

# 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  $\leq 30$ 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)

#### Terapia Transuretral con 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)

#### 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)
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)

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

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

#### Enucleación Prostática

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)

#### 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)

#### 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 aún no está claro; por lo tanto, no se recomienda la EAP fuera del 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.<sup>1</sup> 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.



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

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

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

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

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

**Búsquedas y Selección de Artículos.** Para el manejo quirúrgico de la HPB, el Equipo de Revisión de Evidencia de Minnesota realizó búsquedas en Ovid MEDLINE, la Biblioteca Cochrane y la base de datos de la AHRQ para identificar ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y ensayos clínicos controlados (ECCs) publicados e indexados entre enero de 2007 y septiembre de 2017 en relación a las preguntas clave de los parámetros preoperatorios que son necesarios antes de la intervención quirúrgica y manejo quirúrgico de la RUA atribuida a la HPB. Para la pregunta clave 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 cumplían 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 RDS<sup>2</sup> 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  $\leq 7$  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.<sup>3</sup> 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 RevMan<sup>4</sup> 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 GRADEpro<sup>5</sup> en base a cinco dominios.<sup>6,7</sup> 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.

<b>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</b>			
	<b>Fuerza de Evidencia A (Certeza Alta)</b>	<b>Fuerza de Evidencia B (Certeza Moderada)</b>	<b>Fuerza de Evidencia C (Certeza Baja)</b>
<b>Recomendación fuerte</b>  (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)
<b>Recomendación moderada</b>	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
<b>Recomendación condicional</b>  (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
<b>Principio Clínico</b>	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		
<b>Opiniones de Expertos</b>	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		

## II. Antecedentes

La HPB es un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de tejido epitelial glandular, músculo liso y tejido conectivo dentro de la zona de transición prostática, de ahí se deriva el término "hiperplasia estromal glandular".<sup>8, 9</sup> A pesar de que existen varias hipótesis, la HPB es probablemente el resultado de un proceso multifactorial, cuya etiología exacta se desconoce. Sin embargo, está claro que para el desarrollo de la HPB es necesaria la presencia de testículos 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.<sup>10</sup> 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,<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup> 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.<sup>13,14</sup> 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 2006<sup>13</sup> y el ensayo CAMUS publicado el 2011,<sup>14</sup> 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  $\geq 7$  del Índice de Síntomas de la AUA (AUA-SI, por sus siglas en inglés).<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup> 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.<sup>18</sup>

### 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).<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup>
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.<sup>23</sup> 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).<sup>24</sup> 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, CMI 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.<sup>25</sup> Si el estado del paciente no es suficientemente sugestivo de obstrucción (p. ej., flujo urinario máximo [Q<sub>máx</sub>] >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.<sup>26</sup> Ejercitar los músculos del suelo pélvico, incluidas las técnicas de biorretroalimentación, puede ser útil para los pacientes con síntomas de urgencia y almacenamiento.<sup>27</sup>

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<sub>máx</sub> 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 respuestas luego se correlacionaron con los cambios en el IPSS en la visita de seguimiento y se analizaron.<sup>28, 29</sup>

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

- muy satisfecho/conforme/contento
- algo satisfecho/conforme/contento
- ni satisfecho/conforme/contento ni insatisfecho/ inconforme /descontento

- algo insatisfecho/disconforme/descontento
- muy insatisfecho/ disconforme / descontento

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

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

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

**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
<b>1. Muy satisfecho</b>	-6.13 (0.07)	-9.36 (0.07)	-12.59 (0.08)	-20.67 (0.17)
<b>2. Satisfecho</b>	-3.96 (0.05)	-6.87 (0.04)	-9.79 (0.05)	-17.08 (0.10)
<b>3. Algo satisfecho</b>	-1.41 (0.07)	-3.73 (0.05)	-6.05 (0.06)	-11.86 (0.12)



<b>4. Neutral</b>	-0.55 (0.09)	-2.32 (0.08)	-4.09 (0.09)	-8.51 (0.19)
<b>5. Algo insatisfecho</b>	+2.34 (0.21)	+0.56 (0.15)	-1.23 (0.15)	-5.70 (0.31)
<b>6. Insatisfecho</b>	+4.58 (0.34)	+2.80 (0.25)	+1.02 (0.24)	-3.43 (0.47)
<b>7. Muy insatisfecho</b>	+4.90 (0.71)	+2.81 (0.52)	+0.72 (0.48)	-4.51 (1.00)

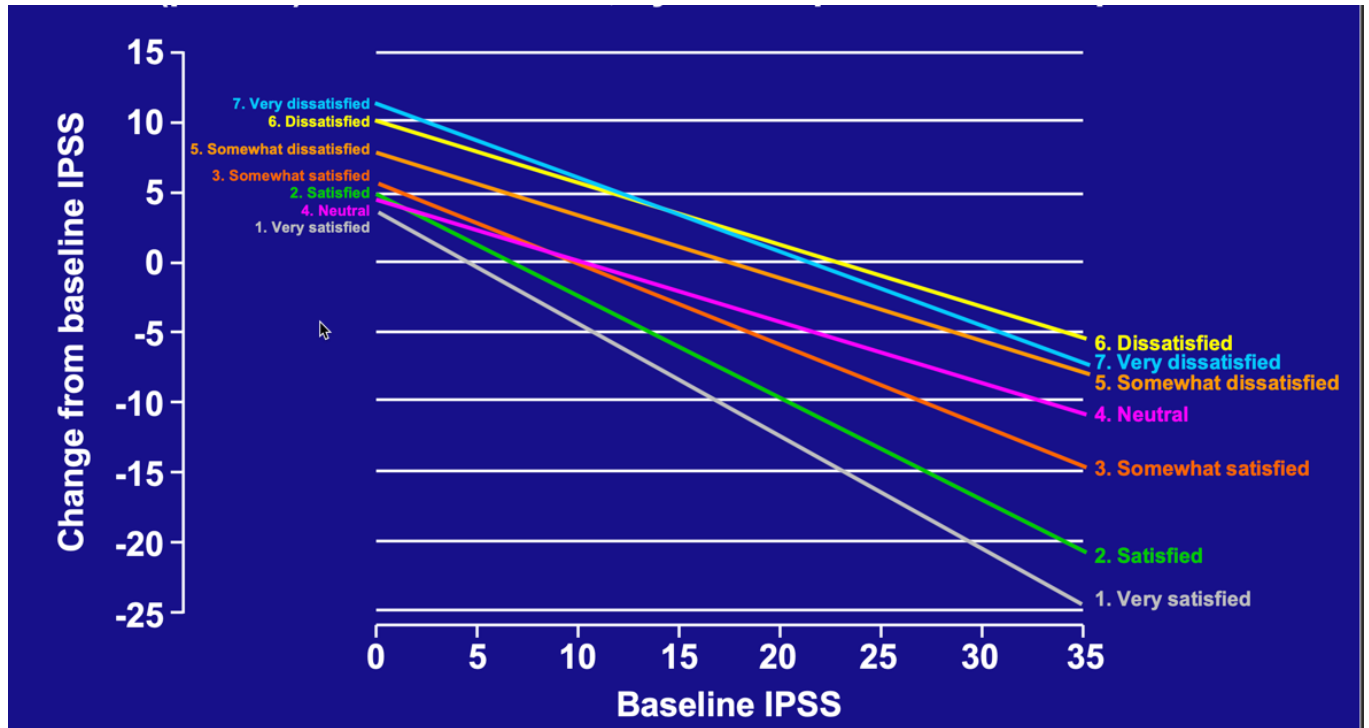
Tabla que muestra la relación entre el IPSS basal, el cambio en el IPSS después del tratamiento (disminución = mejor, aumento = peor o sin cambios = cero), y la regresión con la pregunta de la EGS. Es evidente que las mayores mejoras en el IPSS conducen a una mayor satisfacción en términos de la EGS, 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.

Roehrborn et al. realizaron un análisis similar utilizando una escala de Likert de 7 puntos centrada en una respuesta neutral y estratificaron a los pacientes tratados con tamsulosina versus dutasterida versus tamsulosina y dutasterida, según la puntuación inicial de los síntomas en el estudio CombAT. Los resultados son sustancialmente similares a los de Barry et al. y se muestran en la Tabla 3 y la Figura 1.<sup>29</sup>

**Tabla 3. Correlación de la Percepción de los Pacientes sobre la Medicación del Estudio (PPSM, por sus siglas en inglés) 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:**

Respuesta de PPSM Pregunta 11	Cambio medio predicho en el IPSS (ES)			
	IPSS basal =12	IPSS basal =16	IPSS basal =20	IPSS basal =30
<b>1. Muy satisfecho</b>	-6.13 (0.07)	-9.36 (0.07)	-12.59 (0.08)	-20.67 (0.17)
<b>2. Satisfecho</b>	-3.96 (0.05)	-6.87 (0.04)	-9.79 (0.05)	-17.08 (0.10)
<b>3. Algo satisfecho</b>	-1.41 (0.07)	-3.73 (0.05)	-6.05 (0.06)	-11.86 (0.12)
<b>4. Neutral</b>	-0.55 (0.09)	-2.32 (0.08)	-4.09 (0.09)	-8.51 (0.19)
<b>5. Algo insatisfecho</b>	+2.34 (0.21)	+0.56 (0.15)	-1.23 (0.15)	-5.70 (0.31)
<b>6. Insatisfecho</b>	+4.58 (0.34)	+2.80 (0.25)	+1.02 (0.24)	-3.43 (0.47)
<b>7. Muy insatisfecho</b>	+4.90 (0.71)	+2.81 (0.52)	+0.72 (0.48)	-4.51 (1.00)

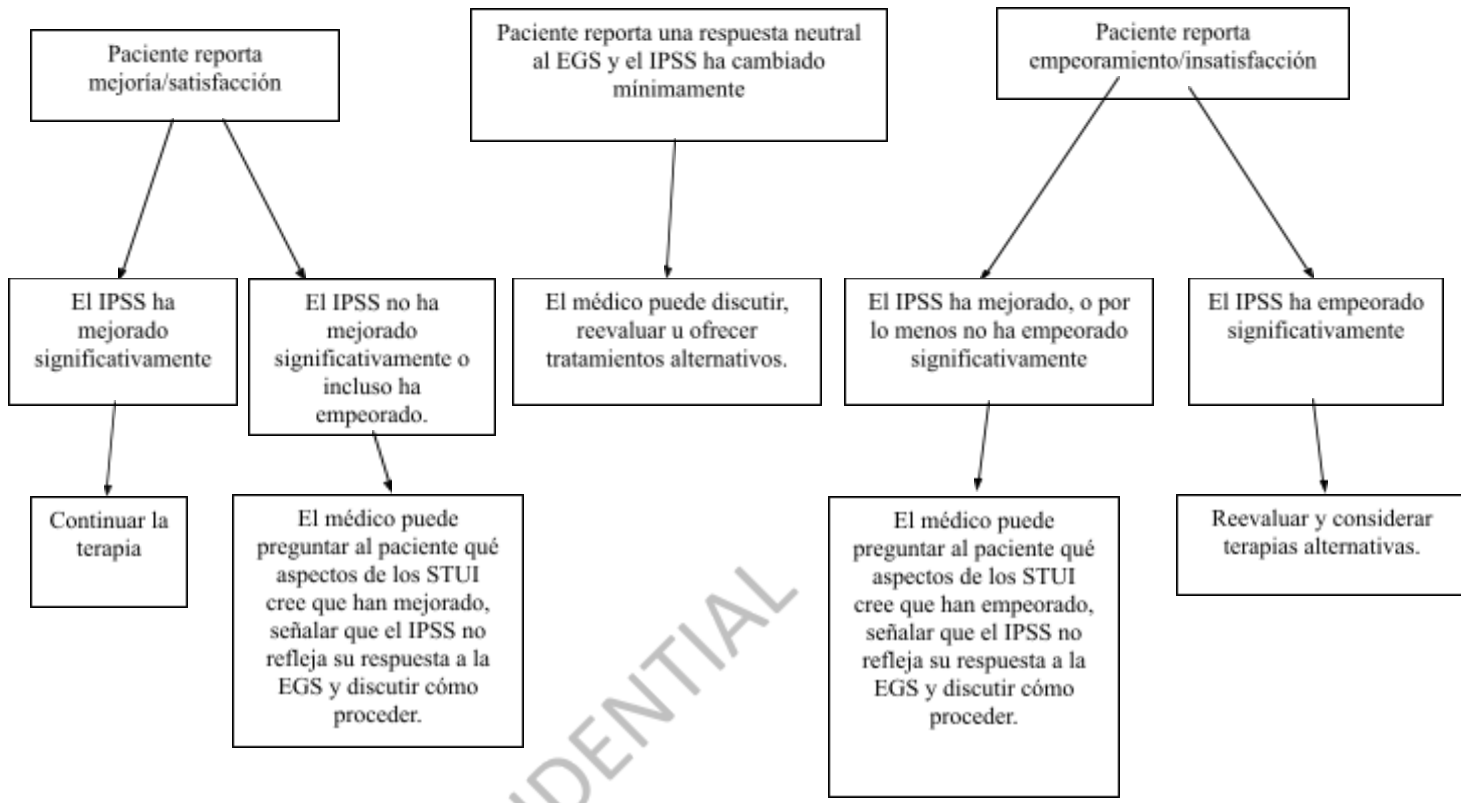
Figura 1. Correlación de las respuestas del PPSM a la pregunta 11, "En general, ¿Qué tan satisfecho está usted con la medicación del estudio y su efecto sobre sus problemas urinarios?" y el IPSS:



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:



CONFIDENTIAL

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.<sup>30</sup> Algunas de las CMIs 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.<sup>31</sup>

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.<sup>32</sup> 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.<sup>33</sup> 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.<sup>34</sup> 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.<sup>35</sup>

## **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.<sup>36</sup>

**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.<sup>37</sup> 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.<sup>37</sup> 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.<sup>37</sup> Los pacientes con OSV pueden tener un RPM elevado; sin embargo, la correlación entre el volumen residual y el grado de obstrucción es débil.<sup>38</sup>

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  $n = 820$ ).<sup>39</sup> 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;<sup>40</sup> 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.<sup>41</sup> 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.<sup>42</sup> 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%.<sup>43</sup> 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 ( $\leq 30\text{g}$ ).<sup>44</sup> 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  $\leq 1$  año.<sup>45-50</sup> 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 GOLIATH<sup>51-52</sup> 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  $> 80g$ ,<sup>51</sup> 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 similar<sup>53-55</sup> 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,<sup>53,54</sup> y del 1,2% en otra serie con un seguimiento de 5 años.<sup>55</sup> 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.<sup>56</sup> 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.<sup>42</sup> 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).<sup>57</sup> 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).<sup>58</sup> 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.<sup>44</sup> 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.<sup>59</sup> 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.<sup>60-67</sup> 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.<sup>68-71</sup> 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.<sup>72</sup>

### **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.<sup>73</sup> El análisis agrupado con los cuatro estudios restantes no encontró diferencias (RR: 0,42; IC del 95%: 0,07, 2,48).<sup>74, 75</sup> 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).<sup>76-78</sup>

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.<sup>79</sup> 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.<sup>55</sup> 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.

### **RWT:**

Los resultados a un año del estudio de Gilling revelaron que un participante del grupo de RTUP (2%) y 3 del grupo de RWT (3%) requirieron un retratamiento quirúrgico por HPB (RR: 1,68; IC del 95%: 0,17, 15,83).<sup>80</sup> A los 36 meses, un participante del grupo de RTUP (1,5%) y 5 del grupo de RWT (4,3%) requirieron un nuevo tratamiento quirúrgico por HPB (RR: 2,80; IC del 95%: 0,33, 23,47). Todas las reoperaciones se realizaron en los primeros 20 meses después de la cirugía inicial.<sup>81</sup> Los autores reportaron fallas médicas a los 36 meses de seguimiento (definida como la

necesidad de comenzar nuevamente 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.<sup>52</sup>

## IV. Terapia médica

### Alfa Bloqueadores

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

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

Los estudios han intentado discernir las diferencias de efectividad entre los distintos alfa bloqueadores e identificar los subgrupos de pacientes que podrían responder mejor a un alfa bloqueador frente a otro. En general, estos datos han demostrado una eficacia igual de todos los alfa bloqueadores sin que exista un subgrupo específico de pacientes más o menos adecuados para dicho tratamiento.<sup>84</sup> Debido a que la eficacia y eficiencia son similares, no se recomienda cambiar de alfa bloqueadores si los pacientes no logran una mejoría suficiente con el primer fármaco utilizando una dosis adecuada, ya que es poco probable que se consiga un mejor resultado. Más bien, se alienta a los médicos a que, durante el seguimiento, reevalúen y discutan 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).<sup>82</sup> 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)	
Sildenafil	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)	

**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.<sup>85-87</sup> Además, la tamsulosina puede tener un efecto ligeramente menor sobre la presión arterial que la alfuzosina.<sup>83</sup> 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.<sup>88</sup> 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.<sup>89</sup> 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.<sup>90</sup> 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 +/- 0,17 mL) comparado con la alfuzosina (+0,3 +/- 0,18 mL; p < 0,0001 versus la tamsulosina) o placebo (+0,4 +/- 0,18 mL; p < 0,0001 versus la tamsulosina; p = no significativa versus la alfuzosina).<sup>91</sup> 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 ± 0,87, 1,3 ± 0,87 y 0,9 ± 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%.<sup>92, 93</sup>

**Tabla 5. Silodosina, Disfunción Eyaculatoria e Interrupción de la Medicación por Edad.** <sup>92,93</sup>

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.<sup>94</sup> 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.<sup>94, 95</sup> Un meta-análisis reveló que la tamsulosina conllevaba el mayor riesgo de IFIS (40 veces más que la alfuzosina), pero todos los alfa bloqueadores aumentan el riesgo del IFIS en cierta medida.<sup>96</sup> 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).<sup>97</sup> 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.<sup>98</sup>

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.<sup>99</sup> 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. <sup>7</sup> 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.<sup>100-102</sup>

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

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

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



Dado que la indicación para el tratamiento con 5-ARI y terapia combinada depende del volumen de la próstata y del umbral del PSA, el médico tratante debe discutir con el paciente la relación entre el PSA y el tamaño/volumen de la próstata. En general, cuanto mayor sea la glándula, mayor será la reducción del volumen de la próstata con el tratamiento con 5 ARI.<sup>107, 132</sup> Aunque el umbral aceptado históricamente para una mejora significativa con el tratamiento con 5ARI ha sido de 40cc<sup>107</sup>, varios estudios muy amplios limitaron la inscripción de hombres con >30cc y lograron resultados significativos, reduciendo así el umbral del volumen. La ecografía transrectal (o la revisión de las imágenes transversales existentes) para evaluar el tamaño de la próstata de forma más objetiva es razonable para el manejo integral, y su rol al considerar los procedimientos se discute más a fondo en la sección de Evaluación de esta Guía. Un crecimiento prostático palpable en el ERD también puede habilitar a los hombres para el tratamiento con 5-ARI, pero los médicos deben estar conscientes de la frecuente imprecisión de la determinación del tamaño mediante el ERD.<sup>32</sup> Aunque el PSA sérico es útil para evaluar las opciones de tratamiento (principalmente como sustituto del tamaño prostático), los médicos no necesitan obtener un PSA únicamente para determinar la respuesta a los 5-ARI, sin embargo, se aconseja un umbral mínimo de PSA de 1,5 ng/dL al iniciar el tratamiento con 5-ARI. La medición del PSA debe realizarse en hombres de edad apropiada como parte de la toma de decisiones médicas compartidas para la detección del cáncer de próstata. Los componentes de esta clase aprobados para el tratamiento de la HPB, finasterida a una dosis de 5 mg/día y dutasterida a una dosis de 0,5 mg/día, difieren en dos características farmacológicas importantes.<sup>108-110</sup> La finasterida inhibe exclusivamente la isoenzima 5-AR de tipo II, mientras que la dutasterida inhibe ambos tipos, el tipo I y el II. Esta diferencia de actividad conduce a una reducción de los niveles séricos de DHT de aproximadamente 70% con finasterida, comparado con aproximadamente 95% con dutasterida.<sup>109</sup> Sin embargo, en la próstata, y específicamente en el tejido de la HPB, el tipo II de 5-AR es mucho más común que el tipo I.<sup>111</sup> Por lo tanto, la reducción de DHT en los tejidos de la próstata en comparación con el placebo es menos pronunciada y se ha estimado en aproximadamente 80% (finasterida)<sup>112</sup> y aproximadamente 94% (dutasterida).<sup>113</sup> La semivida sérica de la finasterida oscila entre seis y ocho horas, mientras que la de la dutasterida es de cinco semanas. Esta diferencia farmacocinética puede tener implicaciones en términos de cumplimiento del tratamiento, así como de persistencia de los efectos secundarios.<sup>114</sup>

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

### **Finasterida**

Numerosos análisis robustos de ensayo aleatorizados, controlados con placebo han demostrado una mejora en las puntuaciones estandarizadas de los síntomas (p. ej. IPSS) en comparación con

el placebo. Numéricamente, se observaron mejoras de tres a cuatro puntos que se mantuvieron durante 6 a 10 años de seguimiento.<sup>115, 116</sup> La magnitud de la mejora fue similar cuando se estratificó a los pacientes según el volumen prostático o PSA sérico. Sin embargo, la historia natural de la progresión sintomática de la enfermedad es más acelerada en los hombres con glándulas de mayor tamaño y valores séricos de PSA más elevados; en consecuencia, los resultados entre los grupos de finasterida y placebo se acentúan en los hombres con glándulas de mayor tamaño a lo largo del tiempo.<sup>117-120</sup>

### **Dutasterida**

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

Durante la última década, se han obtenido datos adicionales de REDUCE, junto con dos nuevos 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  $\leq 80$ 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  $\geq 4$ , 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%).<sup>126</sup>

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 Qmáx.<sup>127</sup> 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

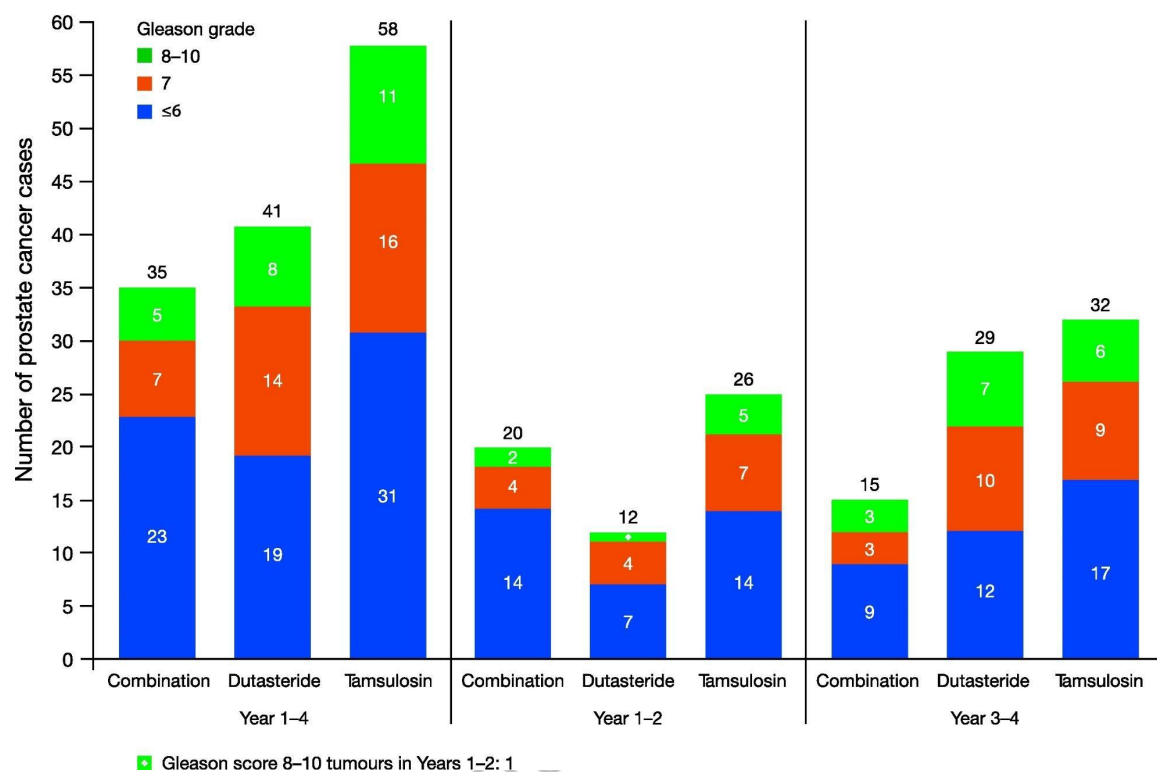
El Panel acordó que es importante compartir las siguientes observaciones sobre el uso de los 5-ARIs y la prevención del cáncer de próstata, la reducción del riesgo, el riesgo de enfermedad de alto grado y el peligro de no prestar atención a la reducción esperada del 50% del PSA con el tratamiento con 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%).<sup>128</sup>

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%).<sup>133</sup>

El CombAT fue un estudio aleatorizado doble ciego de grupos paralelos de cuatro años con 4.844 hombres  $\geq 50$  años de edad con HPB moderada a grave diagnosticada clínicamente, IPSS  $\geq 12$ , volumen prostático  $\geq 30$  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)**<sup>129</sup>

**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.<sup>130</sup> 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 PSA ≥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.<sup>131</sup> 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.<sup>132</sup>

**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.<sup>126, 133-136</sup>

**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.<sup>137,187</sup> 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.<sup>138</sup> 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.<sup>139</sup>

Los eventos adversos sexuales se han examinado en diversos estudios aleatorizados con grupos de dutasterida<sup>126,133-136</sup> 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).<sup>133</sup> 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.<sup>126</sup> 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).<sup>135</sup>

### **Ginecomastia**

El ensayo multinacional REDUCE, de cuatro años de duración,<sup>133</sup> 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).<sup>126</sup> Durante la fase de extensión observacional de dos años que incluía 2.751 participantes, no se reportaron nuevos casos de ginecomastia.<sup>134</sup> 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.<sup>135</sup> 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.<sup>140</sup> 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.<sup>141</sup>

### **Demencia**

En estudios observacionales, dos estudios reportaron sobre el riesgo potencial asociado al uso de 5-ARI.<sup>142,143</sup> Un estudio comparó el uso de finasterida o dutasterida con hombres que no recibían ninguno de los dos fármacos.<sup>143</sup> 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.<sup>143</sup> 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.<sup>126</sup>

### **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.<sup>144</sup> 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.<sup>145</sup> 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.<sup>146</sup>

### **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.<sup>147,148</sup>

### **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.<sup>149-152</sup> 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.<sup>153,154</sup> 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.<sup>21</sup>

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,<sup>155</sup> 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.<sup>156,157</sup>

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,<sup>158</sup> 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.<sup>137,159</sup> 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.<sup>153-154</sup> 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.<sup>160,161</sup> 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,<sup>162-165</sup> dos estudios no controlados,<sup>166,167</sup> y un estudio aleatorizado con métodos definidos deficientemente para medir la pérdida de sangre,<sup>168</sup> 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.<sup>169</sup> 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 quirúrgico 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.<sup>170</sup> En el 2006, Mulhall confirmó esta evidencia piloto en una población de hombres con DE y STUI leves a moderados.<sup>171</sup> 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.<sup>172</sup>

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.

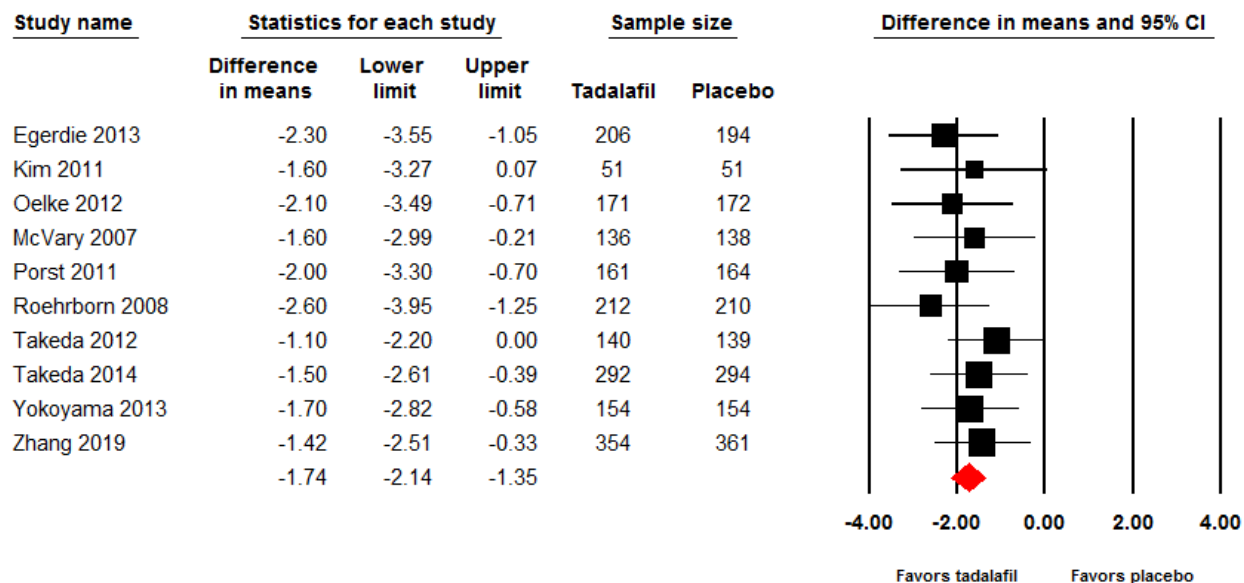
La revisión de evidencia identificó diez informes clave de diez ensayos que compararon tadalafilo de 5 mg con placebo (n=5.129).<sup>172-181</sup> Un estudio comenzó con 5 mg y aumentó la dosis a 20 mg después de seis semanas.<sup>172</sup> Todos los estudios tuvieron un período de seguimiento relativamente 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 bajo<sup>173-179</sup> y dos con moderado.<sup>172,181</sup> 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.<sup>172-177, 180</sup> Cuatro ensayos reportaron que el 80% de los participantes tenían DE al inicio del

estudio (rango 59%-71%).<sup>174,176, 177,181</sup> La DE fue reportada por 66% de los participantes de un ensayo<sup>172</sup> y 100% de los participantes de otro.<sup>181</sup>

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.<sup>172</sup> 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  $\geq 3$  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.<sup>172-181</sup> 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).<sup>172-177,180</sup> 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).<sup>172-176</sup> 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

I<sup>2</sup>=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  $\geq 3$  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).<sup>173-181</sup> 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).<sup>173-181</sup> 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.<sup>175</sup> 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).<sup>175</sup> 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 Eréctil (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).<sup>175</sup>

### **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.<sup>182</sup> 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<sub>máx</sub>, la presión máxima del detrusor, el índice OSV o la capacidad de la vejiga (todas las medidas  $p \geq 0,13$ ). 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.<sup>183</sup> 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.<sup>184</sup>

## 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.<sup>185,186</sup> 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.<sup>106,119</sup>

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.<sup>20,187</sup> 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 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).<sup>124</sup> 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<sub>máx</sub> 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.<sup>29</sup> Curiosamente, la dutasterida y la terapia combinada demostraron mejoras similares para los hombres con un volumen prostático basal  $\geq 60$  mL y PSA  $\geq 4$  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<sub>máx</sub> en el tratamiento combinado en comparación con el placebo, pero no en la monoterapia con dutasterida. Las mejoras del Q<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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.<sup>136</sup> 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.<sup>188</sup> 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.<sup>189</sup> 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.<sup>190-193</sup>

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.<sup>194</sup>

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.<sup>195,196</sup> 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.<sup>189</sup>

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 duración. La mejora promedio del IPSS en los brazos de tamsulosina/solifenacina combinados fue de -7,34 y -6,58 en comparación con -5,73 para el placebo. La mejora global del IPSS no fue significativa, en base a un alto nivel de certeza, mientras que los eventos adversos en el grupo combinado fueron mayores (certeza moderada); no hubo cambios en la retención aguda ni en los abandonos entre los grupos.<sup>189,190,197</sup>

Un ECA doble ciego de 12 semanas de duración demostró que tolterodina de 4 mg y tamsulosina de 0,4 mg, en comparación con el placebo, presentaban una mejora

estadísticamente significativa de la polaquiuria, tenesmo, incontinencia de urgencia y nicturia, además de un beneficio reportado por el paciente. El cambio en el IPSS fue de -8,02 frente a -6,19 para el placebo ( $p=0,003$ ).<sup>198</sup>

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

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

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

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

En general, intuitivamente tiene sentido utilizar anticolinérgicos combinados con alfa bloqueadores en ciertos pacientes con STUI/HPB de almacenamiento predominantes. Sin embargo, la mejora del IPSS en los hombres con terapia combinada de alfa bloqueador y anticolinérgico en comparación con el alfa bloqueador solamente es variable. Dado que hay un aumento de los eventos adversos, puede ser razonable iniciar con alfa bloqueadores solos y añadir anticolinérgicos en ciertos casos.

**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)**

### **Mirabegrón Versus Placebo**

A diferencia de los agentes anticolinérgicos descritos en el Enunciado 19, la monoterapia con un agonista beta-3 no ha demostrado, hasta ahora, ocasionar diferencias significativas en STUI secundarios a la HPB. Nitti et al.<sup>203</sup> compararon mirabegrón de dosis de 50 mg y 100 mg con placebo (n=200) con un seguimiento de 12 semanas. La edad media era de 63 años y el IMC (Índice de masa corporal basal) inicial era de 29 kg/m<sup>2</sup>. El ensayo incluyó a hombres con un IPSS basal de más de 8, con una media de 20 puntos, lo que indica STUI graves. La mayoría de los participantes eran de raza blanca (88%).

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

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

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

Matsukawa et al.<sup>204</sup> compararon una combinación de mirabegrón de 50 mg y silodosina de 8 mg con una combinación de fesoterodina de 4 mg y silodosina de 8 mg (n=120). Este estudio abierto tuvo un seguimiento de 12 semanas y se llevó a cabo en hombres japoneses con síntomas 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%).<sup>204</sup>

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.<sup>204</sup> 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.

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

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

En el primer ensayo, a las 12 semanas, la combinación de tadalafilo y alfa bloqueador resultó en poca o ninguna diferencia en el IPSS en comparación con el alfa bloqueador solo (-2,3 versus -1,5 puntos; DM: -0,79 puntos; IC del 95%: -2,00, 0,42; evidencia de calidad moderada).<sup>205</sup> En el segundo ensayo, una combinación de tadalafilo de 5 mg y tamsulosina de 0,4 mg comparada con tadalafilo solo, dio lugar a poca o ninguna diferencia en el IPSS (-9,5 puntos frente a -8,1 puntos; DM: -1,3 puntos; IC del 95%: -2,54, -0,10; evidencia de calidad alta) y en el IPSS-CdV (DM: -0,1 puntos; IC del 95%: -0,39, 0,11; evidencia de calidad alta).<sup>14</sup> Hubo poca o ninguna diferencia en el cambio del IIFE (9,2 puntos frente a 9,5 puntos; DM: -0,3 puntos; IC del 95%: -1,47, 0,83; evidencia de calidad moderada).

En el primer ensayo, no se reportaron los resultados relacionados con la función sexual.<sup>205</sup> Los abandonos generales fueron del 11,4% en el grupo de tadalafilo de 5 mg y alfa bloqueador combinados y del 12,5% en el grupo del alfa bloqueador solo ([RR: 0,9; IC del 95%: 0,50, 1,66]; [DRA: -1,1%; IC del 95%: -8,2, 6]). La combinación de tadalafilo y alfa bloqueador dio lugar a un aumento de los eventos adversos reportados en comparación con el alfa bloqueador solo ([RR: 1,26; IC del 95%: 0,95, 1,68]; [DRA: 9%; IC del 95%: -2, 19]; evidencia de calidad baja). En el segundo ensayo, los abandonos globales fueron del 18,3% con el tratamiento combinado y del 10,5% con la monoterapia con tadalafilo ([RR: 1,7; IC del 95%: 1,01, 2,99]; [DRA: 7,8%; IC del 95%: 0,4, 15]). El tratamiento combinado aumentó los eventos adversos en comparación con el tadalafilo solo ([RR: 1,4; IC del 95%: 0,89, 2,33]; [DRA: 6% IC del 95%: -2, 14]; evidencia de calidad baja).

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

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

A los 6 meses, el grupo de la combinación de tadalafilo y finasterida produjo poca o ninguna diferencia en la respuesta al tratamiento, definida como un cambio de  $\geq 3$  puntos con respecto al IPSS basal, en comparación con la finasterida, 71% versus 70% ([RR: 1,02; IC del 95%: 0,92,

1,12; [DRA:1%; IC del 95%: -6, 8; evidencia de calidad moderada).<sup>24</sup> La respuesta al tratamiento basada en el IPSS, definido como una mejora  $\geq 25\%$ , aumentó en el grupo de combinación de tadalafilo y finasterida ([RR: 1,06; IC del 95%: 0,94, 1,20]; [DRA:4%; IC del 95%: -4, 11]; evidencia de calidad moderada). La combinación de tadalafilo y finasterida produjo una diferencia baja o nula en el cambio promedio del IPSS, -5,5 frente a -4,5 puntos (DM: 1,0 puntos; IC del 95%: 1,83, 0,17; evidencia de calidad alta) y del IPSS-CdV (DM: 0,2 puntos; IC del 95%: 0,48, 0,08; evidencia de calidad alta) en comparación con la finasterida. No se alcanzó la diferencia mínima detectable para ninguna de las dos medidas. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en la frecuencia de la nicturia según el IPSS (DM: 0 veces por noche; IC del 95%: -0,28, 0,28). La combinación de tadalafilo y finasterida dio lugar a una mejora en las puntuaciones del IIFE-FE en comparación con la finasterida sola en los hombres sexualmente activos (RR: 4,7; IC del 95%: 3,04, 6,38).

En comparación con la finasterida sola, los abandonos generales fueron menores en el grupo combinado de tadalafilo y finasterida, 11,6% versus 18,3% (RR: 0,63; IC del 95%: 0, , 0,91). Hubo poca o ninguna diferencia entre los grupos en cuanto a abandonos debido a eventos adversos, 1,2% versus 2,9% (RR: 0,41; IC del 95%: 0,13, 1,28; evidencia de calidad baja). La combinación de tadalafilo y finasterida produjo más eventos adversos en comparación con la finasterida sola (31% frente al 27%; RR: 0,41; IC del 95%: 0,13, 1,28; evidencia de calidad baja). La opinión general del Panel fue que el impacto de la combinación diaria de tadalafilo en dosis bajas con finasterida ofrece a corto plazo pocas o ninguna ventaja en la mejora de los síntomas en comparación con la finasterida sola.

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

Aunque no ha sido estudiado tan ampliamente como el tadalafilo, tanto el sildenafil como el vardenafilo se han combinado con alfa bloqueadores y los resultados han sido reportados. En un estudio en el que se evaluaron las puntuaciones del IPSS y del IIFE, el sildenafil de 25 mg con tamsulosina de 0,4 mg produjo cambios significativos en el IPSS. A los 6 meses, el cambio promedio del IPSS fue de -7,7 en el grupo combinado en comparación con -4,3 en el grupo de tamsulosina solamente. El IIFE mejoró en 9 puntos en el grupo combinado en comparación con 2 puntos en el grupo de tamsulosina, una diferencia altamente significativa. Por lo tanto, se puede considerar añadir sildenafil de 25 mg/día en pacientes con STUI/HPB que tengan una respuesta inadecuada a la tamsulosina, especialmente si desean un tratamiento concomitante para la disfunción eréctil.

En cuanto a la combinación de vardenafilo con tamsulosina, un pequeño ensayo (n=60) realizado en Italia<sup>207</sup> comparó vardenafilo de 10 mg y tamsulosina de 0,4 mg con tamsulosina de 0,4 mg sola. El IPSS basal era de 20, con un cambio de sólo 2 puntos a las 12 semanas (fue de -5,8 en el grupo combinado y de -3,7 en el grupo de tamsulosina sola (DM -2,1). Este estudio

sugiere que la adición de vardenafilo es mínima y podría no ofrecer ventajas en la mejora de los síntomas con respecto a la tamsulosina sola.

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

### 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 debido 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).**

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

Los hombres a los que se les recetó alfuzosina (5 mg dos veces al día o 10 mg al día) o tamsulosina (0,4 mg al día) demostraron una mejora de los signos y síntomas de la RUA, medidos a través de 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.<sup>223</sup> 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.<sup>224</sup> Cuando se actualizó este estudio, se produjo un nuevo descenso del 19,8% entre 2005 y 2008.<sup>225</sup> Como resultado, los pacientes que ahora se someten a la cirugía para la HPB son generalmente mayores<sup>226</sup> y tienen más comorbilidades médicas.<sup>227</sup> Además, la "falla de la terapia médica" como indicación para la cirugía aumentó del 0% en 1988 al 87% en 2008.<sup>228</sup>

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).<sup>229</sup> 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 asociados a la HPB o que decidan no seguir otras terapias mínimamente invasivas, debe ofrecerse la cirugía.

Es importante señalar que un RPM elevado no debe considerarse como única indicación para la cirugía de la salida vesical. El documento de la AUA sobre retención urinaria crónica no neurogénica sugiere que los pacientes que presenten una retención urinaria crónica no neurogénica deben ser evaluados por temas de seguridad mencionados anteriormente (insuficiencia renal, ITU crónica) y, a continuación, por los síntomas que afectan a la CdV urinaria (síntomas urinarios obstructivos, frecuencia urinaria). Los problemas de seguridad y de CdV pueden tratarse con un drenaje vesical, como el cateterismo intermitente, mientras se evalúa al paciente para la OSV. Un paciente con RPM elevado, incidentalmente descubierto, que no corra

peligro relacionado con la retención o que no reporte ningún síntoma urinario molesto, puede ser seguido con evaluaciones longitudinales de seguridad y calidad de vida.<sup>230</sup>

**26. Los médicos no deben realizar una cirugía sólo 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)**

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

### 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)**

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

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

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

A diferencia de la RTUP monopolar, la energía bipolar no viaja a través del cuerpo para alcanzar un parche en la piel, ya que está confinada entre un polo activo (asa de corte) y un polo pasivo situado en la punta del resectoscopio. Mientras que la RTUP monopolar requiere del uso de soluciones isoosmolares como el sorbitol, manitol o glicina, la RTUP bipolar puede ser realizada con Solución Salina (NaCl) al 0.9%. Esto disminuye (si es que no elimina) el riesgo de

hiponatremia dilucional aguda durante una resección prolongada, lo cual ocasiona el denominado Síndrome RTU.

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

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

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

- Dado que no hay diferencia en la eficacia, es razonable comparar las intervenciones quirúrgicas en este documento Guía ya sea con RTUP monopolar o bipolar en lo que respecta a las medidas de eficacia.
- Dado que la principal diferencia entre la RTUP monopolar y bipolar se refiere al síndrome RTU, el cual está solo relacionado con las RTUPs y no se presenta en ningún otro tratamiento, los parámetros de seguridad diferentes al síndrome RTU pueden también ser comparados entre las intervenciones quirúrgicas y la RTUP monopolar o bipolar.
- La disminución en el riesgo de hiponatremia y síndrome RTU permite un tiempo de resección mayor, por lo tanto, la RTUP bipolar podría utilizarse en glándulas más grandes comparada con la RTUP monopolar.

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

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

## 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)**

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

La tecnología de la RTUP bipolar, que utiliza una solución de NaCl al 0,9%, ha mejorado sustancialmente la seguridad de la RTUP al eliminar prácticamente la hiponatremia y reducir significativamente el riesgo de síndrome de RTUP, de hemorragia y de transfusiones, como se expone en el enunciado 28. Como resultado, la RTUP bipolar permite la resección de glándulas más grandes durante períodos más largos sin aumentar los riesgos de las temidas complicaciones de la RTUP.<sup>231</sup> La experiencia y habilidad del cirujano determinan el tamaño de la próstata que puede abordarse con esta tecnología, y para muchos esto incluye glándulas de hasta 100 cc, o incluso más grandes.

Antes de que se aplicara la RTUP bipolar, los adenomas grandes y/o muy grandes eran tratados con enucleación mediante prostatectomía simple abierta (OSP, por sus siglas en inglés) utilizando un abordaje transvesical o retropúbico (Millin). Tres ECAs (n=433) compararon las técnicas de OSP con la RTUP.<sup>237,238,254</sup> 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 RTUP<sup>239</sup> y la PLS versus la OSP.<sup>242-245</sup>

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 OSP<sup>246</sup> 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 específica<sup>247-249</sup>, la prostatectomía simple laparoscópica y robótica son procedimientos eficaces y seguros para los ganglios grandes o muy grandes.<sup>251</sup>

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.<sup>251</sup>

### Incisión Transuretral de la Próstata (ITUP)

#### **30. La ITUP debe ofrecerse como una opción para los pacientes con próstatas $\leq 30$ cc 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  $\leq 30$ g. 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<sub>máx</sub>. 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.<sup>252</sup>

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 ( $\leq 30$ g).<sup>253</sup> 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.<sup>254,255-273</sup> 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.<sup>274-279</sup> 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 vaporesección. 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,<sup>280,289</sup> 120W,<sup>290-297</sup> y 180W.<sup>51,52</sup> 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,<sup>282</sup> 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.<sup>55,301,302</sup> 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 placebo<sup>56</sup> 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<sub>máx</sub> 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).<sup>57</sup> 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 Q<sub>máx</sub> 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.<sup>303</sup>

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.<sup>304</sup> 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.<sup>305</sup>

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.<sup>306-313</sup> 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  $\leq 7$  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".<sup>314</sup> 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 ciego<sup>68-70</sup> (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 cm<sup>3</sup>. 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  $\geq 30\%$  o  $\geq 8$  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;<sup>71</sup> la mejora del Qmáx fue de más del 50% de 3 a 24 meses y del 39% a los 36 meses.<sup>13</sup> 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.<sup>69</sup> 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.<sup>68-71</sup> A los 36 meses, no se reportó ningún caso de DE de novo, pero el 1% de los

participantes reportó disuria.<sup>68-71</sup> 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.<sup>72</sup>

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.<sup>71</sup> 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.<sup>72</sup>

### 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.<sup>1,315</sup> 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.<sup>316</sup>

La HoLEP y ThuLEP tienen resultados similares cuando se comparan con la RTUP para el tratamiento de HPB sintomática, según los resultados de las mediciones del IPSS e IPSS-CdV. En base a seis estudios con un seguimiento a largo plazo, que oscilaba entre 12 a 92 meses, que

comparaban la HoLEP con la RTUP, se encontró que los cambios promedio en el IPSS (aproximadamente -19) entre los grupos favorecieron a la HoLEP, pero no alcanzaron la DMD de 3 puntos (DMP: -1,3; IC del 95%: -2,3, -0,3). En el seguimiento intermedio, la DMP fue de -1,3 (IC 95%: -2,2, -0,3). La diferencia media del IPSS a corto plazo fue diferente (a favor de HoLEP), pero la diferencia no alcanzó la DMP de 3 puntos. De los estudios que reportaron sobre la CdV, las diferencias promedio entre los grupos fueron similares en todos los puntos de seguimiento. Según los resultados de 3 ensayos a largo plazo, la diferencia media en CdV entre la HoLEP (-3,6) y la RTUP (-3,4) fue de -0,2 (IC del 95%: -0,7, 0,4).<sup>55,74,75,317-322</sup>

El Q<sub>máx</sub> en el último seguimiento después de la HoLEP en comparación con la RTUP es por lo general similar. De los 13 estudios que reportaron el Q<sub>máx</sub>, 9 encontraron que los grupos de HoLEP y RTUP eran similares<sup>74,75,319-327</sup> Tres estudios, sin embargo, encontraron un Q<sub>máx</sub> significativamente mayor en los grupos de HoLEP.<sup>317,318,328</sup>

Cuatro estudios reportaron las puntuaciones del IIFE luego del tratamiento con HoLEP.<sup>55,75,317,322</sup> Un estudio reportó que las puntuaciones del IIFE-5 eran similares a los 3, 12 y 24 meses,<sup>317</sup> otro reportó puntuaciones similares a los 6 meses para los grupos de HoLEP y RTUP,<sup>322</sup> y el último reportó puntuaciones similares a los 4, 12, 24 y 36 meses.<sup>55</sup> Las otras puntuaciones de la función del IIFE y satisfacción general reportadas eran similares a los 92 meses.<sup>75</sup> Un artículo anterior sobre este ensayo reportó que los grupos de RTUP y HoLEP experimentaron niveles similares de casos nuevos de DE (9% y 8%, respectivamente) y de ER (75% y 61%) a los 24 meses.<sup>16</sup> Tres estudios reportaron sobre ER y uno también sobre DE; no se observaron diferencias entre los grupos en el seguimiento a 24 meses.

Tres ensayos de HoLEP que incluyeron a hombres con próstata agrandada (>60 g) cumplieron los criterios de inclusión.<sup>55,317,318</sup> El volumen prostático basal medio en el ensayo fue de 99 cm<sup>3</sup>, y el IPSS basal medio de 26. En el seguimiento a largo plazo (24 meses), el IPSS entre los grupos de resección y enucleación fue similar (DMP: -1,87; IC del 95%: -3,9, 0,2). El IPSS-CdV se reportó en dos ensayos.<sup>19,20</sup> A los 24 meses, la mediana de la CdV fue de 2 en ambos brazos de un ensayo,<sup>20</sup> y la media del IPSS-CdV fue de 0,9 y 1,4 en el otro ensayo.<sup>55</sup> En comparación con el análisis global, la necesidad de transfusión de sangre (peri y postoperatoria) y la incontinencia fueron similares en los grupos de HoLEP y RTUP.

La heterogeneidad significativa en la mayoría de los estudios identificados limita la confianza de los resultados en el análisis agrupado de la ThuLEP versus la RTUP. Sin embargo, se incluyeron 11 estudios con 3 ensayos<sup>55,317,318,329-332</sup> 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<sub>máx</sub> después de la ThuLEP y la RTUP fue similar a los 3 meses,<sup>77,78,333-335</sup> 12 meses,<sup>322,337,338</sup> 18

meses,<sup>332</sup> 48 meses,<sup>337</sup> y 5 años de seguimiento.<sup>331</sup> 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);<sup>34</sup> otro estudio reportó volúmenes medios resecados de 51g en el grupo de ThuLEP y 49g en el grupo de RTUP,<sup>31</sup> y otro reportó la mediana del volumen resecado de 7g en el grupo de ThuLEP en comparación con 20g en el grupo de RTUP.<sup>33</sup>

Dos estudios reportaron que las puntuaciones del IIFE eran similares entre los grupos de láser de Tulio y la RTUP a los 18 meses<sup>28</sup> y a los 12 meses.<sup>25</sup> En cinco estudios se reportó la ER, y todos encontraron resultados similares para los grupos de láser de Tulio y RTUP.<sup>20-23,34</sup> Un estudio reportó una mayor incidencia de DE después de la RTUP (44%) en comparación con ThuLEP (17%).<sup>32</sup>

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 resear, 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 cistoscopio/resectoscopio 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.<sup>81,339-342</sup> Otras publicaciones recientes que evaluaban la RWT fueron excluidas del análisis debido a su diseño de estudio de cohorte (no comparativo).<sup>343</sup> El ensayo utilizó criterios de inclusión/exclusión estándar que limitaban a los participantes, habilitando solo aquellos con tamaños de próstata entre 30-80g.<sup>81, 339-342</sup> 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).<sup>81, 339-341</sup> A los 12 meses de seguimiento, el Q<sub>máx</sub> 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.<sup>339-341</sup> A los 24 meses, el Q<sub>máx</sub> 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)).<sup>81,342</sup>

A los 3 meses, la RWT dio lugar a menos daños clasificados como grado  $\geq 2$  de Clavien-Dindo en comparación con la RTUP, 26% versus 42%, p=0,015.<sup>339,340</sup> 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).<sup>339,340</sup> Además, las tasas de ER fueron mayores (P=0,002) con la RTUP (23%) en comparación con la RWT (6%).<sup>339,340</sup> 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.<sup>81</sup>

## 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.<sup>344-346</sup> Un ensayo reportó resultados hasta los 2 años,<sup>345</sup> uno hasta los 12 meses,<sup>344</sup> y el otro hasta las 12 semanas.<sup>346</sup> 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  $\leq 8$  puntos y/o una CdV  $\leq 3$  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).<sup>344</sup> 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  $\leq 12$  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).<sup>344,345</sup> 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)<sup>344</sup> y el otro (n=107) no reportó ninguna diferencia significativa entre los grupos a los 3 y 12 meses.<sup>345</sup>

Los resultados también difieren entre los ensayos en cuanto a las mejoras del Qmáx. Dos ensayos reportaron tasas de flujo inferiores con la EAP en comparación con la RTUP,<sup>344,346</sup> y un ensayo reportó tasas de flujo similares entre los grupos.<sup>345</sup> 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.<sup>344,345</sup> Dos estudios hallaron que el tamaño medio de la próstata disminuyó entre los participantes del grupo de la RTUP en el seguimiento a corto,<sup>346</sup> mediano y largo plazo.<sup>345</sup> Además, el ensayo de 12 semanas reportó que la EAP no era tan efectiva para reducir la OSV, indicada por el cambio en la presión del detrusor en el Qmáx, en comparación con la RTUP, -17,2 versus -41,1 cmH<sub>2</sub>O (p=0,002).<sup>346</sup> En el postoperatorio, el 56% de los pacientes sometidos a EAP se consideraron menos obstruidos, en comparación con el 93% de los sometidos a RTUP (P=0,003).<sup>346</sup>

Se reportó la necesidad de reoperación en 7 participantes del grupo de EAP en comparación con 2 del grupo de RTUP (RR: 2,9; IC: 0,7, 11,9; calidad de evidencia muy baja para la reoperación de la EAP en comparación con la RTUP). Dos ensayos encontraron que la incidencia de disfunción sexual era mayor con la RTUP en comparación con la EAP. Un ensayo reportó que los 15 participantes de la RTUP experimentaron ER, mientras que no se reportó ningún caso entre los participantes de la EAP.<sup>344</sup> El ensayo a corto plazo encontró que la incidencia de DEy era menor con la EAP (56%) en comparación con la RTUP (84%) después de 12 semanas (RR: 0,67; IC del



95%: 0,45, 0,98).<sup>346</sup> Un ensayo reportó una mayor incidencia de RUA que requería un nuevo cateterismo en el grupo de EAP (26%) comparado con el grupo de RTUP (6%) ( $p=0,004$ ).<sup>345</sup> Este ensayo también encontró que los eventos adversos eran la mitad de frecuentes después de la EAP ( $n=36$ ) en comparación con la RTUP ( $n=70$ ) ( $P=0,003$ ). Además, se encontraron más casos de hematuria, retención urinaria, ITUs y estenosis después de la RTUP,<sup>344-346</sup> aunque las incidencias postoperatorias de retención de coágulos y estenosis fueron infrecuentes.<sup>345,346</sup> Se reportó una incidencia de síndrome de RTU.<sup>345</sup> No se reportaron muertes en ningún ensayo.

Al igual que con todas las intervenciones de esta Guía, el Panel evaluó cuidadosamente los posibles beneficios y daños de la EAP. El Panel concluyó que siguen existiendo problemas sustanciales para recomendar la EAP para el tratamiento rutinario de los STUI molestos atribuibles a la HPB. Lo que sigue sin estar claro es el rol de la EAP en relación con otras terapias mínimamente invasivas disponibles para el tratamiento rutinario de los STUI. La EAP es un procedimiento técnicamente exigente, con tiempos promedio de fluoroscopia de hasta 50 minutos y tiempos de procedimiento de hasta 2 horas.<sup>346</sup> El alcanzar el dominio de la EAP implica una curva de aprendizaje difícil para los médicos que, aunque están entrenados para realizar intervenciones endovasculares, pueden estar menos familiarizados con los conceptos básicos de la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HPB.<sup>346</sup> Por lo tanto, el Panel opina que la EAP sólo debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico o estudios de registro hasta que exista evidencia adicional disponible que indique un beneficio clínico definitivo y se puedan definir las indicaciones específicas. El Panel recomienda que en los ensayos participen equipos multidisciplinares de urólogos y radiólogos enfocados en definir con mayor precisión las indicaciones específicas, incluyendo, pero sin limitarse a, la hematuria macroscópica recalcitrante a otras terapias (véase la discusión adicional 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.<sup>347</sup> 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).<sup>20, 348-350</sup> Inicialmente de forma anecdótica,<sup>351</sup> y luego en estudios de seguimiento a largo plazo<sup>352-354</sup> 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.<sup>20</sup> 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.<sup>355</sup> 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.<sup>356</sup>

## 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.<sup>74, 275, 320, 357-359</sup> 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.<sup>360</sup> 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.<sup>361</sup> 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.<sup>364</sup>

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.<sup>316, 361-366</sup>

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.<sup>367</sup> 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.<sup>365</sup>

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.<sup>368</sup>

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.<sup>369-372</sup> 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.<sup>373</sup> 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.<sup>298,299</sup>

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.<sup>374</sup>

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

### **Etiología de la Enfermedad**

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

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

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

En un reporte trascendental de 2003, el Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés) definió las disparidades en la atención sanitaria como diferencias en la calidad de la misma que no se deben a factores relacionados con el acceso, necesidades clínicas, preferencias de los pacientes e idoneidad de la intervención.<sup>375</sup> Los datos sobre las variaciones raciales y étnicas en

la prevalencia y el tratamiento de STUI/HPB siguen siendo escasos, sobre todo en las comunidades negras y latinas. Más estudios de este tema para abordar los sesgos sistémicos en la atención de los STUI/HPB de estas poblaciones sería sustancialmente útil para esta Guía y promovería la equidad en la atención sanitaria. También lo harían la implementación y el estudio de los esfuerzos educativos enfocados en mejorar la competencia cultural de los médicos de STUI/HPB.

### **Manejo de la Nicturia**

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

### **Evaluación Urodinámica y Estudios de Imágenes**

La historia natural y la capacidad predictiva de diversas medidas urodinámicas, como la tasa de flujo y el RPM, en cuanto a la predicción de los resultados reportados por el paciente (p. ej. síntomas, calidad de vida), y los resultados objetivos (p. ej. flujo máximo, desarrollo de retención total, necesidad de retratamiento) es un área de gran interés con importantes consecuencias clínicas y económicas para la atención médica.

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

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

Aunque los medicamentos para el STUI/HPB se han convertido en el pilar de la terapia, existe una gran variabilidad entre los prescriptores con respecto a la elección del tratamiento (p. ej. clase de fármaco, monoterapia versus terapia combinada). Además, las estrategias terapéuticas adecuadas y centradas en el paciente siguen quedándose atrás de la medicina basada en evidencia. En gran parte, esto ha conducido a una escasa adherencia y cumplimiento de las distintas terapias. Hay varios factores que influyen, como la cobertura del seguro, tipo de medicación, efectos secundarios, raza y disponibilidad de tecnología de la información. Por

último, la gestión de las expectativas de los pacientes es variable entre los prescriptores. El uso de la tecnología, mejora de la informática y cohesión de las estrategias de tratamiento son oportunidades para mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos a corto y largo plazo. Además, esto podría proporcionar enfoques más uniformes para el éxito y fracaso del tratamiento, así como para el acceso a las terapias mínimamente invasivas y quirúrgicas.

### **Nuevas Opciones Terapéuticas**

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

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

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

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

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

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

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

## IX. Abreviaturas

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 Transuretral 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

CONFIDENTIAL

## X. Referencias

- 1 American Urological Association Guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH). 2010. Available from [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)).
- 2 DistillerSR [Computer program]. Ottawa, Canada: Evidence Partners. Available from <https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>.
- 3 Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- 4 Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- 5 GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepro.org](http://www.gradepro.org).
- 6 Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 401.
- 7 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al: GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 383.
- 8 Lee C, Kozlowski J, Grayhack J: Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate* 1997; 31: 131.
- 9 Auffenberg G, Helfan B, McVary K: Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 443.
- 10 Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474.
- 11 Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME et al: Dropout in a longitudinal, cohort study of urologic disease in community men. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:58.
- 12 Reynard J: Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? *Curr Opin Urol* 2004; 14: 13.
- 13 Bent S, Kane C, Shinohara K et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557.
- 14 Barry MJ, Meleth S, Lee JY et al; Complementary and alternative medicine for urological symptoms (CAMUS) study group. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1344.
- 15 Welliver C, Feinstein L, Ward JB et al: Trends in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia, 2004 to 2013: the Urologic Diseases in America Project. *J Urol* 2020; 203: 171.
- 16 McVary K: BPH: Epidemiology and Comorbidities. *Am J Manag Care* 12 2006; 5 Suppl: S122.
- 17 Wei J, Calhoun E, Jacobsen S: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173: 1256.
- 18 O'Leary M: LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology* 2000; 56: 7.
- 19 Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP et al: The american urological association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The measurement committee of the american urological association. *J Urol* 1992; 148: 1549.
- 20 McConnell J, Roehrborn C, Bautista O et al: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387.

- 21 Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al: Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 35.
- 22 Sajadi KP, Terris MK, Hamilton RJ et al: Body mass index, prostate weight and transrectal ultrasound prostate volume accuracy. *J Urol* 2007; 178: 990.
- 23 Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z et al: Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol* 2014; 191: 1828.
- 24 McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al: The long-term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of BPH. *NEJM* 2003; 349: 2387.
- 25 Reynard JM, Yang Q, Donovan JL et al: The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998; 82: 619.
- 26 Brown CT, Yap T, Cromwel DA et al: Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *Bmj*, 334: 25, 2007.
- 27 Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, et al: Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180:411.
- 28 Barry MJ, Williford WO, Chang Y et al: Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995; 154:1770.
- 29 Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK: Quantifying the contribution of symptom Improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. *J Urol* 2014; 187: 1732.
- 30 Rieken M, Presicce F, Autorino R et al: Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in the management of benign prostatic enlargement: a systematic review and critical analysis of current evidence. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 548.
- 31 Verma M, Morgan JM: The weight of the prostate gland is an excellent surrogate for gland volume. *Histopathology* 2010; 57: 55.
- 32 Stone BV, Shoag J, Halpern JA et al: Prostate size, nocturia and the digital rectal examination: a cohort study of 30 500 men.. *BJU Int* 2017; 119: 298.
- 33 Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ et al: Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40–79 years old. *J Urol* 1999; 161: 1174.
- 34 Lu SH, Chen CS: Natural history and epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Formosan Journal of Surgery* 2014; 47: 207.
- 35 Kim SB, Cho IC, Min SK: Prostate volume measurement by transrectal ultrasonography: comparison of height obtained by use of transaxial and midsagittal scanning. *Korean J Urol* 2014; 55: 470.
- 36 Asimakopoulos AD, De Nunzio C, Kocjancic E et al: Measurement of post-void residual urine. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 55.
- 37 Abrams P: Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1995; 76: 11.
- 38 Nitti VW: Pressure flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. *Rev Urol* 2005; 7: S14.
- 39 Lewis AL, Young GL, Selman LE, et al: Urodynamics tests for the diagnosis and management of bladder outlet obstruction in men: the UPSTREAM non-inferiority RCT. *Health Technol Assess* 2020; 24: 1.
- 40 Rademakers KL, van Koevinge GA, Oelke M: Detrusor underactivity in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic obstruction: characterization and potential impact on indications for surgical treatment of the prostate. *Curr Opin Urol* 2016; 26: 3.

- 41 McVary KT and Kaplan SA: A tower of babel in today's urology: Disagreement in concepts and definitions of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia re-treatment. *J Urol* 2020; 204: 213.
- 42 Taylor BL, Jaffe WI: Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate (monopolar techniques). *Can J Urol* 2015; 22: 24.
- 43 Lourenco T, Shaw M, Fraser C et al: The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010; 28: 23.
- 44 Abd-El Kader O, Mohy El Den K, El Nashar A et al: Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate in small prostatic adenoma: long-term follow-up. *Afr J Urol* 2012; 18: 29.
- 45 Yip SK, Chan NH, Chiu P et al: A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2011; 25: 1889.
- 46 Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R et al: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int.* 2006; 97: 85.
- 47 Gupta NP, Doddamani D, Aron M et al: Vapor resection: a good alternative to standard loop resection in the management of prostates >40 cc. *J Endourol* 2002; 16: 767.
- 48 Helke C, Manseck A, Hakenberg OW et al: Is transurethral vaporesection of the prostate better than standard transurethral resection? *Eur Urol* 2001; 39: 551.
- 49 Kupeli S, Yilmaz E, Soygur T et al: Randomized study of transurethral resection of the prostate and combined transurethral resection and vaporization of the prostate as a therapeutic alternative in men with benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2001; 15: 317.
- 50 Perk H, Serel TA, Kosar A et al: Comparative early results of the sandwich technique and transurethral electroresection in benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: 242.
- 51 Bachmann A, Tubaro A, Barber N et al: 180-W XPS GreenLight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European Multicentre Randomised Trial--the GOLIATH study. *Eur Urol* 2014; 65: 931.
- 52 Thomas JA, Tubaro A, Barber N et al: A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: two-yr outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol* 2016; 69: 94.
- 53 Elhilali MM and Elkoushy MA: Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 388.
- 54 Hueber PA, Ben-Zvi T, Liberman D et al: Mid term outcomes of initial 250 case experience with GreenLight 120W-HPS Photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: comparison of prostate volumes <60 cc, 60 cc-100 cc and > 100cc. *Can J Urol* 2012; 19: 6450.
- 55 Elshal AM, Soltan M, El-Tabey NA et al: Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. *BJU Int* 2020; 126: 731.
- 56 Barkin J, Gange SN, et al: Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Canadian Journal of Urology* 2017; 24: 8802.
- 57 Gratzke C, Barber N, Speakman M, et al: Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int* 2017; 119: 767.
- 58 Albala DM, Fulmer BR, Turk TT et al: Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrx TMx-2000. *J Endourol* 2002; 16: 57.

- 59 Brehmer M, Wiskell H, Kinn AC: Sham treatment compared with 30 or 60 min of thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *BJU Int* 1999; 84: 292.
- 60 De la Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL et al: Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003; 92: 713.
- 61 Floratos DL, Lambertus LA, Rossi C et al: Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001; 165: 1533.
- 62 Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC et al: Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 90: 853.
- 63 Schelin S, Geertsen U, Walter S et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology* 2006, 68: 795.
- 64 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH-a randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002; 60; 292.
- 65 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: A prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004; 64: 698.
- 66 Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al: Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007; 69: 91.
- 67 Zhang B, Wu G, Chen C et al: Combination of channel-TURP and ILC versus standard TURP or ILC for elderly with benign prostatic hyperplasia: a randomized prospective trial. *Urol Int* 2011; 87: 392.
- 68 McVary KT, Gange SN, Gittelman MC et al: Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation: a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2016; 195: 1529.
- 69 McVary KT, Gange SN, Gittelman MC et al: Erectile and ejaculatory function preserved with convective water vapor energy treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: randomized controlled study. *J Sex Med* 2016; 13: 924.
- 70 Roehrborn C, Gange SN, Gittleman MC et al: Convective thermal therapy: durable 2-year results of randomized controlled and prospective crossover studies for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2017; 197: 1507.
- 71 McVary KT, Roehrborn CG: Three-year outcomes of the prospective, randomized controlled Rezum System study: convective radiofrequency thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2018;111:1.
- 72 McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. Rezum water vapor thermal therapy from lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: 4-year results from randomized controlled study. *Urology* 2019; 126: 171.
- 73 Hamouda A, Morsi G, Habib E et al: A comparative study between holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: 12-month follow-up. *Journal of Clinical Urology* 2014; 7: 99.
- 74 Ahyai S, Lehrich K, Kuntz R: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2007; 52: 1456.
- 75 Gilling PJ, Wilson LC, King CJ et al: Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int* 2012; 109: 408.
- 76 Cui D, Sun F, Zhuo J et al: A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol* 2014; 32: 683.

- 77 Yan H, Ou TW, Chen L et al: Thulium laser vaporesction versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized trial with transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring. *Int J Urol* 2013; 20: 507.
- 78 Świniarski PP, Stępień S, Dudzic W et al: Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Cent European J Urol* 2012; 63: 130.
- 79 Zhang J, Wang X, Zhang Y, et al: 1470 nm diode laser enucleation vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *J Endourol* 2019; 33: 211.
- 80 Gillig PJ, Barber N, Bidair M et al: Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: One-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169.
- 81 Gillig P, Barber N, Bidair M et al: Three-year outcomes after aquablation therapy compared to turp: Results from a blinded randomized trial. *Can J Urol* 2020; 27: 10072.
- 82 Yuan JQ, Mao C, Wong SY et al: Comparative effectiveness and safety of monodrug therapies for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis version 2. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 974.
- 83 Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36:1.
- 84 Dahm P, Brasure M, MacDonald et al: Comparative effectiveness of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017; 71: 570.
- 85 Lee M: Tamsulosin for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 188.
- 86 Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J et al: Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003; 92: 257.
- 87 Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al: Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634.
- 88 Schwinn DA, Price DT, Narayan P et al: Alpha1-Adrenoceptor subtype selectivity and lower urinary tract symptoms. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1423.
- 89 Nieminen T, Tammela TL, Kööbi T et al: The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. *J Urol* 2006; 176: 2551.
- 90 Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A et al: Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 1554.
- 91 Hellstrom WJ, Sikka SC: Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1529.
- 92 Creta M, Cornu JN, Roehrborn C et al: Clinical efficacy of silodosin in patients with severe lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction: a pooled analysis of phase 3 and 4 trials. *Eur Urol Focus* 2020; 20: S2405.
- 93 Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H et al: Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 143.
- 94 Chang D, Campbell J: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664.
- 95 Abdel-Aziz S, Mamalis N: Intraoperative floppy iris syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 37.

- 96 Chatziralli, IP, et al: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011; 118: 730.
- 97 Bell C, Hatch W, Fischer H et al: Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009; 116: 425.
- 98 Lunacek A, Mohamad Al-Ali B, Radmayr C, et al: Ten years of intraoperative floppy iris syndrome in the era of  $\alpha$ -blockers. *Cent Eur J Urol* 2018; 71: 98.
- 99 Campbell RJ, El-Defrawy SR, Gill SS et al: Evolution in the risk of cataract surgical complications among patients exposed to tamsulosin: a population-based study. *Ophthalmology* 2019; 126: 490.
- 100 Christou CD, Tsinopoulos, Ziakas N et al: Intraoperative floppy iris syndrome: updated perspectives. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 463.
- 101 Chang DF, Osher RH, Wang L, Koch DD. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin. *Ophthalmology* 2007; 114: 957.
- 102 Nguyen DQ, Sebastian RT, Kyle G: Surgeon's experiences of the intraoperative floppy iris syndrome in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2007; 21: 443.
- 103 Andriole G, Bruchovsky N, Chung L et al: Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399.
- 104 Russell D, Wilson J: Steroid 5 $\alpha$ -reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 25.
- 105 Bruskewitz R, Girman C, Fowler J et al: Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. ProscarLong-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999; 54: 670
- 106 Kaplan S: 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: what role should they play? *Urology* 2001; 58: 65
- 107 Kaplan SA, Chung DE, Lee RK et al: A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1052.
- 108 Elhilali M: Alfuzosin: an alpha1-receptor blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 583.
- 109 Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A et al: Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008; 101: 847
- 110 Saad F, Nickel J, Valiquette L et al: Early symptom improvement of benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with once daily alfuzosin. *Can J Urol* 2005; 12: 2745.
- 111 Lukacs B, Grange J, Comet D: One-year follow-up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms treated with alfuzosin in general practice according to IPSS and a health-related quality-of-life questionnaire. BPM Group in General Practice. *Urology* 2000; 55: 540
- 112 Group TIAC-O: Safety, efficacy and impact on Patients' quality of life of a long-term treatment with the alpha(1)-blocker alfuzosin in symptomatic patients with BPH. The Italian Alfuzosin CoOperative Group. *Eur Urol* 2000; 37: 680.
- 113 van Kerrebroec P, Jardin A, van Cangh P et al: Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: openlabel extension study. *Eur Urol* 2002; 41: 54.
- 114 Emberton M, Elhilali M, Matzkin H et al: Symptom deterioration during treatment and history of AUR are the strongest predictors for AUR and BPH-related surgery in men with LUTS treated with alfuzosin 10 mg once daily. *Urology* 2005; 66: 316.
- 115 Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J et al: Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 1040.



- 116 Lam J, Romas N, Lowe F: Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology* 2003; 61: 354.
- 117 Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 581.
- 118 Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al: Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54: 662.
- 119 Boyle P, Roehrborn C, Gould L: Baseline serum PSA levels predict degree of symptom improvement following therapy of BPH with finasteride. *Journal of Urology* 1997; 157: 134A.
- 120 Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M et al: Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 53: 473.
- 121 Administration USFaD: 5-alpha reductase inhibitor information. 2016. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/5-alpha-reductase-inhibitor-information>. 01/28/2021.
- 122 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434.
- 123 Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S et al: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4- year studies. *BJU Int* 2005; 96: 572.
- 124 Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al: The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616.
- 125 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel J. C., Hoefner, K., Andriole, G.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434.
- 126 Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346: 1.
- 127 Nickel JC, Gillig P, Tammela TL: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int.* 2011; 108: 388.
- 128 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215.
- 129 Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH et al: Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the combination of avodart and tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011; 59: 244.
- 130 Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK et al: Association of treatment with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors with time to diagnosis and mortality in prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 812.
- 131 McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557.
- 132 Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398.
- 133 Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192.

- 134 Grubb RL, Andriole GL, Somerville MC et al: The REDUCE follow-up study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-Year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial. *J Urology* 2013; 189: 871.
- 135 Haque N, Masumori N, Sakamoto S, et al. Superiority of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.2 mg for the treatment of moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia in Asian men. *Int J Urol.* 2018;25:944-951.
- 136 Roehrborn CG, Perez I, Roos E, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int.* 2015;116:450-459.
- 137 Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z et al: Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. 2014; 191: 1828.
- 138 Wessells H, Roy, J., Bannow, J., Grayhack, J., Matsumoto, A. M., Tenover, L., Herlihy, R., Fitch, W., Labasky, R., Auerbach, S., Parra, R., Rajfer, J., Culbertson, J., Lee, M., Bach, M.A., Waldstreicher, J.: Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579.
- 139 Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM et al: A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (luts) secondary to benign prostatic hyperplasia (bph). *BJU Int* 2018; 121: 647.
- 140 Hagberg K, Divan HA, Fang SC et al: Risk of gynecomastia and breast cancer associated with the use of 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *Clin Epidemiology* 2017; 9: 83.
- 141 Fang Q, Chen P, Du N et al: Analysis of data from breast diseases treated with 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *Clin Breast Cancer* 2019; 19: e624.
- 142 Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC et al.: Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 340.
- 143 Welk B, McArthur E, Ordon M et al: The risk of dementia with the use of 5 alpha reductase inhibitors. *J Neurol Sci.* 2017; 379: 109.
- 144 Welk B, McArthur E, Ordon M et al: Association of Suicidality and Depression With 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 683.
- 145 Hagberg K, Divan HA, Nickel JC et al: Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors Compared with Use of  $\alpha$ -Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 517.
- 146 Nguyen DD, Marchese M, Cone EB et al: Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 35.
- 147 Wei L, Lai E, Kao-ang Y et al: Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: population based cohort study. *BMJ* 2019; 365.
- 148 Lee S, Yang Y, Tsai T et al: 5-alpha-reductase inhibitors and the risk of diabetes mellitus: a nationwide population-based study. *The Prostate* 2016; 76: 41.
- 149 Irwig MS: Persistent sexual side effects of finasteride: Could they be permanent? *J Sex Med* 2012; 9: 2927.
- 150 Irwig MS: Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1220.
- 151 Irwig MS and Kolukula S: Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med* 2011; 8: 1747.

- 152 Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G et al: An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Andrology* 2016; 4: 245.
- 153 Bass WR, Butcher MJ, Lwin A et al: A review of the FAERS data on 5-alpha reductase inhibitors: implications for postfinasteride syndrome. *Urology* 2018; 120: 143.
- 154 Harrell MB, Ho K, Te AE et al: An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse effects of 5-alpha reductase inhibitors. *World J Urol* 2020;
- 155 Mondaini N, Gontero P, Giubilei G et al: Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007; 4: 1708.
- 156 Salonia A, Gallina A, Briganti A et al: Remembered international index of erectile function domain scores are not accurate in assessing preoperative potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Sex Med* 2008; 5: 677.
- 157 Helfand BT, Fought A, Manvar A, McVary KT: Determining the utility of recalled lower urinary tract symptoms. *Urology* 2010; 76: 447.
- 158 Hill AB: The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295.
- 159 Fwu CW KZ, McVary KT, Burrows PK et al: Cross-sectional and longitudinal associations of sexual function with lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2015; 193: 231.
- 160 Unger JM TC, Thompson IM Jr, Tangen CM et al: Long-term consequences of finasteride vs placebo in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: 1.
- 161 Hagberg KW, Divan HA, Persson R et al: Risk of erectile dysfunction associated with use of 5- $\alpha$  reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population based studies using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2016; 354: i4823.
- 162 Boccon-Gibod L, Valton M, Ibrahim H et al: [Effect of dutasteride on reduction of intraoperative bleeding related to transurethral resection of the prostate]. *Prog Urol* 2005; 15: 1085.
- 163 Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL et al: Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int* 2007; 99: 587.
- 164 Donohue JF, Sharma H, Abraham R et al: Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002; 168: 2024.
- 165 Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG: Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58: 972.
- 166 Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al: Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74: 51.
- 167 Ozdal O, Ozden C, Benli K et al: Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 215.
- 168 Lund L, Moller Ernst-Jensen K, torring N et al: Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 160.
- 169 Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela T. L., Van Vierssen Trip, O., Beisland, H. O., Duggan, A. and Morrill, B.: Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int* 2007; 99: 587.
- 170 Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA et al: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836.
- 171 Mulhall JP, Guhring P, Parker M et al: Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662.

- 172 McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al: Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401.
- 173 Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al: Tadalafil 2.5 or 5 mg Administered Once Daily for 12 Weeks in Men with Both Erectile Dysfunction and Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *JSM* 2012; 9: 271.
- 174 Kim SC, Park JK, Kim SW et al: Tadalafil Administered Once Daily for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Korean men with Benign Prostatic Hyperplasia: Results from a Placebo-Controlled Pilot Study Using Tamsulosin as an Active Control. *LUTS* 2011; 3: 86.
- 175 Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al: Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Euro Urol* 2012; 61: 917.
- 176 Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al: Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Euro Urol* 2011; 60: 1105.
- 177 Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A et al: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *JU* 2008; 180: 1228.
- 178 Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in japanese men with benign prostatic hyperplasia: results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study with a 42-week open-label extension. *LUTS* 2012; 4: 110.
- 179 Takeda M, Yokoyama O, Lee S et al: Tadalafil 5 mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried out in Japan and Korea. *Int J Urol* 2014 ;21: 670.
- 180 Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC et al: Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013; 20: 193.
- 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 tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: A phase 3, randomized, double-blind, parallel, placebo- and tamsulosin-controlled study. *Int J Urol* 2019;26:192.
- 182 Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al: Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2013; 189: S135.
- 183 McVary KT, Monning W, Camps JL et al: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *JU* 2007; 177: 1071.
- 184 Burnett AL, Nehra A, Breaux RH et al: Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 633.
- 185 Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 533.
- 186 Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119.
- 187 Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM et al: Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials* 2003; 24: 224.
- 188 Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L et al: Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558.

- 189 Van Kerrebroeck P, Haab F, Angulo JC et al: Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin ocs in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: Results from a phase 2, dose-finding study (saturn). *Eur Urol* 2013; 64: 398.
- 190 Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: A randomized controlled trial. *Jama* 2006; 296: 2319.
- 191 Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al: Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: Effects on urinary symptoms assessed by the international prostate symptom score. *BJU Int* 2008; 102: 1133.
- 192 Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al: Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: Effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472.
- 193 Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al: Effects of Serum PSA on Efficacy of Tolterodine Extended Release With or Without Tamsulosin in Men With LUTS, Including OAB. *Urology*, 2008; 72: 1061.
- 194 Kim TH, Jung W, Suh YS et al: Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an  $\alpha$ -blocker in men with lower urinary tract symptoms (luts) and overactive bladder: A randomized controlled trial. *BJU Int* 2016; 117: 307.
- 195 Richardson K, Fox C, Maidment et al: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study *BMJ* 2018; 361 :k1315.
- 196 Coupland CAC, Hill T, Denning T et al: Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 1084.
- 197 van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al: Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: Efficacy and safety results from the randomised controlled neptune trial. *Eur Urol* 2013; 64: 1003.
- 198 Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al: Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825.
- 199 Memon I, Javed A, Pirzada AJ et al: Efficacy of alfuzosin with or without tolterodine, in benign prostatic hyperplasia (BPH) having irritative (overactive bladder) symptoms. *RJM* 2014; 39: 421.
- 200 Lee SH, Chung BH, Kim SJ et al: Initial combined treatment with anticholinergics and  $\alpha$ -blockers for men with lower urinary tract symptoms related to bph and overactive bladder: A prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 320.
- 201 Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al: Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534.
- 202 Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J et al: Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving  $\alpha$ -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2011; 109: 1831.
- 203 Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH et al: Urodynamics and safety of the b3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *JU* 2013; 190: 1320.
- 204 Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al: Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941.
- 205 Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR et al: Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79: 876.

- 206 Kim SW, Park NC, Lee SW et al: Efficacy and safety of a fixed-dose combination therapy of tamsulosin and tadalafil for patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results of a randomized, double-blinded, active-controlled trial. *JSM* 2017; 14: 1018.
- 207 Gacci M, Vittori G, Tosi N et al: A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 1624.
- 208 Agrawal MS, Yadav A, Yadav H et al: A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2009; 25: 474.
- 209 Al-Hashimi MM: Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention of benign prostatic hyperplasia. *Therapy* 2007; 4.
- 210 Salem Mohamed SH, El Ebiary MF, Badr MM: Early versus late trial of catheter removal in patients with urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia under tamsulosin treatment. *Urol Sci* 2018; 0.
- 211 Kara O, Yazici M: Is the double dose alpha-blocker treatment superior than the single dose in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia? *Urology* 2014; 11: 1673.
- 212 Kumar S, Tiwari DP, Ganesamoni R et al: Prospective randomized placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of silodosin in the management of acute urinary retention. *Urology* 2013; 82: 171.
- 213 Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V: Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005; 95: 354.
- 214 Maldonado-Avila M, Manzanilla-Garcia HA, Sierra-Ramirez JA et al: A comparative study on the use of tamsulosin versus alfuzosin in spontaneous micturition recovery after transurethral catheter removal in patients with benign prostatic growth. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 687.
- 215 McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell IDC et al: Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. *BJU Int* 1999; 84: 622.
- 216 McNeill SA, Hargreave TB, et al: Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *Urology* 2004; 171: 2316.
- 217 McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG et al: Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83.
- 218 Patil SB, Ranka K, Kundargi VS, et al. Comparison of tamsulosin and silodosin in the management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in patients planned for trial without catheter. A prospective randomized study. *Cent European J Urol* 2017; 70: 259.
- 219 Prieto L, Romero J, Lopez C et al: Efficacy of doxazosin in the treatment of acute urinary retention due to benign prostate hyperplasia. *Urologia Internationalis* 2008; 81: 66.
- 220 Shah T, Palit V, Biyani S et al: Randomised, placebo controlled, double blind study of alfuzosin SR in patients undergoing trial without catheter following acute urinary retention. *Eur Urol* 2002; 42: 329.
- 221 Sharifi SH, Mokarrar MH, Khaledi F et al: Does sildenafil enhance the effect of tamsulosin in relieving acute urinary retention? *Int Braz J Urol* 2014; 40: 373.
- 222 Tiong HY, Tibung MJB, Macalalag M et al: Alfuzosin 10 mg once daily increases the chances of successful trial without catheter after acute urinary retention secondary to benign prostate hyperplasia. *Urologia Internationalis* 2009; 83: 44.
- 223 Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346: 1.

- 224 Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL et al: Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries: 1984 to 1997. *J Urol* 2000; 164: 1212.
- 225 Malaeb BS, Yu X, McBean AM et al: National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in the United States (2000-2008). *Urology* 2012; 79 :1111.
- 226 Vela-Navarrete R, Gonzalez-Enguita C, Garcia-Cardoso JV et al: The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992-2002). *BJU Int* 2005; 96: 1045.
- 227 Choi SY, Kim TH, Myung SC et al: Impact of changing trends in medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia over two decades. *Korean J Urol* 2012; 53: 23.
- 228 Izard J, Nickel JC: Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: two decades of change. *BJU Int* 2011; 108: 89.
- 229 Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW et al: A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163: 496.
- 230 Stoffel JT, Peterson AC, Sandhu JS et al: Aua white paper on nonneurogenic chronic urinary retention: Consensus definition, treatment algorithm, and outcome end points. *J Urol* 2017; 198: 153.
- 231 Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A et al: A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066.
- 232 Tang Y, Li J, Pu C et al: Bipolar transurethral resection versus monopolar transurethral resection for benign prostatic hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014; 28: 1107.
- 233 Omar MI, Lam TB, Alexander CE et al: Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (turp). *BJU Int* 2014; 113: 24.
- 234 Burke N, Whelan JP, Goeree L et al: Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology* 2010; 75: 1015.
- 235 Mamoulakis C, Ubbink DT and de la Rosette JJ: Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009; 56: 798.
- 236 Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT et al: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243.
- 237 Ou R, You M, Tang P et al: A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology* 2010; 76: 958.
- 238 Simforoosh N, Abdi H, Kashi AH et al: Open prostatectomy versus transurethral resection of the prostate, where are we standing in the new era? A randomized controlled trial. *Urol J* 2010; 7: 262.
- 239 Xie JB, Tan YA, Wang FL et al: Extraperitoneal laparoscopic adenomectomy (Madigan) versus bipolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia greater than 80 ml: complications and functional outcomes after 3-year follow-up. *J Endourol* 2014; 28: 353.
- 240 Baumert H, Ballaro A, Dugardin F et al: Laparoscopic versus open simple prostatectomy: A comparative study. *J Urol* 2006; 175: 1691.
- 241 Porpiglia F, Terrone C, Renard J et al: Transcapsular adenomectomy(Millin): A comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery. *Eur Urol* 2006; 49: 120.
- 242 McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ et al: Laparoscopic versus open simple prostatectomy: An evaluation of morbidity. *J Endourol* 2009; 23: 129.
- 243 Garcia-Segui A, Gascon-Mir M: Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenomectomy. *Actas Urol Esp* 2012; 36: 110.

- 244 Demir A, Gunseren KO, Kordan Y et al: Open vs laparoscopic simple prostatectomy: A comparison of initial outcomes and cost. *J Endourol* 2016; 30: 884.
- 245 Garcia-Segui A, Angulo JC: Prospective study comparing laparoscopic and open adenectomy: Surgical and functional results. *Actas Urol Esp* 2016; 41: 47.
- 246 Jinze Li, Dehong Cao, Lei Peng et al: Comparison between minimally invasive simple prostatectomy and open simple prostatectomy for large prostates: A systematic review and meta-analysis of comparative trials. *J Endourol*; 33: No. 9.
- 247 Sorokin I, Sundaram V, Singla N et al: Robot-assisted versus open simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia in large glands: A propensity score-matched comparison of perioperative and short-term outcomes. *J Endourol* 2017; 31: 1164.
- 248 Mourmouris P, Keskin SM, Skolarikos A et al: A prospective comparative analysis of robot-assisted vs open simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2018; 123: 313.
- 249 Nestler S, Bach T, Herrmann T et al: Surgical treatment of large volume prostates: A matched pair analysis comparing the open, endoscopic (ThuVEP) and robotic approach. *World J Urol* 2018.
- 250 Moschovas MC, Timóteo F, Lins L et al: Robotic surgery techniques to approach benign prostatic hyperplasia disease: A comprehensive literature review and the state of art. *Asian J Urol* 2021; 8: 81.
- 251 Ganesan V, Steinberg RL, Garbens A et al: Single-port robotic-assisted simple prostatectomy is associated with decreased post-operative narcotic use in a propensity score matched analysis. *J Robot Surg* 2021. Online ahead of print.
- 252 Reich O, Gratzke C, Stief CG: Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006; 49: 970.
- 253 Abd-El Kader O, Mohy El Den K, El Nashar A et al: Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate in small prostatic adenoma: long-term follow-up. *Afr J Urol* 2012; 18: 29.
- 254 Geavlete B, Bulai C, Ene C et al: Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? *J Endourol* 2015; 29: 323.
- 255 Elsakka A, Eltatawy H, Almekaty K et al: A prospective randomized controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. *Arab J Urol* 2017; 14: 280.
- 256 Falahatkar S, Mokhtari G, Moghaddam K et al: Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. *Int Braz J Urol* 2014; 40: 346.
- 257 Geavlete B, Georgescu D, Multescu R et al: Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. *Urology* 2011; 78: 930.
- 258 Geavlete B, Stanescu F, Moldoveanu C et al: Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostate and standard monopolar resection: a prospective, randomized comparison of a new technological advance. *BJU Int* 2014; 113: 288.
- 259 Hoekstra RJ, Van Melick HH, Kok ET et al: A 10-year follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia; long-term results of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2010; 106: 822.
- 260 Karaman MI, Kaya C, Ozturk M et al: Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol* 2005; 19: 734.
- 261 Kaya C, Ilktac A, Gokmen E et al: The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int* 2007; 99: 845.



- 262 Koca O, Keles MO, Kaya C et al: Plasmakinetic vaporization versus transurethral resection of the prostate: six-year results. *Turk J Urol* 2014; 40:134.
- 263 Nuhoglu B, Balci MB, Aydin M et al: The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2011; 87: 400.
- 264 van Melick HH, van Venrooij GE, Eckhardt MD et al: A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of subjective changes, morbidity and mortality. *J Urol* 2003; 169:1411.
- 265 van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA: Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 2003; 62:1029.
- 266 Zhang SY, Hu H, Zhang XP et al: Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 3811.
- 267 Ekengren J, Haendler L, Hahn RG. Clinical outcome 1 year after transurethral vaporization and resection of the prostate. *Urology* 2000; 55: 231.
- 268 Hammadeh MY, Fowles GA, Singh M, Philp T: Transurethral electrovaporization of the prostate-a possible alternative to transurethral resection: a one year follow-up of a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998; 81: 721.
- 269 Hammadeh MY, Madaan S, Singh M et al: A 3-year follow up of a prospective randomized trial comparing transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Int* 2000; 86: 648.
- 270 McAllister WJ, Karim O, Samra DR et al: Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Int* 2003; 91: 211.
- 271 Fowler C, McAllister W, Plail R et al: Randomized evaluation of alternative electrosurgical modalities to treat bladder outflow obstruction in men with benign prostatic hyperplasia. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1.
- 272 Nuhoglu B, Ayyildiz A, Fidan V et al: Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than standard transurethral prostatectomy? 5-year follow up. *J Endourol* 2005; 19: 79.
- 273 Erdagi U, Akman RY, Sargin SY et al: Transurethral electrovaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Arch Ital Urol Androl* 1999; 71: 125.
- 274 Yip SK, Chan NH, Chiu P et al: A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol* 2011; 25: 1889.
- 275 Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R et al: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int.* 2006; 97: 85.
- 276 Gupta NP, Doddamani D, Aron M et al: Vapor resection: a good alternative to standard loop resection in the management of prostates >40 cc. *J Endourol* 2002; 16: 767.
- 277 Helke C, Manseck A, Hakenberg OW et al: Is transurethral vaporesction of the prostate better than standard transurethral resection? *Eur Urol* 2001; 39: 551.
- 278 Kupeli S, Yilmaz E, Soygur T et al: Randomized study of transurethral resection of the prostate and combined transurethral resection and vaporization of the prostate as a therapeutic alternative in men with benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2001; 15: 317.
- 279 Perk H, Serel TA, Kosar A et al: Comparative early results of the sandwich technique and transurethral electroresection in benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: 242.
- 280 Albino G, Marucco EC: TURP and PVP treatments are really similar? From subjective feeling to objective data. Pilot study (proof of concept) prospective randomized trial. *Arch Ital Urol Androl* 2012; 84: 220.

- 281 Bachmann A, Schürch L, Ruzat R et al: Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol* 2005; 48: 965.
- 282 Bouchier-Hayes DM: Photoselective vaporization of the prostate – towards a new standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: S10.
- 283 Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P et al: A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 2010; 105: 964.
- 284 Horasanli K, Silay MS, Altay B et al: Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008; 71: 247.
- 285 Mohanty NK, Vasaudeva P, Kumar A et al: Photoselective vaporization of prostate vs. transurethral resection of prostate: A prospective, randomized study with one year follow-up. *Indian J Urol* 2012; 28: 307.
- 286 Nomura H, Seki N, Yamaguchi A et al: Comparison of photoselective vaporization and standard transurethral resection of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 657.
- 287 Ruzat R, Wyler SF, Seitz M et al: Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU Int* 2008; 102: 1432.
- 288 Tasci AI, Tugcu V, Sahin S et al: Rapid communication: photoselective vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008; 22: 347.
- 289 Tugcu V, Tasci AI, Sahin S et al: Comparison of photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008; 22: 1519.
- 290 Al-Ansari A, Younes N, Sampige VP et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol* 2010; 58: 349.
- 291 Bowen JM, Whelan JP, Hopkins RB et al: Photoselective vaporization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1.
- 292 Capitan C, Blazquez C, Martin MD et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol* 2011; 60: 734.
- 293 Liatsikos E, Kyriazis I, Kallidonis P et al: Photoselective GreenLight? laser vaporization versus transurethral resection of the prostate in Greece: a comparative cost analysis. *J Endourol* 2012; 26: 168.
- 294 Lukacs B, Loeffler J, Bruyere F et al: Photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser compared with monopolar transurethral resection of the prostate: a multicenter randomized controlled trial. *Eur Urol* 2012; 61: 1165.
- 295 Pereira-Correia JA, de Moraes Sousa KD, Santos JB et al: GreenLight HPSTM 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int* 2012; 110: 1184.
- 296 Telli O, Okutucu TM, Suer E et al: A prospective, randomized comparative study of monopolar transurethral resection of the prostate versus photoselective vaporization of the prostate with GreenLight 120-W laser, in prostates less than 80 cc. *Ther Adv Urol* 2015; 7: 3.

- 297 Xue B, Zang Y, Zhang Y et al: GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized trial. *J Xray Sci Technol* 2013; 21: 125.
- 298 Kumar A, Vasudeva P, Kumar N et al: A prospective randomized comparative study of monopolar and bipolar transurethral resection of the prostate and photoselective vaporization of the prostate in patients who present with benign prostatic obstruction: a single center experience. *J Endourol* 2013; 27:1245.
- 299 Kumar N, Vasudeva P, Kumar A et al: Prospective randomized comparison of monopolar TURP, bipolar TURP and photoselective vaporization of the prostate in patients with benign prostatic obstruction: 36 months outcome. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 17.
- 300 Bachmann A, Tubaro A, Barber N et al: A European multicenter randomized noninferiority trial comparing 180 W GreenLight XPS laser vaporization and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 12-month results of the GOLIATH study. *J Urol* 2015; 193: 570.
- 301 Elhilali MM and Elkoushy MA: Greenlight laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic obstruction: evidence from randomized controlled studies. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 388.
- 302 Hueber PA, Ben-Zvi T, Liberman D et al: Mid term outcomes of initial 250 case experience with GreenLight 120W-HPS Photoselective vaporization prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: comparison of prostate volumes <60 cc, 60 cc-100 cc and > 100cc. *Can J Urol* 2012; 19: 6450.
- 303 Rukstalis D, Grier D, Stroup SP: Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22: 411.
- 304 McVary KT, Gange SN, Shore ND et al: Treatment of LUTS secondary to BPH while preserving sexual function: randomized controlled study of prostatic urethral lift. *J Sex Med* 2014; 11: 279.
- 305 Woo HH, Bolton DM, Laborde E et al: Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 568.
- 306 De la Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL et al: Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003; 92: 713.
- 307 Floratos DL, Lambertus LA, Rossi C et al: Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001; 165: 1533.
- 308 Norby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC et al: Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002; 90: 853.
- 309 Schelin S, Geertsen U, Walter S et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology* 2006, 68: 795.
- 310 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH-a randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002; 60; 292.
- 311 Wagrell L, Schelin S, Nordlin J et al: Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: A prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004; 64: 698.
- 312 Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al: Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007; 69: 91.
- 313 Zhang B, Wu G, Chen C et al: Combination of channel-TURP and ILC versus standard TURP or ILC for elderly with benign prostatic hyperplasia: a randomized prospective trial. *Urol Int* 2011; 87: 392.
- 314 Urologix: <https://www.urologix.com/clinicians/cooled-thermotherapy.php>. 01/18/2021.

- 315 McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al: Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 1793.
- 316 Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M et al: From "gold standard" resection to reproducible "future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 446.
- 317 Habib EI, ElSheemy MS, Hossam A et al: Holmium laser enucleation versus bipolar plasmakinetic resection for management of lower urinary tract symptoms in patients with large-volume benign prostatic hyperplasia: Randomized-controlled trial. *J Endourol* 2020;
- 318 Jhanwar A, Sinha RJ, Bansal A et al: Outcomes of transurethral resection and holmium laser enucleation in more than 60 g of prostate: A prospective randomized study. *Urol Ann* 2017; 9: 45.
- 319 Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K et al: Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004; 172: 1012.
- 320 Tan A, Gilling P, Kennett K et al: A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003; 170: 1270.
- 321 Wilson L, Gilling P, Williams A et al: A randomized trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol* 2006; 50: 569.
- 322 Chen Y, Chen Q, Wang et al: A Prospective randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. *J Urol* 2013; 189: 217.
- 323 Fayad AS, Elsheikh MG, Zakaria T et al: Holmium laser enucleation of the prostate versus bipolar resection of the prostate: a prospective randomized study. "pros and cons". *Urology* 2015; 86: 1037.
- 324 Hamouda A, Morsi G, Habib E et al: A comparative study between holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: 12-month follow-up. *Journal of Clinical Urology* 2014; 7: 99.
- 325 Bašić D, Stankovic J, Potic M et al: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: a comparison of clinical results. *Acta Chir Iugosl* 2013; 60: 15.
- 326 Eltabey MA, Sherif H, Hussein AA: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate. *Can J Urol* 2010; 17: 5447.
- 327 Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK et al: Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int* 2009; 82: 130.
- 328 Sun N, Fu Y, Tian T et al: Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1277.
- 329 Cui D, Sun F, Zhuo J et al: A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol* 2014; 32: 683.
- 330 Yang Z, Wang X, Liu T: Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18 month follow up. *Urology* 2013; 81: 396.
- 331 Yang Z, Liu T, Wang X: Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers Med Sci* 2016; 31: 1797.
- 332 Wei H, Shao Y, Sun F et al: Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates larger than 80 ml. *World J Urol* 2014; 32: 1077.

- 333 Yan H, Ou TW, Chen L et al: Thulium laser vaporesction versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized trial with transpulmonary thermodilution hemodynamic monitoring. *Int J Urol* 2013; 20: 507.
- 334 Świniarski PP, Stępień S, Dudzic W et al: Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Cent European J Urol* 2012; 63: 130.
- 335 Peng B, Wang G, Zheng J et al: A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU International* 2012; 111: 633.
- 336 Bozzini G, Seveso M, Melegari S et al: Thulium laser enucleation (ThuLEP) versus transurethral resection of the prostate in saline (TURis): a randomized prospective trial to compare intra and early postoperative outcomes. *Actas Urological Espanolas* 2017; 41: 309.
- 337 Chang CH, Lin TP, Chang YH et al: Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. *BMC Urology* 2015; 15: 40.
- 338 Fu WJ, Zhang X, Yang Y et al: Comparison of 2- $\mu$ m continuous wave laser vaporesction of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology* 2010; 75: 194.
- 339 Gillig P, Barber N, Bidair M et al: Water: A double-blind, randomized, controlled trial of aquablation(®) vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2018; 199: 1252.
- 340 Gillig PJ, Barber N, Bidair M et al: Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: One-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169.
- 341 Plante M, Gillig P, Barber N et al: Symptom relief and anejaculation after aquablation or transurethral resection of the prostate: Subgroup analysis from a blinded randomized trial. *BJU Int* 2019; 123: 651.
- 342 Gillig P, Barber N, Bidair M et al: Two-year outcomes after aquablation compared to turp: Efficacy and ejaculatory improvements sustained. *Adv Ther* 2019; 36: 1326.
- 343 Desai M, Bidair M, Bhojani N et al: Water ii (80-150 ml) procedural outcomes. *BJU Int* 2019; 123: 106.
- 344 Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM et al: Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 44.
- 345 Gao Y, Huang Y, Zhang R et al: Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate—a prospective, randomized, and controlled trial. *Radiology* 2014; 270: 920.
- 346 Abt D, Hechelhammer L, Mullhaupt G et al: Comparison of prostatic artery embolization (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomized, open label, non-inferiority trial. *BMJ* 2018; 361:k2338.
- 347 Rastinehad AR, Ost MC, VanderBrink BA et al: Persistent prostatic hematuria. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 159.
- 348 Kirby R: A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2003; 91: 41.
- 349 Pompeo A, Rosenblatt C, Bertero E et al: A randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Brazil. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1172.
- 350 Samli M, Dincel C: Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover in non-responders. *Urol Int* 2004; 73: 125.

- 351 Baldwin K, Ginsberg P, Roehrborn C et al: Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58: 203.
- 352 Fawzy A, Hendry A, Cook E et al: Long-term (4 year) efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Int J Urol* 1999; 6: 346.
- 353 Chung B, Hong S: Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension. *BJU Int* 2006; 97: 90.
- 354 De Rose A, Carmignani G, Corbu C et al: Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effects on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2002; 68: 95.
- 355 Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al: Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (tur-p): A randomized controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 215.
- 356 Tapping CR, Macdonald A, Hadi M et al: Prostatic artery embolization (pae) for benign prostatic hyperplasia (bph) with haematuria in the absence of an upper urinary tract pathology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41: 1160.
- 357 Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urologia Internationalis*. 2009;82(2):130-135.
- 358 Montorsi F, Naspro R, Salonia A et al: Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1926.
- 359 Xia SJ, Zhuo J, Sun XW et al: Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Euro Urol* 2008; 53: 382.
- 360 Bishop CV, Liddell H, Ischia J et al: Holmium laser enucleation of the prostate: comparison of immediate postoperative outcomes in patients with and without antithrombotic therapy. *Curr Urol* 2013; 7: 28.
- 361 El Tayeb MM, Jacob JM, Bhojani N et al: Holmium laser enucleation of the prostate in patients requiring anticoagulation. *J Endourol* 2016; 30: 805.
- 362 Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann T.R.W. Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen K.A.O. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017. 978-90-79754-91-5. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands.
- 363 Elzayat E., Habib E, Elhilali M: Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 2006; 175: 1428.
- 364 Rivera M, Krambeck A, Lingeman J: Holmium laser enucleation of the prostate in patients requiring anticoagulation. *Curr Urol Rep* 2017; 18: 77.
- 365 Macchione L, Mucciardi G, Gali' A et al: Efficacy and safety of prostate vaporessection using a 120-W 2- $\mu$ m continuous-wave Tm:YAG laser (RevoLix 2) in patients on continuous oral anticoagulant or antiplatelet therapy. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1545.
- 366 Descazeaud A, Robert G, Azzousi AR et al: Committee for lower urinary tract symptoms of the French Association of Urology. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia in patients on oral anticoagulant therapy: a review. *BJU Int* 2009; 103: 1162.
- 367 Netsch C, Stoehrer M, Brüning M et al: Safety and effectiveness of thulium vapoenucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. *World J Urol* 2014; 32: 165.
- 368 Sener TE, Butticiè S, Macchione L et al: Thulium laser vaporessection of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/anticoagulant therapy? *Investig Clin Urol* 2017;58: 192.

- 369 Lee DJ, Rieken M, Halpern J et al: Laser vaporization of the prostate with the 180-W XPS-Greenlight laser in patients with ongoing platelet aggregation inhibition and oral anticoagulation. *Urology* 2016; 91: 167.
- 370 Woo HH, Hossack TA: Photoselective vaporization of the prostate with the 120-W lithium triborate laser in men taking coumadin. *Urology* 2011; 78: 142.
- 371 Ruszat R, Wyler S, Forster T et al: Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol* 2007; 51:1031.
- 372 Brassetti A, DE Nunzio C, Delongchamps NB et al: Green light vaporization of the prostate: is it an adult technique? *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 109.
- 373 Knapp GL, Chalasani V, Woo HH: Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. *BJU Int* 2017; 119: 33.
- 374 Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urologic Practice: ICUD and AUA Review Paper 2014. <http://www.auanet.org/guidelines/anticoagulation-and-antiplatelet-therapy>.
- 375 (Institute of Medicine (US) Committee on Understanding and Eliminating Racial and Ethnic Disparities in Health Care. *Unequal treatment: confronting racial and ethnic disparities in health care*. Smedley BD, Stith AY, Nelson AR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.

CONFIDENTIAL