁹³ Liatsikos E, Kyriazis I, Kallidonis P et al: Photoselective GreenLight? laser vaporization versus transurethral
3614 resection of the prostate in Greece: a comparative cost analysis. J Endourol 2012; 26: 168.

3615 ²⁹⁴ Lukacs B, Loeffler J, Bruyere F et al: Photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser
3616 compared with monopolar transurethral resection of the prostate: a multicenter randomized controlled trial. Eur
3617 Urol 2012; 61: 1165.

3618 ²⁹⁵ Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB et al: GreenLight HPSTM 120-W laser vaporization vs
3619 transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic
3620 investigation. BJU Int 2012; 110: 1184.

3621 ²⁹⁶ Telli O, Okutucu TM, Suer E et al: A prospective, randomized comparative study of monopolar transurethral
3622 resection of the prostate versus photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser, in
3623 prostates less than 80 cc. Ther Adv Urol 2015; 7: 3.

3624 ²⁹⁷ Xue B, Zang Y, Zhang Y et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the
3625 prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized trial. J Xray Sci Technol 2013; 21:
3626 125.

3627 ²⁹⁸ Kumar A, Vasudeva P, Kumar N et al: A prospective randomized comparative study of monopolar and bipolar
3628 transurethral resection of the prostate and photoselective vaporization of the prostate in patients who present with
3629 benign prostatic obstruction: a single center experience. J Endourol 2013; 27:1245.

3630 ²⁹⁹ Kumar N, Vasudeva P, Kumar A et al: Prospective randomized comparison of monopolar TURP, bipolar TURP and
3631 photoselective vaporization of the prostate in patients with benign prostatic obstruction: 36 months outcome. Low
3632 Urin Tract Symptoms 2018; 10: 17.

3633 ³⁰⁰ Bachmann A, Tubaro A, Barber N et al: A European multicenter randomized noninferiority trial comparing 180 W
3634 GreenLight XPS laser vaporization and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic
3635 obstruction: 12-month results of the GOLIATH study. J Urol 2015; 193: 570.

3636 ³⁰¹ Elhilali MM and Elkoushy MA: Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for
3637 treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. Transl Androl Urol 2016;
3638 5: 388.

3639 ³⁰² Hueber PA, Ben-Zvi T, Liberman D et al: Mid term outcomes of initial 250 case experience with GreenLight 120W-
3640 HPS Photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: comparison of prostate volumes
3641 <60 cc, 60 cc-100 cc and > 100cc. Can J Urol 2012; 19: 6450.

3642 ³⁰³ Rukstalis D, Grier D, Stroup SP: Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the
3643 MedLift Study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2019; 22: 411.

3644 ³⁰⁴ McVary KT, Gange SN, Shore ND et al: Treatment of LUTS secondary to BPH while preserving sexual function:
3645 randomized controlled study of prostatic urethral lift. J Sex Med 2014; 11: 279.

- 3646 305 Woo HH, Bolton DM, Laborde E et al: Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel
3647 treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 568.
- 3648 306 De la Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL et al: Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the
3649 prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003; 92: 713.
- 3650 307 Floratos DL, Lambertus LA, Rossi C et al: Long-term followup of randomized transurethral microwave
3651 thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001; 165: 1533.
- 3652 308 Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC et al: Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and
3653 transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a
3654 randomized controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 90: 853.
- 3655 309 Schelin S, Geertsen U, Walter S et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation
3656 surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized,
3657 controlled, multicenter study. *Urology* 2006; 68: 795.
- 3658 310 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH-a
3659 randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002; 60: 292.
- 3660 311 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP
3661 for clinical BPH: A prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004; 64: 698.
- 3662 312 Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al: Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP
3663 for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007; 69: 91.
- 3664 313 Zhang B, Wu G, Chen C et al: Combination of channel-TURP and ILC versus standard TURP or ILC for elderly with
3665 benign prostatic hyperplasia: a randomized prospective trial. *Urol Int* 2011; 87: 392.
- 3666 314 Urologix: <https://www.urologix.com/clinicians/cooled-thermotherapy.php>. 01/18/2021.
- 3667 315 McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al: Update on AUA guideline on the management of benign prostatic
3668 hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 1793.
- 3669 316 Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M et al: From "gold standard" resection to reproducible "future standard"
3670 endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urol Nefrol* 2017;
3671 69: 446.
- 3672 317 Habib El, ElSheemy MS, Hossam A et al: Holmium laser enucleation versus bipolar plasmakinetic resection for
3673 management of lower urinary tract symptoms in patients with large-volume benign prostatic hyperplasia:
3674 Randomized-controlled trial. *J Endourol* 2020;
- 3675 318 Jhanwar A, Sinha RJ, Bansal A et al: Outcomes of transurethral resection and holmium laser enucleation in more
3676 than 60 g of prostate: A prospective randomized study. *Urol Ann* 2017; 9: 45.
- 3677 319 Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K et al: Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral
3678 electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004; 172: 1012.
- 3679 320 Tan A, Gilling P, Kennett K et al: A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with
3680 transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic
3681 hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003; 170: 1270.
- 3682 321 Wilson L, Gilling P, Williams A et al: A randomized trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral
3683 resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol* 2006; 50: 569.
- 3684 322 Chen Y, Chen Q, Wang et al: A Prospective randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the
3685 prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. *J Urol* 2013; 189: 217.
- 3686 323 Fayad AS, Elsheikh MG, Zakaria T et al: Holmium laser enucleation of the prostate versus bipolar resection of the
3687 prostate: a prospective randomized study. "pros and cons". *Urology* 2015; 86: 1037.

3688 ³²⁴ Hamouda A, Morsi G, Habib E et al: A comparative study between holmium laser enucleation of the prostate and
3689 transurethral resection of the prostate: 12-month follow-up. *Journal of Clinical Urology* 2014; 7: 99.

3690 ³²⁵ Bašić D, Stankovic J, Potic M et al: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: a
3691 comparison of clinical results. *Acta Chir Iugosl* 2013; 60: 15.

3692 ³²⁶ Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can*
3693 *J Urol* 2010; 17: 5447.

3694 ³²⁷ Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK et al: Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early
3695 postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int* 2009; 82: 130.

3696 ³²⁸ Sun N, Fu Y, Tian T et al: Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate:
3697 a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1277.

3698 ³²⁹ Cui D, Sun F, Zhuo J et al: A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral
3699 resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol*
3700 2014; 32: 683.

3701 ³³⁰ Yang Z, Wang X, Liu T: Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized
3702 prospective trial with 18 month follow up. *Urology* 2013; 81: 396.

3703 ³³¹ Yang Z, Liu T, Wang X: Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a
3704 randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers Med Sci* 2016; 31: 1797.

3705 ³³² Wei H, Shao Y, Sun F et al: Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates larger than 80 ml.
3706 *World J Urol* 2014; 32: 1077.

3707 ³³³ Yan H, Ou TW, Chen L et al: Thulium laser vaporesction versus standard transurethral resection of the prostate:
3708 a randomized trial with transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring. *Int J Urol* 2013; 20: 507.

3709 ³³⁴ Świniarski PP, Stępień S, Dudzic W et al: Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral
3710 resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Cent European J Urol* 2012; 63: 130.

3711 ³³⁵ Peng B, Wang G, Zheng J et al: A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar
3712 transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU International* 2012; 111:
3713 633.

3714 ³³⁶ Bozzini G, Seveso M, Melegari S et al: Thulium laser enucleation (ThuLEP) versus transurethral resection of the
3715 prostate in saline (TURis): a randomized prospective trial to compare intra and early postoperative outcomes. *Actas*
3716 *Urological Espanolas* 2017; 41: 309.

3717 ³³⁷ Chang CH, Lin TP, Chang YH et al: Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year
3718 follow-up study. *BMC Urology* 2015; 15: 40.

3719 ³³⁸ Fu WJ, Zhang X, Yang Y et al: Comparison of 2-μm continuous wave laser vaporesction of the prostate and
3720 transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology* 2010; 75:
3721 194.

3722 ³³⁹ Gilling P, Barber N, Bidair M et al: Water: A double-blind, randomized, controlled trial of aquablation(®) vs
3723 transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2018; 199: 1252.

3724 ³⁴⁰ Gilling PJ, Barber N, Bidair M et al: Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of
3725 the prostate in benign prostatic hyperplasia: One-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169.

3726 ³⁴¹ Plante M, Gilling P, Barber N et al: Symptom relief and anejaculation after aquablation or transurethral resection
3727 of the prostate: Subgroup analysis from a blinded randomized trial. *BJU Int* 2019; 123: 651.

3728 ³⁴² Gilling P, Barber N, Bidair M et al: Two-year outcomes after aquablation compared to turp: Efficacy and
3729 ejaculatory improvements sustained. *Adv Ther* 2019; 36: 1326.

3730 ³⁴³ Desai M, Bidair M, Bhojani N et al: Water ii (80-150 ml) procedural outcomes. *BJU Int* 2019; 123: 106.

3731 ³⁴⁴ Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM et al: Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and
3732 PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a
3733 single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 44.

3734 ³⁴⁵ Gao Y, Huang Y, Zhang R et al: Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral
3735 resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled trial. *Radiology* 2014; 270: 920.

3736 ³⁴⁶ Abt D, Hechelhammer L, Mullhaupt G et al: Comparison of prostatic artery embolization (PAE) versus
3737 transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomized, open label, non-
3738 inferiority trial. *BMJ* 2018; 361:k2338.

3739 ³⁴⁷ Rastinehad AR, Ost MC, VanderBrink BA et al: Persistent prostatic hematuria. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 159.

3740 ³⁴⁸ Kirby R: A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients
3741 with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; 91: 41.

3742 ³⁴⁹ Pompeo A, Rosenblatt C, Bertero E et al: A randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability
3743 of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Brazil. *Int J Clin*
3744 *Pract* 2006; 60: 1172.

3745

3746 ³⁵⁰ Samli M, Dincel C: Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover
3747 in non-responders. *Urol Int* 2004; 73: 125.

3748 ³⁵¹ Baldwin K, Ginsberg P, Roehrborn C et al: Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with
3749 finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic
3750 hyperplasia. *Urology* 2001; 58: 203.

3751 ³⁵² Fawzy A, Hendry A, Cook E et al: Long-term (4 year) efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of
3752 concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Int J Urol* 1999; 6: 346.

3753 ³⁵³ Chung B, Hong S: Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal
3754 therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension. *BJU Int*
3755 2006; 97: 90.

3756 ³⁵⁴ De Rose A, Carmignani G, Corbu C et al: Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of
3757 sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2002; 68: 95.

3758 ³⁵⁵ Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al: Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients
3759 who were candidates for transurethral resection of the prostate (tur-p): A randomized controlled study. *Prostate*
3760 *Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 215.

3761 ³⁵⁶ Tapping CR, Macdonald A, Hadi M et al: Prostatic artery embolization (pae) for benign prostatic hyperplasia (bph)
3762 with haematuria in the absence of an upper urinary tract pathology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 1160.

3763 ³⁵⁷ Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early
3764 postoperative period and perioperative morbidity. *Urologia Internationalis*. 2009;82(2):130-135.

3765 ³⁵⁸ Montorsi F, Naspro R, Salonia A et al: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate:
3766 results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J*
3767 *Urol* 2004; 172: 1926.

3768 ³⁵⁹ Xia SJ, Zhuo J, Sun XW et al: Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized
3769 prospective trial. *Euro Urol* 2008; 53: 382.

3770 ³⁶⁰ Bishop CV, Liddell H, Ischia J et al: Holmium laser enucleation of the prostate: comparison of immediate
3771 postoperative outcomes in patients with and without antithrombotic therapy. *Curr Urol* 2013; 7: 28.

3772 ³⁶¹ El Tayeb MM, Jacob JM, Bhojani N et al: Holmium laser enucleation of the prostate in patients requiring
3773 anticoagulation. *J Endourol* 2016; 30: 805.

- 3774 ³⁶² Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann T.R.W. Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen K.A.O.
3775 Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction
3776 (BPO) Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. 978-90-79754-91-5. Publisher: EAU Guidelines
3777 Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
- 3778 ³⁶³ Elzayat E., Habib E, Elhilali M: Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or
3779 with bleeding disorders. J Urol 2006; 175: 1428.
- 3780 ³⁶⁴ Rivera M, Krambeck A, Lingeman J: Holmium laser enucleation of the prostate in patients requiring
3781 anticoagulation. Curr Urol Rep 2017; 18: 77.
- 3782 ³⁶⁵ Macchione L, Mucciardi G, Gali' A et al: Efficacy and safety of prostate vaporesction using a 120-W 2-µm
3783 continuous-wave Tm:YAG laser (RevoLix 2) in patients on continuous oral anticoagulant or antiplatelet therapy. Int
3784 Urol Nephrol 2013; 45: 1545.
- 3785 ³⁶⁶ Descazeaud A, Robert G, Azzousi AR et al: Committee for lower urinary tract symptoms of the French Association
3786 of Urology. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. BJU
3787 Int 2009; 103: 1162.
- 3788 ³⁶⁷ Netsch C, Stoehrer M, Brünig M et al: Safety and effectiveness of thulium vapoenucleation of the prostate
3789 (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. World J Urol 2014; 32: 165.
- 3790 ³⁶⁸ Sener TE, Butticiè S, Macchione L et al: Thulium laser vaporesction of the prostate: Can we operate without
3791 interrupting oral antiplatelet/anticoagulant therapy? Investig Clin Urol 2017;58: 192.
- 3792 ³⁶⁹ Lee DJ, Rieken M, Halpern J et al: Laser vaporization of the prostate with the 180-W XPS-Greenlight laser in
3793 patients with ongoing platelet aggregation inhibition and oral anticoagulation. Urology 2016; 91: 167.
- 3794 ³⁷⁰ Woo HH, Hossack TA: Photoselective vaporization of the prostate with the 120-W lithium triborate laser in men
3795 taking coumadin. Urology 2011; 78: 142.
- 3796 ³⁷¹ Ruszat R, Wyler S, Forster T et al: Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP)
3797 in patients on ongoing oral anticoagulation. Eur Urol 2007; 51:1031.
- 3798 ³⁷² Brassetti A, DE Nunzio C, Delongchamps NB et al: Green light vaporization of the prostate: is it an adult
3799 technique? Minerva Urol Nefrol 2017; 69: 109.
- 3800 ³⁷³ Knapp GL, Chalasani V, Woo HH: Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation
3801 undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. BJU Int
3802 2017; 119: 33.
- 3803 ³⁷⁴ Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urologic Practice: ICUD and AUA Review Paper 2014.
3804 <http://www.auanet.org/guidelines/anticoagulation-and-antiplatelet-therapy>.
- 3805 ³⁷⁵ (Institute of Medicine (US) Committee on Understanding and Eliminating Racial and Ethnic Disparities in Health
3806 Care. Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in health care. Smedley BD, Stith AY, Nelson AR,
3807 editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.

3808
3809
