

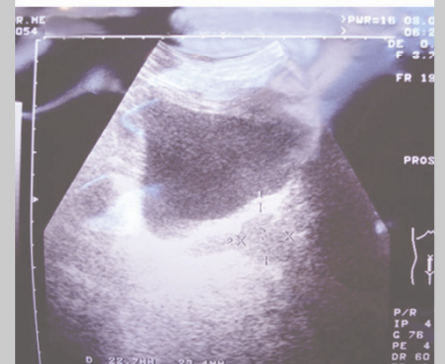


Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
**Estudio, manejo médico y quirúrgico
de pacientes con crecimiento
Prostático Benigno Sintomático**

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2011



Ministerio de Salud. Guía Clínica para el estudio, manejo médico y quirúrgico de pacientes con Crecimiento Prostático Benigno Sintomático. Minsal, 2011.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación.

ISBN:

1ª Edición: 2006

2ª Edición y Actualización: Diciembre 2011

INDICE

RECOMENDACIONES CLAVES	5
FLUJOGRAMA	7
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Alcance de la guía	12
1.2 Usuarios a los que está dirigida la guía	12
1.3 Declaración de intención.....	12
2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DEL PACIENTE CON SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO IRRITATIVOS (STUI).....	14
2.1 Score o puntuación de los síntomas.....	14
2.1.1 Score Internacional de síntomas prostáticos (Internacional Prostate Symptom Score (I-PSS)) ..	14
2.1.2 Evaluación de la calidad de vida	14
2.1.3 Score o puntuación de los síntomas como herramienta de decisión para el tratamiento	14
2.1.4 Score o puntuación de síntomas como predictor de resultados.....	15
2.2 Antígeno prostático específico (APE).....	15
2.2.1 Factores que influyen en los niveles séricos de APE	15
2.2.2 APE como predictor del volumen prostático.....	16
2.3 Medición de la creatinina plasmática	16
2.4 Análisis de orina	16
2.5 Tacto Rectal (TR)	17
2.6 Registros o cartillas miccionales.....	18
2.7 Estudio de la vía urinaria por imágenes	18
2.7.1 Estudio del tracto urinario superior por imágenes.....	18
2.7.2 Ecografía renal	19
2.7.3 Estudio del tracto urinario inferior por imágenes (Kojima et al. 1997), (Manieri et al. 1998)	19
2.8 La uroflujometría.....	19
2.9 Volumen de orina residual (VOR)	20
2.10 Estudios Urodinámicos:	20
2.11 Cistoscopia.....	21
2.11.1 STUI causados por la OTS.....	21
3. MANEJO DEL PACIENTE CON STUI POR CRECIMIENTO BENIGNO DE LA PRÓSTATA.....	23
3.1 Manejo Expectante	23
3.2 Terapia Médica	24
3.2.1 Antagonistas Alfa Adrenérgicos (Bloqueadores Alfa)	24
3.2.1.1 Alfuzosina.....	24
3.2.1.2 Doxazosina	25
3.2.1.3 Tamsulosina.....	25
3.2.2 Inhibidores de la 5 Alfa reductasa (5-ARIs).....	26
3.2.2.1 Finasteride.....	26
3.2.2.2 Dutasteride	27
3.2.3 Terapia Combinada.....	27
3.2.3.4 Agentes Anticolinérgicos	28
3.2.3.5 Medicina alternativa o complementaria.....	29
3.3 Tratamiento quirúrgico del CPB.....	29

3.3.1 Cirugía abierta.....	29
3.3.1.1 Descripción de la técnica.....	29
3.3.1.2 Resultados.....	30
3.3.1.3 Resultados a corto plazo y periopertarios.....	30
3.3.1.4 Complicaciones a largo plazo	31
3.3.2 Cirugía endoscópica.....	31
3.3.2.1 Electroresección (RTUP monopolar).....	31
3.3.2.2 Electroresección (RTUP bipolar).....	32
3.3.2.3 Técnica con Láser HOLEP	33
4. DESARROLLO DE LA GUIA	35
4.1 Grupo de trabajo.....	35
4.2 Diseminación.....	35
4.3 Declaración de conflictos de interés	36
4.4 Vigencia y actualización de la guía	36
ANEXO 1. Evaluación rápida para la atención primaria.....	37
ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación	38
REFERENCIAS.....	39

RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendaciones para la evaluación primaria

- Historia clínica completa (1A)
- Evaluación de los síntomas (I-PSS) (1A), Cuestionario abreviado para la APS (Anexo 1) (Recomendación de expertos)
- Examen físico general y dirigido (1A)
- Se debe realizar TR a todo paciente que consulte por STUI (2A).
- Solicitud de APE sérico por parte del Urólogo a todo paciente con crecimiento prostático benigno con STUI o tacto rectal sospechoso de cáncer (1A).
- Solicitar creatinina plasmática a todo paciente con STUI (2A).
- Examen de orina completa y urocultivo a todo paciente con STUI (2A).

Realizar un registro miccional de 24 horas a todo paciente que consulte por STUI (Recomendación de expertos).

La próstata, en el contexto de CPB, se evalúa con ecografía pélvica masculina (transabdominal), y en casos excepcionales con ecografía transrectal de próstata (Scheckowitz & Resnick 1995) (2A).

Todo paciente con STUI que será sometido a algún procedimiento quirúrgico debe ser evaluado con una uroflujometría previa (1B).

Medir el VOR a todo paciente que se le realice una ecografía pelviana masculina (Recomendación de expertos)

El estudio de flujo/presión, pese a ser la prueba más objetiva para el diagnóstico de OTS, no está recomendado como estudio rutinario (1B).

El nomograma ICS debe utilizarse para el diagnóstico de obstrucción con el fin de estandarizar los datos para fines comparativos (2A).

Se recomienda realizar uretrocistoscopia a aquellos pacientes en los que no se ha podido esclarecer la causa de los STUI con técnicas menos invasivas (2B).

Los hombres con síntomas leves son candidatos a manejo expectante (1A)

Se debe ofrecer el uso de Alfa bloqueadores a los pacientes con STUI leves a graves si no existen contraindicaciones para su uso. (1A).

Esta terapia debe ser iniciada y controlada por el urólogo (Recomendación de expertos)

Los inhibidores de la 5a- reductasa deben ser ofrecidos a hombres con STUI moderados a severos y próstata aumentadas de tamaño. (1A)

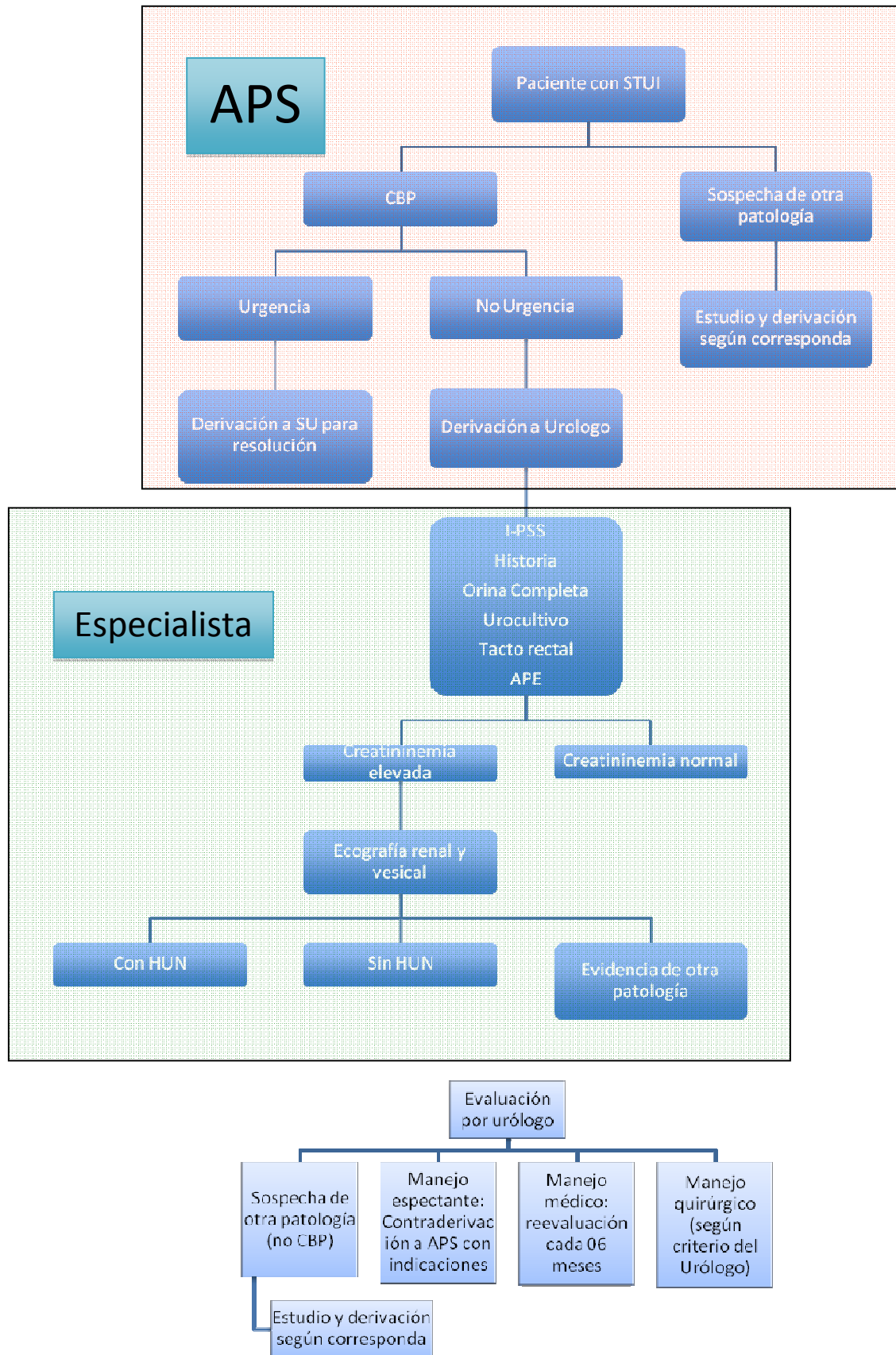
Se debe optar por técnica abierta cuando el abordaje endoscópico es más riesgoso por el volumen a reseca, cuando hay patología vesical concomitante o limitantes anatómicas que impidan el posicionamiento del paciente y no esté disponible la técnica HoLep. (2A)

RTU-P mono polar es el procedimiento recomendado para pacientes con próstatas de 30-80 ml, con CPB y con STUI moderados a severos (1A).

RTU-P Bipolar TURP presenta resultados a corto plazo comparables a la RTU-P monopolar (1A).

La técnica HoLep, si está disponible, puede reemplazar la técnica abierta. (2A)

FLUJOGRAMA



Evaluación Primaria:

- Historia clínica completa (1A)
- Evaluación de los síntomas (International Prostate Symptoms Score (I-PSS)) (1A), Cuestionario abreviado para la APS (4C)
- Examen físico general y dirigido (1A)
- Se debe realizar TR a todo paciente que consulte por STUI (2A).
- Solicitud de APE sérico por parte del Urólogo a todo paciente con crecimiento prostático benigno con STUI o tacto rectal sospechoso de cáncer (1A).
- Solicitar creatinina plasmática a todo paciente con STUI (3A).
- Examen de orina completa y urocultivo a todo paciente con STUI (2A).

Registros Miccionales:

- Realizar un registro miccional de 24 horas a todo paciente que consulte por STUI (anexo xx) (3B).

Estudio Por Imágenes:

- La próstata, en el contexto de CPB, se evalúa con ecografía pélvica masculina (transabdominal), y en casos excepcionales con ecografía transrectal de próstata (Scheckowitz & Resnick 1995) (2A).

Estudio Urodinámico:

- Todo paciente con STUI que será sometido a algún procedimiento quirúrgico debe ser evaluado con una uroflujometría previa (1B).

Medición De Volumen De Orina Residual (Vor):

- Medir el VOR a todo paciente que se le realice una ecografía pelviana masculina (2A)

Estudio De Flujo/Presión:

- El estudio de flujo/presión, pese a ser la prueba más objetiva para el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida (OTS), no está recomendado como estudio rutinario (1B).
- El nomograma ICS debe utilizarse para el diagnóstico de obstrucción con el fin de estandarizar los datos para fines comparativos (2A).

Uretrocistoscopia:

- Se recomienda realizar uretrocistoscopia a aquellos pacientes en los que no se ha podido esclarecer la causa de los STUI con técnicas menos invasivas (2B).

Manejo De Los Pacientes Con Stui Por Cpb:

Manejo Expectante:

- Los hombres con síntomas leves son candidatos a manejo expectante (2A)

Manejo Médico, Alfa Bloqueadores:

- Se debe ofrecer el uso de Alfa bloqueadores a los pacientes con STUI leves a graves si no existen contraindicaciones para su uso. (1A).
- Esta terapia debe ser iniciada y controlada por el urólogo (4C)

Manejo médico, 5^a-Reductasa:

- Los inhibidores de la 5^a- reductasa deben ser ofrecidos a hombres con STUI moderados a severos y próstata aumentadas de tamaño. (1A)

Manejo Médico, Antimuscarínicos:

- Los antimuscarínicos pueden ser considerados en hombres con STUI moderados a severos con predominio de síntomas de almacenamiento o irritativos (1B)
- Se debe tener cuidado en pacientes que presenten obstrucción al tracto de salida vesical (4C)

Manejo Quirúrgico, Cirugía Abierta:

- Se debe optar por técnica abierta cuando el abordaje endoscópico es más riesgoso por el volumen a reseca, cuando hay patología vesical concomitante o limitantes anatómicas que impidan el posicionamiento del paciente y no esté disponible la técnica HoLep. (2A)

Manejo Quirúrgico, Cirugía Endoscópica:

- RTU-P mono polar es el procedimiento recomendado para pacientes con próstatas de 30-80 ml, con CPB y con STUI moderados a severos (1A).
- RTU-P Bipolar TURP presenta resultados a corto plazo comparables a la RTU-P monopolar (1A).

1. INTRODUCCIÓN

El crecimiento prostático benigno (CPB), es una condición inherente al envejecimiento en el hombre. La prevalencia de la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP), diagnóstico histológico, que se refiere a la proliferación del estroma y del epitelio glandular de la próstata dentro de la zona de transición (Auffenberg et al. 2009), (C. Lee et al. 1997), (K. L. Lee & Peehl 2004), aumenta de acuerdo a la edad, sin presentarse antes de los 30 años, observándose en un 40 a 50% de los hombres entre 40 a 50 años y llegando a un 80% en pacientes mayores de 80 años (S. J. Berry et al. 1984), (Guess et al. 1990). Para efectos de esta guía nos referiremos al proceso de proliferación descrito como, crecimiento prostático benigno (CPB) denominación que se ajusta con mayor exactitud a la clínica.

El CPB se desarrolla predominantemente en la zona peri uretral o zona de transición de la próstata con un incremento de hasta cuatro veces del tejido estromal y dos veces del tejido glandular (Rohr & G Bartsch 1980). Se ha planteado que la testosterona la dihidrotestosterona y el estrógeno podrían jugar un rol en el desarrollo de esta patología, sin embargo, el efecto de ninguna de ellas, por si sola, lo explica (Kristal, Arnold, et al. 2008), (Kristal et al. 2010), (Kristal, J. M. Schenk, et al. 2008), (Mestayer et al. 2003), (Agoulnik et al. 2003), (Takase et al. 2006).

El CPB puede originar los denominados Síntomas del Tracto Urinario Inferior (STUI) a través de al menos dos mecanismos:

1. La obstrucción al vaciamiento vesical generada por el crecimiento de la glándula propiamente tal, denominado también componente estático
2. El aumento del tono del musculo liso y de la resistencia dentro de la próstata agrandada o componente dinámico.

Los síntomas generados por estos mecanismos, se clasifican en síntomas de vaciamiento (obstructivos), secundarios al factor estático y síntomas de almacenamiento (irritativos) generados por la hiperactividad del detrusor debido al componente dinámico (Reynard et al. 1998).

Un estudio longitudinal norteamericano (Arrighi et al. 1991), demostró que hasta el 60% de los hombres de 60 años presentaban STUI y otro estudio de cohorte canadiense (Norman et al. 1994) reportó una incidencia de un 23 % de STUI moderados a severos. Otros estudios (Garraway et al. 1991), (Wolfs et al. 1994) muestran que la prevalencia europea es similar que las anteriormente mencionadas. No existen estudios de prevalencia a nivel nacional.

La prevalencia y gravedad de los síntomas tiende a ser progresiva, según lo reportado en un estudio estadounidense (John T Wei et al. 2005) que evaluó la prevalencia de STUI moderados a graves definidos con un puntaje mayor a 7 en la escala *International Prostate Symptom Score (IPSS)* demostrando en la octava década una prevalencia de un 50%. Además la presencia de STUI

moderados a graves demostró ser un factor de riesgo de progresión, aumentando la incidencia de episodios de retención aguda de orina de 6.8 a 34.7 por 100.000 en hombres de 70 o más años.

Si bien el CPB es la principal causa de STUI, estos también pueden ser originados en otros puntos del tracto urinario, escenario que debe ser esclarecido por el urólogo tratante (Chapple & Claus G Roehrborn 2006).

El CPB es una condición progresiva, que puede originar desde síntomas leves hasta complicaciones secundarias como la obstrucción aguda o crónica del tracto de salida urinario (S J Jacobsen et al. 1996), dentro de las que destacan la retención aguda de orina, retención crónica de orina, litiasis vesical, hematuria de origen prostático, infecciones urinarias a repetición, hidroureteronefrosis bilateral y secundariamente insuficiencia renal post renal (Borboroglu et al. 1999). Según la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, la mortalidad asociada a esta patología para los países más desarrollados fue de 0,5 a 1,5 por 100.000 habitantes (La Vecchia et al. 1995).

La patogénesis de esta enfermedad no está completamente comprendida. Estudios observacionales de base poblacional, algunos registros internacionales, estudios in vitro y ensayos clínicos en desarrollo intentan aún esclarecer y ayudar al entendimiento de este trastorno tan frecuente (K. L. Lee & Peehl 2004),(Untergasser et al. 2005). Es por esto que es importante desarrollar estudios a nivel nacional para determinar la situación real de esta patología en nuestra población.

Existe evidencia que demuestra una asociación estrecha entre el CPB e historia familiar de su presentación, atribuyendo un riesgo mayor de presentar síntomas asociados a CPB con un incremento del riesgo de 30%, OR 1,3 (95% CI 1,0 - 1,6) (R. O. Roberts et al. 1995), (Sanda et al. 1997), respecto de poblaciones sin antecedentes familiares de CPB. Por otro lado, en las últimas décadas se ha recopilado información consistente y reiterada en diversas poblaciones que señala una mayor frecuencia de CPB entre los obesos, presentando éstos, además, una mayor frecuencia de cirugía por CPB, OR 2,3 (95% CI 1,42 - 3,99) (Giovannucci et al. 1999), responsabilizando a la hiperinsulinemia como posible causa del mayor crecimiento de la glándula prostática (Hammarsten & Högstedt 1999). Se asocia a la obesidad, la hiperglicemia de ayuno y la Diabetes como factores de riesgo para desarrollar crecimiento de la glándula prostática (Parsons et al. 2006) y síntomas de uropatía obstructiva baja especialmente entre los pacientes con síndrome metabólico menores de 60 años (Kupelian et al. 2009).

El tratamiento del CPB dependerá de la etapa en que se encuentre el paciente dentro de la evolución de la enfermedad. Tanto el tratamiento expectante como el médico se indican en pacientes con síntomas leves a moderados que no han presentado complicaciones, utilizándose principalmente los Bloqueadores Alfa Adrenérgico y los Inhibidores de la 5 Alfa reductasa. Distintas modalidades quirúrgicas están disponibles hoy. La Resección Transuretral (RTU) abarca

el 95% de los procedimientos efectuados a pacientes con volúmenes prostáticos entre 30 a 80 ml. En ausencia de Laser de Holmium, la adenomectomía supra pùblica abierta es el tratamiento de elecci3n en pacientes con pr3stata mayores de 80 grs. e indicaci3n quirùrgica de su CPB.(A Tubaro et al. 2001), (E. Mearini et al. 1998),(R. M. Kuntz & Lehrich 2002).

1.1 Alcance de la guìa

Paciente con crecimiento benigno de la pr3stata (CPB) con Síntomas del Tracto Urinario Bajo (STUI) mayores de 60 aõos.

Esta guìa se encarga s3lo de abordar el manejo de los STUI originados por CPB, por lo que el estudio y manejo de STUI de origen distinto al CPB escapan al alcance de este documento.

1.2 Usuarios a los que est1 dirigida la guìa

Médicos que en su pr1ctica pueden verse enfrentados a pacientes con CPB, especialmente médicos de atenci3n primaria o médicos generales.

Tambi3n est1 dirigida a ur3logos, internistas, nefr3logos, radi3logos, infect3logos, cardiólogos, dermat3logos, neur3logos, geriatras, cirujanos u otros especialistas médicos.

Todos los profesionales de salud con responsabilidades en la atenci3n de pacientes con CPB: enfermeras y equipo de enfermerìa, psic3logos, químicos farmac3uticos, tecn3logos médicos, trabajadores sociales, entre otros.

Directivos de instituciones de salud.

1.3 Declaraci3n de intenci3n

Esta guìa no fue elaborada con la intenci3n de establecer est1ndares de cuidado para pacientes individuales, los cuales s3lo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la informaci3n clínica respecto del caso, y est1n sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y segùn evolucionan los patrones de atenci3n. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guìa no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guìa o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DEL PACIENTE CON SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO IRRITATIVOS (STUI)

2.1 Score o puntuación de los síntomas

La mejor manera de evaluar la gravedad de los síntomas es con un Score o puntuación de síntomas validado. Este instrumento debe ajustarse a las normas aceptables de validez, precisión y exactitud, en otras palabras, medir lo que pretenden medir, ser estables en el tiempo y ser capaces de reflejar los cambios de importancia clínica (Herschman et al. 1997), (Oesterling et al. 1993).

2.1.1 Score Internacional de síntomas prostáticos (Internacional Prostate Symptom Score (I-PSS))

El I-PSS es actualmente el estándar internacional. Este sistema de puntuación fue desarrollado por la Asociación Americana de Urología (AUA) a principios de la década del 90 y evalúa 7 áreas (Laguna & Alivizatos 2000) (Anexo X). Sumando los puntajes (con la misma ponderación) de las preguntas, da una puntuación global con lo que se genera, lo que ha demostrado ser, una cuantificación bastante exacta de los síntomas generales de un hombre durante el mes anterior (Eastham et al. 2001) al cual fue aplicado el sistema.

Se sabe que los pacientes reportan la nicturia con exactitud, pero tienden a exagerar la frecuencia durante el día. La puntuación del auto reporte con respecto a la intermitencia o la fuerza del chorro no tienen buena correlación (Cooney et al. 2001). El I-PSS parece ser menos confiable en los hombres mayores de 65 años (Stamey et al. 1987) y se debe hacer una cuidadosa validación lingüística antes de su uso en culturas diferentes a la Estadounidense (C G Roehrborn, Malice, et al. 2001).

Una de sus aplicaciones más relevantes es el monitoreo de los cambios en síntomas en el tiempo o después de una intervención.

2.1.2 Evaluación de la calidad de vida

El impacto de los síntomas urinarios en la calidad de vida, en general, son evaluados a través de la pregunta 8 de la I-PSS. Sin embargo, esta pregunta mide el grado en que los pacientes toleran los síntomas en lugar de una evaluación de su calidad de vida.

2.1.3 Score o puntuación de los síntomas como herramienta de decisión para el tratamiento

Existen tres categorías de gravedad de los síntomas:

- Leve (0-7)

- Moderada (8-19)
- Grave (20-35)

Con síntomas leves fueron más adecuadamente manejados con un enfoque de conducta expectante. Pacientes con síntomas moderados pueden beneficiarse de tratamiento farmacológico, mientras que los pacientes con síntomas severos pueden obtener más beneficios de la cirugía prostática. Aunque los conceptos de pertinencia no han sido bien estudiados, la política propuesta parece ser cierta para los pacientes con síntomas leves, pero es menos confiable para los hombres con síntomas moderados o severos (Claus G Roehrborn et al. 2002).

2.1.4 Score o puntuación de síntomas como predictor de resultados.

El score o puntuación de los síntomas puede ser uno de los mejores predictores de los resultados sintomáticos (C G Roehrborn, Malice, et al. 2001). Como los hombres con síntomas leves, tienen poco margen de mejora, es poco sorprendente que no experimenten grandes reducciones de los síntomas después de la cirugía. Un hombre con un puntaje en el sistema I-PSS preoperatorio 17 o más, tiene una alta probabilidad de experimentar una reducción sustancial de sus síntomas (Meigs et al. 2001).

No hay evidencia concluyente de que las mediciones fisiológicas, como la uroflujometría y residuo post miccional, mejoren las posibilidades de predecir un resultado favorable sintomático.

Conclusión:

La evaluación de gravedad de los síntomas con un sistema de puntuación es recomendable en la evaluación inicial de un hombre por parte del Urólogo, ya que ayuda a la decisión del tratamiento propuesto como a la predicción y el control de la respuesta.

2.2 Antígeno prostático específico (APE).

2.2.1 Factores que influyen en los niveles séricos de APE

Debido al crecimiento de la glándula prostática a lo largo de la vida, los niveles de APE se pueden incrementar progresivamente (Oesterling et al. 1993), (Laguna & Alivizatos 2000), (Vesely et al. 2003). Además de esta progresión natural de APE, éste puede verse modificado por cualquier entidad que altere la arquitectura de la glándula prostática. Esto ocurre no sólo con el cáncer de próstata, sino también en condiciones fisiológicas como la eyaculación y, en ciertas condiciones patológicas, como la presencia de crecimiento prostático benigno, cuadros infecciosos (prostatitis) y retención urinaria (Morote et al. 2000), (Herschman et al. 1997). También existen situaciones iatrogénicas que pueden elevar

el nivel sérico de APE como el tacto rectal, la biopsia de la glándula prostática(Herschman et al. 1997) y la instrumentación de la vía urinaria (cateterismo uretro vesical).

2.2.2 APE como predictor del volumen prostático.

El APE ha demostrado su utilidad en estimar el volumen prostático (0,30 ng./ml por gramo de tejido con HBP) y en predecir los resultados del tratamiento de la enfermedad (Emberton et al. 2008).

Conclusión:

Los factores diversos: cáncer, BPH, la infección, trauma, la edad, pueden influir en los niveles séricos de APE.

El nivel de APE se correlaciona con el volumen de la glándula de la próstata y predice la evolución de la enfermedad

2.3 Medición de la creatinina plasmática

Una complicación conocida del crecimiento prostático benigno es la obstrucción al tracto de salida a nivel de la uretra prostática lo que puede causar hidronefrosis e insuficiencia renal (Sacks et al. 1989). Se sabe que los pacientes con CPB e insuficiencia renal tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias en comparación con pacientes con función renal normal(Mebust et al. 1989). También se sabe que aquellos pacientes que debutan con insuficiencia renal por CPB y son sometidos a tratamiento quirúrgico tienen mayor probabilidad de morir en la cirugía(Melchior et al. 1974),(HOLTGREWE & VALK 1962).

Conclusión:

Ya que es difícil seleccionar aquellos con insuficiencia renal entre los pacientes evaluados por CPB, se debe medir creatinina plasmática en todos los pacientes.

2.4 Análisis de orina

Debido a que STUI no sólo se observan en pacientes con CPB, sino también en los hombres con infecciones del tracto urinario, estén o no relacionados con el crecimiento benigno de la glándula y en al menos 25% de los pacientes con cáncer de vejiga, es necesario realizar un examen de orina completa y urocultivo (Norg et al. 2006).

Conclusión:

Esta prueba de bajo costo, que no requiere de sofisticados equipos, debe ser incorporada en la evaluación primaria de cualquier paciente con STUI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay poca evidencia en la literatura para apoyar esta conclusión.

2.5 Tacto Rectal (TR)

El Tacto Rectal (TR) es un examen importante en los hombres con STUI por dos razones:

- En primer lugar, se puede ayudar a determinar la coexistencia de cáncer de próstata. (En Atención Primaria de Salud (APS)) (Resnick, M et al. s.f.),(Potter et al. 2001), (F Labrie et al. 1999),(G Bartsch et al. 2001).
- En segundo lugar, mejora la capacidad de calcular volumen de la próstata, y de esta manera puede ayudar a elegir el tratamiento adecuado. (Urólogo)

Actualmente se dispone de una gran cantidad de alternativas para el tratamiento del CPB. La respuesta al tratamiento médico para disminuir su volumen, depende del tamaño de la próstata. En pacientes en los que, se recomienda tratamiento quirúrgico, una estimación del volumen de la próstata ayuda al urólogo en la selección del tratamiento más adecuado. Entre las diversas alternativas para estimar el volumen prostático se encuentra el tacto rectal (TR) la ecografía vesico-prostática y la ecografía transrectal (Barry et al. 1993). Esta última, pese a ser un método preciso para determinar el volumen, en este contexto no estaría justificada de manera rutinaria (Aarnink et al. 1998). Por otro lado, el TR puede subestimar el volumen prostático en circunstancias particulares, pero dada la información obtenida se recomienda su uso sistemático (C G Roehrborn 1998),(C G Roehrborn, Sech, et al. 2001). La posición para la realización del TR recomendada es en decúbito dorsal y rodillas flectadas o en decúbito lateral izquierdo con rodilla derecha semiflectada (Burdea et al. 1999),(Frank et al. 2001).

Conclusión:

El TR es útil para evaluar el tamaño y consistencia de la próstata y excluir otras patologías relacionadas.

Recomendaciones para la Evaluación Primaria:

- Historia clínica completa (1A)
- Evaluación de los síntomas (I-PSS) (1A), Cuestionario abreviado para la APS (Anexo 1) (Recomendación de expertos)
- Examen físico general y dirigido (1A)
- Se debe realizar TR a todo paciente que consulte por STUI (2A).
- Solicitud de APE sérico por parte del Urólogo a todo paciente con crecimiento prostático benigno con STUI o tacto rectal sospechoso de cáncer (1A).
- Solicitar creatinina plasmática a todo paciente con STUI (2A).
- Examen de orina completa y urocultivo a todo paciente con STUI (2A).

2.6 Registros o cartillas miccionales

Los registros miccionales son fáciles de completar y pueden proporcionar información clínica útil y objetiva (P Abrams & Klevmark 1996), (Reynard et al. 1998). No hay ninguna tabla de frecuencias validada, y no se ha demostrado que registrar más allá de 24 horas tenga alguna utilidad (Gisolf et al. 2000). La evaluación de los síntomas con escalas de puntaje como el I-PSS se correlaciona muy bien con los datos obtenidos de un registro de micción, principalmente la polaquiuria y la nicturia. El análisis de los gráficos permiten, por ejemplo, reconocer pacientes con poliuria nocturna (ej.: reabsorción de edema periférico), motivo de consulta frecuente en hombres de edad avanzada sin uropatía obstructiva (van Venrooij et al. 2001), (Blanker et al. 2000), (Matthiesen et al. 1999).

Conclusión:

El registro miccional de 24 horas es útil en la evaluación de un paciente que consulta por STUI dado que es un procedimiento no invasivo, de bajo costo, que involucra al paciente en su evaluación y aporta información valiosa acerca de los STUI.

Recomendación

- Realizar un registro miccional de 24 horas a todo paciente que consulte por STUI (Recomendación de expertos.)

2.7 Estudio de la vía urinaria por imágenes

En la evaluación con imágenes se debe observar la anatomía de la vía urinaria y demostrar los efectos de la obstrucción al vaciamiento de la vejiga y su repercusión tanto en el tracto urinario superior como inferior (J. T. Andersen et al. 1977), (Bundrick & Katz 1986), (Butler et al. 1978), (de Lacey et al. 1988), (Wilkinson & Wild 1992).

2.7.1 Estudio del tracto urinario superior por imágenes

El argumento más común en favor del estudio por imágenes del tracto urinario superior era "no perderse nada". Recientemente varios estudios a gran escala, han dado lugar a dudas sobre la contribución de los estudios por imágenes de rutina del árbol urinario superior en pacientes con STUI, (Butler et al. 1978), (de Lacey et al. 1988),.

El nivel de creatinina plasmática parece estar relacionada con la dilatación de la pelvis renal, por ello, la ecografía renal está indicada sólo en pacientes con un nivel de creatinina plasmática elevada o volumen de orina residual (VOR) elevado (Koch et al. 1996).

2.7.2 Ecografía renal

Varios argumentos apoyan el uso de la ecografía renal en pacientes con CPB y elevación de la creatinina plasmática. Entre los más importantes están:

- Adecuada detección de hidronefrosis
- Posibilidad de evaluar el hígado y el retroperitoneo
- En la misma evaluación el operador puede explorar: vejiga (pared y lumen), VOR y la próstata.
- Bajo costo relativo
- No hay emisiones ionizantes
- No hay efectos secundarios.

2.7.3 Estudio del tracto urinario inferior por imágenes (Kojima et al. 1997), (Manieri et al. 1998)

- Ecografía pelviana masculina (Próstata y vejiga) se realiza para evaluar:
 - Volumen de orina residual (VOR)
 - Tamaño y forma de la próstata
 - Pared y lumen de la vejiga,

Recomendación

- La próstata, en el contexto de CPB, se evalúa con ecografía pélvica masculina (transabdominal), y en casos excepcionales con ecografía transrectal de próstata (Scheckowitz & Resnick 1995) (2A).

2.8 La uroflujometría

La uroflujometría se recomienda como una evaluación diagnóstica de los pacientes con STUI y debe ser solicitada a todo paciente antes de una intervención quirúrgica (Rowan et al. 1987). Se trata de una evaluación simple, no invasiva que puede objetivar la obstrucción del tracto de salida (OTS) (Grino et al. 1993). La uroflujometría ofrece información sobre el volumen orinado, el flujo máximo (Qmax), el flujo promedio (Q avg) y el tiempo que demora en lograr el flujo máximo (tQ max) (Witjes et al. 1998).

Para que la evaluación se considere válida, el volumen orinado debe ser superior a 150 ml.

El diagnóstico de certeza para la OTS, sólo se puede realizar con un estudio urodinámico de flujo/presión. La uroflujometría debe interpretarse con cautela, especialmente, en hombres de edad avanzada con STUI (S Madersbacher et al. 1999). Sin embargo, en los hombres con un Qmax menor a 10 mL/seg lo más probable es que tengan una OTS y, por lo tanto, una mayor probabilidad de mejorar con la cirugía. En aquellos hombres con STUI y Qmax normal, lo más probable es que sus síntomas no estén asociados a CPB.

Conclusión:

La Uroflujometría es un exámen simple, que aporta importante información acerca de los síntomas de los pacientes con STUI y permite realizar un seguimiento adecuado en pacientes post cirugía.

Recomendación:

- Todo paciente con STUI que será sometido a algún procedimiento quirúrgico debe ser evaluado con una uroflujometría previa (1B).

2.9 Volumen de orina residual (VOR).

La medición del VOR esta recomendada a nivel secundario. Se calcula mediante una ecografía pelviana masculina (transabdominal). Es un método simple, preciso y no invasivo. VOR mayor al 20% de la capacidad vesical inicial o mayores de 100 cc orientan a una OTS con disfunción del músculo detrusor y permite predecir una mala respuesta al tratamiento médico. Sin embargo, un VOR elevado por sí solo no contraindica la conducta expectante ni el tratamiento médico.

Debido a la gran variabilidad de la medición y a que no existen estudios pronósticos asociados a ésta técnica, no es posible establecer un VOR como "punto de corte" para determinar el tratamiento.

Recomendación:

- Medir el VOR a todo paciente que se le realice una ecografía pelviana masculina (recomendación de expertos)

2.10 Estudios Urodinámicos:

Los estudios de flujo/presión son considerados como una evaluación diagnóstica complementaria(Li et al. 2008), (Resnick, M et al. s.f.). La uroflujometría sólo estima la probabilidad de que los STUI se deban a OTS, mientras que el estudio flujo/presión puede cuantificar la obstrucción e identificar a los pacientes en los que el Qmax bajo se debe a una contractilidad disminuida del detrusor. La uroflujometría es particularmente limitada en la determinación de obstrucción en situaciones específicas, como en pacientes de edad avanzada, personas con volumen orinado menor a 150 ml., en hombres con un Qmax mayor a 10 ml/s, y en pacientes con enfermedad neurológica(Sonke et al. 2000). Aunque el estudio flujo/presión es la única prueba diagnóstica que evalúa la obstrucción con precisión la OTS, no se conoce bien su papel en el pronóstico del tratamiento(Rowan et al. 1987).

Es por esto y por ser un estudio invasivo, que el estudio urodinámico no está recomendado dentro de la evaluación rutinaria del paciente con STUI.

El estudio flujo/presión no permite pronosticar la respuesta al tratamiento médico. Sin embargo, se sabe que los pacientes con alta presión de detrusor y flujo bajo tienen los mejores resultados

en la cirugía, quienes también se ven beneficiados, aunque en menor medida, son aquellos con baja presión del detrusor y bajo flujo (Chapple & Claus G Roehrborn 2006), (A. W. Thomas et al. 2005).

Conclusión:

La uroflujometría es útil para determinar el pronóstico de tratamientos quirúrgicos pero dado que es un procedimiento invasivo y de alto costo no es recomendado de rutina.

Recomendación

- El estudio de flujo/presión, pese a ser la prueba más objetiva para el diagnóstico de OTS, no está recomendado como estudio rutinario (1B).
- El nomograma ICS debe utilizarse para el diagnóstico de obstrucción con el fin de estandarizar los datos para fines comparativos (2A).

2.11 Cistoscopia

El procedimiento estándar para la evaluación de las vías urinarias inferiores (uretra, próstata, cuello de la vejiga y la vejiga) es la uretrrocistoscopia. Mediante ésta técnica se puede confirmar las causas de la OTS y permite descartar anomalías intravesicales (Homma et al. 1998), (J. T. Andersen & J Nordling 1980).

2.11.1 STUI causados por la OTS.

Lo más frecuente es que las molestias en hombres adultos mayores estén causadas por el CPB que obstruye el tracto de salida de la vejiga. Esta obstrucción tiene un papel fundamental en la alteración de la micción, lo que resulta en significativos cambios en las vías urinarias de algunos pacientes y sólo síntomas en otros. Sin embargo, el papel del CPB en la disfunción que presentan los hombres de edad avanzada es a menudo poco clara (J. T. Grayhack 1992). La hiperplasia puede estar asociada con importante crecimiento de los lóbulos laterales, pero los síntomas pueden ser insignificantes y el grado de obstrucción no ser grave. Por el contrario, la CPB puede estar asociada con una próstata relativamente pequeña y marcados síntomas de obstrucción si la obstrucción se origina exclusivamente en la zona central de la glándulas peri-uretrales. Es mayoritariamente aceptado que, aquellas terapias dirigidas a la eliminación de la obstrucción, aliviaran los STUI en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con CPB u otras formas de OTS pueden desarrollar signos visibles por uretrrocistoscopia, lo que confirma la presencia de obstrucción. Estos signos son:

- Crecimiento de la próstata con obstrucción visual de la uretra y el cuello de la vejiga
- Obstrucción del cuello de la vejiga por un labio posterior alto.

- Hipertrofia muscular del músculo detrusor, (presencia de trabeculación muscular y la formación de celdillas o divertículos).
- Presencia de cálculos en la vejiga
- Presencia de RVPM.

Por lo tanto, la uretrrocistoscopia puede proporcionar información acerca de la causa, el tamaño (grado) y la gravedad de la obstrucción, la permeabilidad (o lumen) del cuello vesical, presencia de obstrucción de la uretra prostática y de la estimación del volumen prostático (Anikwe 1976),(R. M. Kuntz & Lehrich 2002).

Recomendación

- Se recomienda realizar uretrrocistoscopia a aquellos pacientes en los que no se ha podido esclarecer la causa de los STUI con técnicas menos invasivas (2B).

3. MANEJO DEL PACIENTE CON STUI POR CRECIMIENTO BENIGNO DE LA PRÓSTATA

3.1 Manejo Expectante

Un porcentaje de los pacientes que consultan por STUI secundarios a CPB no requerirán tratamiento dado que la magnitud de los síntomas no afecta su calidad de vida en forma significativa. En aquellos pacientes a los que se les ha retrasado el tratamiento, éste seguirá siendo efectivo cuando se decida realizar algún tipo de intervención terapéutica ya sea por progresión de la enfermedad como por deterioro de la calidad de vida (Wasson et al. 1995).

Es así, como pacientes con volumen prostático mayor a 30 ml, APE mayor a 1.6 ng./ml., Qmax menor a 10 ml/seg, RPM mayor a 40 ml y edad mayor a 62 años tienen mayor riesgo de progresión de los síntomas y por ende mayor probabilidad de necesitar un tratamiento quirúrgico (Anon s.f.), (Crawford et al. 2006).

Se recomienda control urológico anual o antes si incrementa sus síntomas.

En el manejo de los pacientes con observación expectante se incluyen una serie de medidas relacionadas a cambios en conductas y estilo de vida que pueden tener un efecto beneficioso en los STUI, evitando el uso de tratamiento médico o tratamiento quirúrgico. Las medidas deben incluir:

- 1.- Reducción de la ingesta de líquido orientada a reducir la frecuencia urinaria en aquellos momentos en que es más inconveniente para los pacientes
- 2.- Evitar o disminuir el consumo de cafeína y alcohol
- 3.- Chequear medicamentos que pudieran tener efectos en la micción
- 4.- Tratamiento de la constipación

Recomendación:

- Los hombres con síntomas leves son candidatos a manejo expectante (1A)

3.2 Terapia Médica

3.2.1 Antagonistas Alfa Adrenérgicos (Bloqueadores Alfa)

Esta familia de medicamentos es ampliamente utilizada y con efectividad semejante en el tratamiento de los STUI secundarios a CPB.

Se ha demostrado que los nervios simpáticos noradrenérgicos inciden en la contracción del musculo liso prostático (Caine et al. 1975). Existe gran cantidad de receptores adrenérgicos Alfa 1 y Alfa 2 en la próstata, de los cuales, el 98% de los Alfa 1 están asociados con el componente estromal y, por lo tanto, tendrían gran influencia en el tono muscular liso de la glándula (Kobayashi et al. 1993). Se considera que la activación de estos receptores y el consiguiente aumento del tono muscular prostático, llevaría a una contracción uretral y dificultad en el flujo urinario, sería uno de los mayores contribuyentes en la fisiopatología de los STUI.

Existen distintos subtipos de receptores Alfa distribuidos en el organismo. Los receptores Alfa 1 se dividen en Alfa 1a, 1b y 1d, los dos primeros presentes en el tejido prostático, siendo el receptor Alfa 1a el principal receptor del estroma de la glándula (Lepor 1995), (D. T. Price et al. 1993). Es por esto que los receptores Alfa 1a son los blanco de la terapia médica y su bloqueo produce una reducción en el tono muscular y una mejora en el componente dinámico del vaciamiento urinario.

Existen contraindicaciones para el uso de estos fármacos relacionadas a comorbilidades importantes como la insuficiencia cardiaca, angina inestable, diabetes mal controlada, daño hepático crónico, insuficiencia renal avanzada, ortostatismo o alguna patología cardiaca específica que contraindique el uso de bloqueadores alfa no selectivos (McNeill et al. 2005), (van Kerrebroeck et al. 2000), (de Reijke & Klarskov 2004), (C G Roehrborn, Van Kerrebroeck, et al. 2003).

A pesar de lo masiva y amplia utilización de los alfa bloqueadores, solo hace unos años, se describió un evento adverso ocular denominado Síndrome de iris "floppy" intraoperatorio, en el contexto de cirugía de cataratas (Chang & Campbell 2005). A pesar de que este síndrome se ha observado con alfabloqueadores, la mayoría de los reportes están asociados con Tamsulosina y se ha sugerido como mecanismo, la inhibición de la musculatura lisa del musculo dilatador del iris.

Parece prudente entonces, no iniciar alfa bloqueo previo a cirugía de cataratas y suspenderlo si se ha comenzado y al paciente se le planifica esta cirugía (Chang & Campbell 2005).

3.2.1.1 Alfuzosina

La Alfuzosina es un antagonista Alfa 1 adrenérgico de segunda generación, está indicado en el tratamiento de STUI moderado a grave. Su presentación

farmacológica es de liberación inmediata o prolongada. Esta última, de 10 mg, se recomienda una vez al día después de la cena. No requeriría titular dosis.

Con el uso de este medicamento se espera una mejoría en el puntaje obtenido con el I-PSS (de Reijke & Klarskov 2004) y mejoría en los parámetros uroflujométricos (C G Roehrborn 2001), (Claus G Roehrborn 2006). Existe el mismo riesgo de progresión y aparición de complicaciones que en aquellos en los que no se use esta terapia (McNeill et al. 2005), (Claus G Roehrborn 2006).

3.2.1.2 Doxazosina

La Doxazosina es un antagonista Alfa 1 adrenérgico de segunda generación. También está indicado en el tratamiento de STUI moderado a grave. La efectividad y los efectos adversos, principalmente ortostatismo y síncope, son dosis dependiente, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas (1mg. una vez al día) y titular de acuerdo a la tolerancia y respuesta del paciente.

Con el uso de Doxazosina se espera una mejoría en el puntaje obtenido en el I-PSS y se podría esperar mejores respuestas en aquellos que toleren dosis más altas (MacDiarmid et al. 1999). Puede haber mejoría en los parámetros uroflujométricos (MacDiarmid et al. 1999) aunque la evidencia disponible no es clara al respecto (S. A. Kaplan et al. 2011), (Neuhouser et al. 2008), (Anon s.f.). Su uso como monoterapia puede retrasar la aparición de Retención Aguda de Orina pero no evitarla (S. A. Kaplan et al. 2011).

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de Doxazosina son mareos, ortostatismo y astenia, los cuales se describen como dosis dependientes.

3.2.1.3 Tamsulosina

La Tamsulosina es un bloqueador Alfa de tercera generación, con gran especificidad por los receptores Alfa 1a, lo cual produciría menos efectos hipotensores, por lo que sería más seguro para su administración en conjunto con medicamentos para la hipertensión arterial ya que se disminuye el riesgo de ortostatismo y síncope, por lo tanto, el riesgo de caídas.

Con el uso de Tamsulosina se puede esperar una mejoría en el puntaje obtenido en el I-PSS con su uso prolongado (al menos 12 semanas) (S. A. Kaplan et al. 2006), (J rgen Nordling 2005). Se puede esperar también una mejoría en los parámetros uroflujométricos tanto en su uso como monoterapia como en su uso combinado con Finasteride (E. Lee 2002), (Rigatti et al. 2003).

El efecto adverso más frecuente asociado al uso de Tamsulosina es el mareo. Síncope, ortostatismo o eyaculación retrograda se pueden presentar pero son raros

(menos del 1%)(S. A. Kaplan et al. 2006), (J rgen Nordling 2005), (E. Lee 2002), (Rigatti et al. 2003).

Recomendación:

- Se debe ofrecer el uso de Alfa bloqueadores a los pacientes con STUI leves a graves si no existen contraindicaciones para su uso. (1A).
- Esta terapia debe ser iniciada y controlada por el urólogo (Recomendación de expertos)

3.2.2 Inhibidores de la 5 Alfa reductasa (5-ARIs)

Como ya se ha mencionado, la glándula prostática responde a estímulos de distintas hormonas, como la testosterona y principalmente la dihidrotestosterona (DHT). Esta última tiene mayor afinidad con los receptores androgénicos presentes en la glándula y por ende produce un mayor efecto a este nivel. Al unirse con su receptor, el complejo esteroide-receptor promueve el crecimiento celular a nivel nuclear, produciendo un desbalance entre el crecimiento y apoptosis, aumentando así la masa celular y volumen glandular (Gerald Andriole et al. 2004), (D. W. Russell & J. D. Wilson 1994).

Los 5-ARIs actúan disminuyendo los niveles circulantes de DHT, lo que produce una disminución del crecimiento celular estimulado por andrógenos, aumenta la apoptosis y se produce una atrofia de la glándula. Esto lleva, finalmente, a una disminución del volumen glandular dependiente principalmente del componente epitelial de la glándula que es donde se produce y libera el APE.

Los inhibidores de la 5a- reductasa pueden prevenir la progresión de la enfermedad, disminuir la incidencia de retención aguda de orina y disminuir la necesidad de cirugía (Siami et al. 2007), (S. A. Kaplan et al. 2011), (Claus G Roehrborn 2008).

3.2.2.1 Finasteride

Con el uso de Finasteride se puede esperar una mejoría de alrededor de 4 puntos en el puntaje obtenido en el I-PSS (Lam et al. 2003) en dosis de 5 mg. al día, estos beneficios pueden observarse hasta por 6 a 10 años desde iniciada la terapia. También se puede esperar una disminución del riesgo de requerir cirugía a causa del CPB (J D McConnell et al. 1998),(Lowe, John D McConnell, et al. 2003), (Claus G Roehrborn, M. Lee, et al. 2003). El uso de Finasteride puede mejorar los parámetros uroflujométricos entre un 15 y 25% aproximadamente, llegando a su máximo efecto a los 6 meses desde iniciada la terapia y manteniéndose en el tiempo.

Los efectos adversos más frecuentes de observar están relacionados a la disminución de DHT circulante, principalmente disfunción sexual (disfunción eréctil,

problemas de lívido y trastorno de la eyaculación). Estos efectos son más probables de observar durante el primer año de tratamiento, equiparándose a la población general al segundo año (Wessells et al. 2003).

3.2.2.2 Dutasteride

El Dutasteride es un inhibidor de la 5 Alfa reductasa similar al Finasteride pero que es capaz de inhibir las dos isoenzimas de la 5-Alfa Reductasa y tiene una vida media más larga, en consecuencia produciría mayores cambios en los niveles de DHT tanto a nivel plasmático como intraprostático.

Con el uso de Dutasteride se puede esperar una mejoría en el puntaje obtenido en el I-PSS (Claus G Roehrborn et al. 2002). Con su uso combinado con Alfa bloqueadores se puede esperar una disminución aún mayor de la sintomatología a mediano y largo plazo (9, 24 y 48 meses) (Claus G Roehrborn et al. 2008), (Barkin et al. 2009), (Montorsi et al. 2011). Con este esquema de uso, también se puede esperar una mejoría de los parámetro uroflujométricos mayor que en monoterapia, de hasta 2-2,5 ml/seg. El uso combinado, no se espera tenga mayor efecto que el uso en monoterapia en cuanto a reducir el volumen prostático (Montorsi et al. 2011).

Los efectos adversos más frecuentes de observar están relacionados a la disminución de DHT circulante, principalmente disfunción sexual (disfunción eréctil y trastorno de la eyaculación) y ginecomastia. Estos efectos, en su conjunto, son más probables de observar con terapia combinada y pueden ser tan frecuentes como 1 de cada 4 hombres tratados (Claus G Roehrborn et al. 2008).

3.2.3 Terapia Combinada

Como ya se ha expuesto con anterioridad, al menos dos estudios, con buen diseño y metodología, han demostrado que la terapia combinada tendría mayor éxito que la monoterapia.

El estudio MTOPS (S. A. Kaplan et al. 2008), con mas de 3000 participantes en que se aleatorizaron a estudio combinado con Doxazosina y Finasteride, a monoterapia y placebo con un periodo de seguimiento de 5.5 años. Se apreció una disminución significativa de un 66% del riesgo de progresión de la enfermedad en el brazo de terapia combinada, 39% en la rama de Doxazosina y 34% en la rama de Finasteride en comparación con la rama de placebo. La diferencia entre la terapia combinada y las monoterapias es significativa estadísticamente ($p:0.001$). La terapia combinada disminuyo de forma significativa el riesgo de RAO y necesidad de cirugía, al igual que la rama de Finasteride, no así la rama de

Doxazosina. Así mismo, la terapia combinada sería superior en la mejoría de síntomas comparándola con monoterapia con Doxazosina (p: 0.006) o Finasteride (p:0.001).

El segundo estudio, CombAT (Siami et al. 2007), con más de 4800 participantes, aleatorizados en monoterapia con Dutasteride 0.5mg al día, Tamsulosina 0.4mg al día y terapia combinada. Este estudio demostró que la terapia combinada es superior en el manejo de síntomas y en la mejora de los parámetros uroflujométricos que la monoterapia. Además mostró que la terapia combinada junto con la monoterapia de Dutasteride disminuye el riesgo relativo de presentar RAO y de necesitar cirugía (p: 0.001). La terapia combinada reduce el riesgo de progresión de síntomas (definido como un aumento de 4 puntos en el Score IPSS en dos consultas seguidas o presencia de complicaciones relacionadas al CPB) al ser comparada con la monoterapia excepto en el subgrupo de IPSS mayor a 20 o con IMC menor a 26.8 Kg/m² donde no hubo diferencias con monoterapia con Dutasteride (Claus G Roehrborn et al. 2011).

Recomendación:

- Los inhibidores de la 5α-reductasa deben ser ofrecidos a hombres con STUI moderados a severos y próstata aumentadas de tamaño. (1A)

3.2.3.4 Agentes Anticolinérgicos.

Esta familia de agentes inhibe la interacción entre la acetilcolina y sus receptores muscarínicos. A nivel vesical, se puede encontrar receptores M₂ y M₃ principalmente (Caulfield & Birdsall 1998). La función que cumplen es la contracción vesical y es ahí donde se encontraría su utilidad. Su acción sería disminuir el tono de la musculatura lisa de la vejiga, por lo tanto, disminuyen los síntomas urinarios asociados a una contracción excesiva de la vejiga.

Esta familia de drogas se usa para el alivio de síntomas de almacenamiento vesical, aliviando la urgencia y la poliaquiuria. Su uso estaría contraindicado en pacientes con síntomas predominantemente obstructivos por el riesgo de desencadenar RAO. Existen varios fármacos representativos de esta familia, entre ellos, los más utilizados son Oxibutinina, Trospio y Tolterodina, éste último, es el fármaco más estudiado en esta línea. Es un antagonista competitivo no selectivo y los estudios realizados no demuestran de forma satisfactoria la eficacia de este medicamento (Paul Abrams et al. 2006), (Athanasopoulos et al. 2003).

Recomendación:

- Los antimuscarínicos pueden ser considerados en hombres con STUI moderados a severos con predominio de síntomas de almacenamiento o irritativos (1B).
- Se debe tener cuidado en pacientes que presenten obstrucción al tracto de salida vesical (4C).

3.2.3.5 Medicina alternativa o complementaria

Hasta el momento, ningún suplemento alimenticio, combinación fitoterapéutica u otros agentes no convencionales han demostrado eficacia clínica en el manejo de los STUI por CPB.

3.3 Tratamiento quirúrgico del CPB

Las terapias quirúrgicas siguen siendo la opción principal en el tratamiento de los hombres con STUI moderado a severos o aquellos que están significativamente afectados por los síntomas. La revisión actualizada de la literatura revela una notable evolución en la tecnología y la ampliación de las diversas formas de láser transuretral y RTUP bipolar. La RTUP y la prostatectomía abierta permanecen como el patrón de referencia con las cuales los nuevos tratamientos transuretrales se deben comparar.

3.3.1 Cirugía abierta

3.3.1.1 Descripción de la técnica

La prostatectomía abierta o adenomectomía prostática, es la modalidad de tratamiento más antigua para el CPB. El o los adenomas obstructivos, son enucleados usando el dedo índice, a través de la vejiga (Operación de Freyer) o a través de la porción anterior de la cápsula prostática (operación de Millin), logrando la desobstrucción de la uretra prostática (Adam et al. 2004).

La cirugía abierta se ha realizado por lo general en pacientes con volúmenes prostáticos mayores de 80 a 100ml (Dall'Oglio et al. 2006; Semmens et al. 1999; Kiptoon et al. 2007; Dutkiewicz 2007; Condie et al. 1999; A Tubaro et al. 2001; Hill & Njoroge 2002a; Gacci et al. 2003; Adam et al. 2004; I. Varkarakis, Kyriakakis, et al. 2004; Sotelo et al. 2005).

El porcentaje de cáncer incidentales se ha documentado en un 2%, 3,1%, 6,5%, 11% y un 17% (Condie et al. 1999; Adam et al. 2004; Hill & Njoroge 2002a; Shaheen & Quinlan 2004a).

En la revisión de la literatura, no se identifican ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficiencia de ambas técnicas. Existen múltiples estudios de cohorte con diseños poco satisfactorios que no permiten sacar conclusiones con respecto a cual la que tiene mejor rendimiento.

Se identificó un estudio retrospectivo de cohorte con grupo de comparación, evaluando la posibilidad de repetir la cirugía entre una prostatectomía abierta y una RTU estándar donde se evaluaron 19.000 pacientes en 15 años (Semmens et al. 1999).

Se encontraron 12 estudios de cohorte sin grupo de comparación. Aproximadamente, la mitad de los estudios eran retrospectivos y otro grupo, solamente describieron los resultados intra y peri operatorios y las complicaciones, sin determinar resultados de eficiencia ni eficacia. Los períodos de seguimiento, variaron desde el post operatorio inmediato hasta los 11 años de seguimiento (Dutkiewicz 2007). Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron transvesical (Adam et al. 2004; Condie et al. 1999; Gacci et al. 2003; Hill & Njoroge 2002a; A Tubaro et al. 2001; I. Varkarakis, Kyriakakis, et al. 2004) y retropúbica (Sotelo et al. 2005). En alguno de los estudios se utilizó más de una técnica, sin estratificar por vía de abordaje (Dutkiewicz 2007; Adam et al. 2004; Condie et al. 1999; Gacci et al. 2003; Hill & Njoroge 2002a; A Tubaro et al. 2001; I. Varkarakis, Kyriakakis, et al. 2004; Sotelo et al. 2005; Serretta, Morgia, Fondacaro, Curto, Lo bianco, Pirritano, Melloni, Orestano, Motta & Pavone-Macaluso 2002a) lo que hace imposible las comparaciones.

3.3.1.2 Resultados

En los estudios que determinaron IPSS y escalas de calidad de vida, se observó mejoría de todos estos parámetros en seguimientos entre 3 meses a más de tres años (A Tubaro et al. 2001). El volumen residual y el Qmax también mejoraron en forma significativa en todos los estudios que analizaron estas variables. En el único estudio de función sexual posterior a la cirugía, se observó un aumento significativo en el deseo y en la satisfacción sexual en forma global (Gacci et al. 2003).

La re operación por falla de la cirugía ha sido reportada en forma esporádica. En un seguimiento de 56 hombres hasta los 11 años (promedio: 36 meses) después de una adenomectomía, sólo se identificó un paciente que requirió terapia adicional para CPB (Dutkiewicz 2007).

3.3.1.3 Resultados a corto plazo y perioperatorios

Se han reportado sangrados intra operatorios mayores de 1000 cc. en numerosos estudios que han utilizado la técnica retro púbica (Dutkiewicz 2007; Dutkiewicz 2007; Shaheen & Quinlan 2004a) con cifras que van de 8,2 a 16%.

La estadía hospitalaria para la adenomectomía abierta varía de entre cinco a siete días a once días, siendo levemente mayor en el abordaje transvesical. (Dutkiewicz 2007; Condie et al. 1999; Hill & Njoroge 2002a; A Tubaro et al. 2001; I. Varkarakis, Kyriakakis, et al. 2004; Shaheen & Quinlan 2004a).

3.3.1.4 Complicaciones a largo plazo

La frecuencia de reporte de la mortalidad operatoria ha sido esporádica y muy infrecuente con cifras menores al 1% y de éstas la mayoría de las veces están relacionadas a enfermedades cardiovasculares (Condie et al. 1999; Hill & Njoroge 2002b; Shaheen & Quinlan 2004b).

La incontinencia se ha documentado con frecuencias desde 0,5% hasta un 8%, sin embargo, muchos estudios demuestran incidencias significativamente menores que las anteriores. La estenosis del cuello vesical se ha reportado entre un 3 a un 6% de los pacientes (A Tubaro et al. 2001)(Serretta, Morgia, Fondacaro, Curto, Lo bianco, Pirritano, Melloni, Orestano, Motta & Pavone-Macaluso 2002b).

Recomendación

- Se debe optar por técnica abierta cuando el abordaje endoscópico es más riesgoso por el volumen a resear, cuando hay patología vesical concomitante o limitantes anatómicas que impidan el posicionamiento del paciente y no esté disponible la técnica HoLep. (2A)

3.3.2 Cirugía endoscópica

Las alternativas para la cirugía endoscópica de CPB son:

- A.- **Electro resección**; Resección transuretral de próstata (RTUP) monopolar, RTUP Bipolar.
- B.- **Técnicas con Láser**; Enucleación (HoLEP Láser Holmium y Thulium) y Vaporización (KTP o Láser verde) y
- C.- Otras

3.3.2.1 Electroresección (RTUP monopolar)

La RTUP es la remoción de tejido de la zona transicional prostática, por vía trans uretral, para reducir la obstrucción del tracto de salida secundario a CPB y en consecuencia reducir los STUI.

Desde hace más de 30 años la RTUP con electrodo monopolar, se ha constituido como el patrón de referencia entre las alternativas quirúrgicas endoscópicas para el tratamiento de pacientes con CPB e indicación de cirugía.

Es la técnica más difundida y practicada por los Urólogos, permitiendo resolver satisfactoriamente pacientes con próstatas obstructivas de hasta 45 cc. aproximadamente o que requieran de un tiempo quirúrgico menor de 90 min, para evitar la hiponatremia asociada a la absorción de solución de irrigación no electrolítica (Síndrome post RTU). Sin embargo, esta técnica presenta algunas limitaciones: Transfusiones 2 a 4,8%, Síndrome RTU: 1,1 % (>45 gr y 90 min op.), Re

intervenciones 14,7% a 10 años (Rassweiler et al. 2006), (Mebust et al. 1989). Estos pacientes requieren hospitalización entre 4 a 5 días y determinan un reposo laboral de 3 a 4 semanas (Stephan Madersbacher et al. 2005). El volumen límite superior para una RTUP es tema de debate entre expertos, y la decisión dependerá de la experiencia del cirujano, la velocidad de resección y el tamaño del resectoscopio.

La RTUP tiene resultados clínicos durables, con seguimientos a largo plazo de 8 a 22 años (A. W. Thomas et al. 2005). Incluso hay un estudio a 13 años plazo con evaluación urodinámica en que las fallas se deben más a una disminución de la contractibilidad del músculo detrusor más que a obstrucción por CPB (J. Varkarakis, Georg Bartsch, et al. 2004). Con esta técnica se espera una mejoría de hasta el 70% de los pacientes con STUI (S Madersbacher & Marberger 1999).

La mortalidad luego de una RTUP ha disminuido constante y significativamente durante la últimas décadas y es menor al 0.25% (S Madersbacher & Marberger 1999), (Roos et al. 1989), (Rassweiler et al. 2006). El último estudio con 10.564 pacientes operados de RTUP mostró una mortalidad peri operatoria de 0,1% (Hahn 2001). El riesgo de síndrome post RTUP ha disminuido en las últimas décadas a menos del 1.1% (S Madersbacher & Marberger 1999), (Rassweiler et al. 2006). La necesidad de transfusión sanguíneas luego de una RTUP analizada en 29 ERC fue de 8.4% (95% CI: 3.9-13.4%) (Stephan Madersbacher et al. 2005) y en el último estudio de 10564 pacientes operados por RTUP fue de 2,9% (Hahn 2001)

Complicaciones a largo plazo:

Incontinencia de orina: La probabilidad promedio de presentar incontinencia de orina de esfuerzo luego de una RTUP es del 2.2% (A. Berry & Barratt 2002), (Qiang et al. 2005), (Bootsma et al. 2008), (Yu et al. 2008), (ElMalik et al. 2000), (Scholz et al. 1998).

Estenosis de cuello vesical y estenosis uretral: El riesgo de desarrollar una estenosis de uretra es del 3.8% (95% CI: 1.7-5.8%) y de estenosis del cuello vesical es de 4,7% (95% CI: 0.3-9.2) respectivamente) (T Lourenco, Armstrong, et al. 2008).

Función sexual: La eyaculación retrograda resulta de la sección / resección del cuello vesical durante la RTUP y se reporta en el 65.4% (95% CI: 53.4-77.5) (S Madersbacher & Marberger 1999). Sólo hay 1 ECR que compara la disfunción eréctil (DE) entre RTUP y seguimiento en CPB sintomático y no muestra diferencias entre ambos grupos. En el análisis de 29 ERC, la incidencia de ED fue del 6,5% (95%CI: 0.2-12.7%) (S Madersbacher & Marberger 1999).

3.3.2.2 Electroresección (RTUP bipolar)

La técnica de resección durante la RTUP bipolar es idéntica a la mono polar utilizando un asa especial que incorpora ambos electrodos (activo y retorno), permitiendo el corte del tejido prostático con medio salino conductivo (solución

electrolítica). Luego de activar la corriente de alta frecuencia el suero salino se calienta alrededor del asa hasta llegar al punto de ebullición y se genera el arco *plasmakinetico* que permite cortar y coagular.

La técnica con electrodo bipolar, más recientemente implementadas, permiten emplear soluciones de irrigación con electrolitos y así evitar el Síndrome post RTU y las consecuencias de hiponatremia aguda, manteniendo las limitaciones respecto del sangrado intra y post operatorio (Issa 2008). No cuenta con cifras de seguimiento a largo plazo respecto de recidiva en pacientes sometidos a esta técnica, especialmente aquellos con volúmenes prostáticos mayores (Issa 2008), (Mamoulakis, Trompeter, et al. 2009), (Mamoulakis, Ubbink, et al. 2009). Evidentemente su implementación es más fácil puesto que para el operador la técnica y el instrumental quirúrgico es el mismo, debiéndose contar en pabellón con una fuente generadora y un asa de resección bipolar. Con técnicas bipolares, se consiguen los mismos resultados que en RTU monopolar en relación al Qmax así como en mejoría del índice IPSS (Tefekli et al. 2005), (Autorino et al. 2007), (Issa 2008)

3.3.2.3 Técnica con Láser HOLEP

El uso de distintas técnicas de Láser en el tratamiento de CPB (intersticial y vaporización) se inicia a fines de la década de los 80, pretendiendo resolver la morbilidad asociada al sangrado intra y post operatorio de la RTU convencional. En la actualidad, contamos con 2 técnicas validadas y que representan una evolución y perfeccionamiento de la técnica con láser. La enucleación de la hiperplasia de las glándulas peri uretrales, se ha descrito empleando una fuente de Láser de Holmium y más recientemente de Thulium que por su longitud de onda (2.100 nm.) presenta una alta afinidad con las moléculas de agua, permitiendo que la energía corte y coagule el tejido con alta precisión (0,4 mm). Una vez enucleado el tejido prostático debe morcelarse al interior de la vejiga y aspirar. Esta técnica se describe desde 1998 (Fraundorfer & Gilling 1998) y posteriormente se ha difundido ampliamente, mostrando estudios de seguimiento a largo plazo que la comparan favorablemente en su efectividad y seguridad a la RTU. También se emplea en pacientes con glándulas obstructivas de gran volumen, mayores de 100 cc., demostrando resultados a 5 y 10 años de seguimiento muy favorables (R. M. Kuntz et al. 2008). En diversos estudios prospectivos y meta análisis se confirma como una técnica que acorta significativamente el tiempo de cateterización del paciente a 1 o 2 días y la hospitalización a 2 y 3 días y menores complicaciones derivadas del sangrado, (re operación y transfusión) (Tan et al. 2007), (Tania Lourenco, Robert Pickard, et al. 2008), (Fraundorfer & Gilling 1998). Determinando una especial ventaja el poder emplearse esta técnica endoscópica en pacientes con próstatas de

gran volumen (> 100 cc.) como también en pacientes bajo terapia anticoagulante o trastornos de coagulación. Por último el material morcelado permite realizar un estudio histopatológico satisfactorio (Fayad et al. 2011).

Entre sus limitaciones se encuentra el mayor tiempo quirúrgico (Gilling, Cass, et al. 1995), (Gilling et al. 1999) que demanda esta técnica comparado con la RTU, además de la necesidad de contar con equipo médico entrenado y también la necesaria inversión inicial de contar con la fuente generadora de láser, el morcelador e instrumental específico. No existen estudios de costo-efectividad desarrollados en nuestro medio al respecto.

Recomendación:

- RTU-P mono polar es el procedimiento recomendado para pacientes con próstatas de 30- 80 ml, con CPB y con STUI moderados a severos (1A).
- RTU-P Bipolar TURP presenta resultados a corto plazo comparables a la RTU-P monopolar (1A).
- La técnica HoLep, si está disponible, puede reemplazar la técnica abierta. (2A)

4. DESARROLLO DE LA GUIA

Existe una guía que fue elaborada en el año 2006. Esta actualización fue realizada en el año 2011.

4.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Dr. Jaime Verdugo	Jefe Unidad de Cáncer División de Prevención y Control de Enfermedades
Juan Pablo Barroso S.	Urólogo, Servicio Urología Hospital Padre Hurtado
Arturo Dell'Oro	Urólogo, Servicios de Urología, Hospital Dr. Sotero del Río, S.S.M.O. Departamento de Urología, Facultad de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. Profesor asistente adjunto PUC.
Hernán Cabello P.	Subjefe Servicio de Urología del Hospital San Borja Arriarán
Gustavo Salgado B.	Jefe Servicio Urología Hospital San Juan de Dios.
Christian Trucco B.	Presidente Sociedad Chilena de Urología. Instructor Asociado Departamento de Urología Jefe de Servicio de Urología Hospital Dr. Sotero del Río. Jefe del Departamento de Urología de la UC.
Raúl Lyng R.	Jefe Servicio de Urología Clínica Alemana
Cristián Garrido	Medio Cirujano. Magíster ©Epidemiología Universidad de Los Andes
María Lea Derio P.	Unidad de Cáncer, División de Prevención y Control de Enfermedades MINSAL

4.2 Diseminación

No existen disponibles versiones resumidas de la guía o versiones para pacientes.

- Versión para pacientes: No disponible.
- Versión de bolsillo: No disponible.

4.3 Declaración de conflictos de interés

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

4.4 Vigencia y actualización de la guía

El plazo de vigencia estimado de esta actualización es de 3 años desde su publicación, a no mediar la aparición de información, estrategias, fármacos u otros factores de alta connotación que pudieran afectar grandemente los contenidos de esta guía en beneficio de la práctica médica y a favor de los pacientes, en cuyo caso procede una actualización inmediata si las autoridades de Salud así lo disponen.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Evaluación rápida para la atención primaria

Historia clínica:

Cuando el paciente es mayor de 50 años y presenta síntomas del tracto urinario inferior, la historia debe incluir estas **tres preguntas básicas**:

- ¿Se debe levantar Usted más de una vez en la noche para orinar?
- ¿Tiene Usted que esperar un largo tiempo para iniciar la micción, y tiene Usted que hacer fuerza para orinar?
- ¿Está Usted preocupado, o le molesta su forma de orinar actual?

Otros importantes signos y síntomas son:

- Sangre en la orina (hematuria)
- Pérdida del control de la micción (incontinencia)

ANEXO 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación para todas las guías clínicas de aquí en adelante. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas o meta análisis de ensayos clínicos randomizados o estudios de cohorte, ensayos clínicos randomizados individuales
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

REFERENCIAS

- Aarnink, R.G. et al., 1998. Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. *The Journal of Urology*, 159(5), págs.1568-1579.
- Abrams, P & Klevmark, B., 1996. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum*, 179, págs.47-53.
- Abrams, Paul et al., 2006. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *The Journal of Urology*, 175(3 Pt 1), págs.999-1004; discussion 1004.
- Adam, C. et al., 2004. Retropubic transvesical prostatectomy for significant prostatic enlargement must remain a standard part of urology training. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 38(6), págs.472-476.
- Agoulnik, I.U. et al., 2003. Repressors of Androgen and Progesterone Receptor Action. *Journal of Biological Chemistry*, 278(33), págs.31136 -31148.
- Andersen, J.T. & Nordling, J, 1980. Prostatism. II. The correlation between cysto-urethroscopic, cystometric and urodynamic findings. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 14(1), págs.23-27.
- Andersen, J.T., Jacobsen, O. & Standgaard, L., 1977. The diagnostic value of intravenous pyelography in infravesical obstruction in males. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 11(3), págs.225-230.
- Andriole, Gerald et al., 2004. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 172(4 Pt 1), págs.1399-1403.
- Anikwe, R.M., 1976. Correlations between clinical findings and urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. *International Surgery*, 61(8), págs.392-394.
- Anon, The long-term effect of doxazosin, finasteride,... [N Engl J Med. 2003] - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=N%20Engl%20J%20Med%202003%3B349%3A2387-98> [Accedido Diciembre 10, 2011].
- Arrighi, H.M. et al., 1991. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*, 38(1 Suppl), págs.4-8.
- Athanasopoulos, A. et al., 2003. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *The Journal of Urology*, 169(6), págs.2253-2256.
- Auffenberg, G.B., Helfand, B.T. & McVary, K.T., 2009. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *The Urologic Clinics of North America*, 36(4), págs.443-459, v-vi.
- Autorino, R., De Sio, M. & D'Armiento, M., 2007. Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: evidence beyond marketing hype? *BJU International*, 100(5), págs.983-985.

Barkin, J. et al., 2009. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU International*, 103(7), págs.919-926.

Barry, M.J. et al., 1993. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 150(2 Pt 1), págs.351-358.

Bartsch, G et al., 2001. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*, 58(3), págs.417-424.

Berry, A. & Barratt, A., 2002. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *The Journal of Urology*, 167(2 Pt 1), págs.571-577.

Blanker, M.H. et al., 2000. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men. *The Journal of Urology*, 164(4), págs.1201-1205.

Bootsma, A.M.J. et al., 2008. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European Urology*, 54(6), págs.1270-1286.

Borboroglu, P.G. et al., 1999. Immediate and postoperative complications of transurethral prostatectomy in the 1990s. *The Journal of Urology*, 162(4), págs.1307-1310.

Bundrick, T.J. & Katz, P.G., 1986. Excretory urography in patients with prostatism. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 147(5), págs.957-959.

Burdea, G. et al., 1999. Virtual reality-based training for the diagnosis of prostate cancer. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 46(10), págs.1253-1260.

Butler, M.R., Donnelly, B. & Komaranchat, A., 1978. Intravenous urography in evaluation of acute retention. *Urology*, 12(4), págs.464-466.

Caine, M., Raz, S. & Zeigler, M., 1975. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *British Journal of Urology*, 47(2), págs.193-202.

Caulfield, M.P. & Birdsall, N.J., 1998. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacological Reviews*, 50(2), págs.279-290.

Condie, J.D., Jr, Cutherell, L. & Mian, A., 1999. Suprapubic prostatectomy for benign prostatic hyperplasia in rural Asia: 200 consecutive cases. *Urology*, 54(6), págs.1012-1016.

Cooney, K.A. et al., 2001. Age-specific distribution of serum prostate-specific antigen in a community-based study of African-American men. *Urology*, 57(1), págs.91-96.

Crawford, E.D. et al., 2006. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *The Journal of Urology*, 175(4), págs.1422-1426; discussion 1426-1427.

Chang, D.F. & Campbell, J.R., 2005. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 31(4), págs.664-673.

Chapple, C.R. & Roehrborn, Claus G, 2006. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *European Urology*, 49(4), págs.651-658.

Dall'Oglio, M.F. et al., 2006. An improved technique for controlling bleeding during simple retropubic prostatectomy: a randomized controlled study. *BJU International*, 98(2), págs.384-387.

Dutkiewicz, S.A., 2007. Re: Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series. B. Helfand, S. Mouli, R. Dedhia and K. T. McVary, *J Urol* 2006; 176: 2557-2561. *The Journal of Urology*, 177(6), págs.2398-2399; author reply 2399.

Eastham, J.A. et al., 2001. Racial variation in prostate specific antigen in a large cohort of men without prostate cancer. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: Official Organ of the Louisiana State Medical Society*, 153(4), págs.184-189.

ElMalik, E.M. et al., 2000. Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary infection is the only reversible factor. *European Urology*, 37(2), págs.199-204.

Emberton, M. et al., 2008. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *International Journal of Clinical Practice*, 62(7), págs.1076-1086.

Fayad, A.S. et al., 2011. Holmium laser enucleation versus bipolar resection of the prostate: a prospective randomized study. Which to choose? *Journal of Endourology / Endourological Society*, 25(8), págs.1347-1352.

Frank, J. et al., 2001. Couch or crouch? Examining the prostate: a randomized study comparing the knee-elbow and the left-lateral position. *BJU International*, 87(4), págs.331-333.

Fraundorfer, M.R. & Gilling, P.J., 1998. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. *European Urology*, 33(1), págs.69-72.

Gacci, M. et al., 2003. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU International*, 91(3), págs.196-200.

Garraway, W.M., Collins, G.N. & Lee, R.J., 1991. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*, 338(8765), págs.469-471.

Gilling, P.J. et al., 1995. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *Journal of Endourology / Endourological Society*, 9(2), págs.151-153.

Gilling, P.J. et al., 1999. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *The Journal of Urology*, 162(5), págs.1640-1644.

Giovannucci, E. et al., 1999. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *The Prostate*, 39(2), págs.130-134.

Gisolf, K.W. et al., 2000. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 38(1), págs.45-52.

Grayhack, J.T., 1992. Benign prostatic hyperplasia. The scope of the problem. *Cancer*, 70(1 Suppl), págs.275-279.

Grino, P.B. et al., 1993. Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation. *The Journal of Urology*, 149(2), págs.339-341.

Guess, H.A. et al., 1990. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 17(3), págs.241-246.

Hahn, R.G., 2001. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *The Journal of Urology*, 166(1), págs.162-165.

Hammarsten, J. & Högstedt, B., 1999. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Pressure*, 8(1), págs.29-36.

Herschman, J.D., Smith, D.S. & Catalona, W.J., 1997. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*, 50(2), págs.239-243.

Hill, A.G. & Njoroge, P., 2002a. Suprapubic transvesical prostatectomy in a rural Kenyan hospital. *East African Medical Journal*, 79(2), págs.65-67.

Hill, A.G. & Njoroge, P., 2002b. Suprapubic transvesical prostatectomy in a rural Kenyan hospital. *East African Medical Journal*, 79(2), págs.65-67.

HOLTGREWE, H.L. & VALK, W.L., 1962. Factors influencing the mortality and morbidity of transurethral prostatectomy: a study of 2,015 cases. *The Journal of Urology*, 87, págs.450-459.

Homma, Y. et al., 1998. Predictability of conventional tests for the assessment of bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 5(1), págs.61-66.

Issa, M.M., 2008. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *Journal of Endourology / Endourological Society*, 22(8), págs.1587-1595.

Jacobsen, S J et al., 1996. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *The Journal of Urology*, 155(2), págs.595-600.

Kaplan, S.A. et al., 2011. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *The Journal of Urology*, 185(4), págs.1369-1373.

Kaplan, S.A. et al., 2008. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *The Journal of Urology*, 180(3), págs.1030-1032; discussion 1032-1033.

Kaplan, S.A. et al., 2006. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 296(19), págs.2319-2328.

van Kerrebroeck, P. et al., 2000. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *European Urology*, 37(3), págs.306-313.

Kiptoon, D.K., Magoha, G.A.O. & Owillah, F.A., 2007. Early postoperative outcomes of patients undergoing prostatectomy for benign prostatic hyperplasia at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East African Medical Journal*, 84(9 Suppl), págs.S40-44.

Kobayashi, S. et al., 1993. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *The Journal of Urology*, 150(6), págs.2002-2006.

Koch, W.F. et al., 1996. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 155(1), págs.186-189.

Kojima, M. et al., 1997. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *The Journal of Urology*, 157(2), págs.476-479.

Kristal, A.R., Arnold, K.B., et al., 2008. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *American Journal of Epidemiology*, 167(8), págs.925-934.

Kristal, A.R. et al., 2010. Androgen receptor CAG repeat length is not associated with the risk of incident symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *The Prostate*, 70(6), págs.584-590.

Kristal, A.R., Schenk, J.M., et al., 2008. Serum Steroid and Sex Hormone-Binding Globulin Concentrations and the Risk of Incident Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial. *American Journal of Epidemiology*, 168(12), págs.1416-1424.

Kuntz, R.M. & Lehrich, K., 2002. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: a randomized prospective trial of 120 patients. *The Journal of Urology*, 168(4 Pt 1), págs.1465-1469.

Kuntz, R.M., Lehrich, K. & Ahyai, S.A., 2008. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *European Urology*, 53(1), págs.160-166.

Kupelian, V. et al., 2009. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome. Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *The Journal of urology*, 182(2), págs.616-625.

Labrie, F. et al., 1999. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *The Prostate*, 38(2), págs.83-91.

de Lacey, G., Johnson, S. & Mee, D., 1988. Prostatism: how useful is routine imaging of the urinary tract? *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 296(6627), págs.965-967.

Laguna, P. & Alivizatos, G., 2000. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Current Opinion in Urology*, 10(1), págs.3-8.

Lam, J.S., Romas, N.A. & Lowe, F.C., 2003. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. *Urology*, 61(2), págs.354-358.

Lee, C., Kozlowski, J.M. & Grayhack, J.T., 1997. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *The Prostate*, 31(2), págs.131-138.

Lee, E., 2002. Comparison of tamsulosin and finasteride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in Korean patients. *The Journal of International Medical Research*, 30(6), págs.584-590.

Lee, K.L. & Peehl, D.M., 2004. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 172(5 Pt 1), págs.1784-1791.

Lepor, H., 1995. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group. *Urology*, 45(3), págs.406-413.

Li, M.-K. et al., 2008. An Asian multinational prospective observational registry of patients with benign prostatic hyperplasia, with a focus on comorbidities, lower urinary tract symptoms and sexual function. *BJU International*, 101(2), págs.197-202.

Lourenco, T, Armstrong, N., et al., 2008. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 12(35), págs.iii, ix-x, 1-146, 169-515.

Lourenco, Tania, Pickard, Robert, et al., 2008. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ : British Medical Journal*, 337(7660), págs.36-39.

Lowe, F.C. et al., 2003. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 61(4), págs.791-796.

MacDiarmid, S.A. et al., 1999. A randomized double-blind study assessing 4 versus 8 mg. doxazosin for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 162(5), págs.1629-1632.

Madersbacher, S & Marberger, M., 1999. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU International*, 83(3), págs.227-237.

Madersbacher, S et al., 1999. The International Prostate Symptom score in both sexes: a urodynamics-based comparison. *Neurourology and Urodynamics*, 18(3), págs.173-182.

Madersbacher, Stephan et al., 2005. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *European Urology*, 47(4),

págs.499-504.

Mamoulakis, C., Trompetter, M. & de la Rosette, J., 2009. Bipolar transurethral resection of the prostate: the «golden standard» reclaims its leading position. *Current Opinion in Urology*, 19(1), págs.26-32.

Mamoulakis, C., Ubbink, D.T. & de la Rosette, J.J.M.C.H., 2009. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Urology*, 56(5), págs.798-809.

Manieri, C. et al., 1998. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *The Journal of Urology*, 159(3), págs.761-765.

Matthiesen, T.B. et al., 1999. Nocturia and polyuria in men referred with lower urinary tract symptoms, assessed using a 7-day frequency-volume chart. *BJU International*, 83(9), págs.1017-1022.

McConnell, J D et al., 1998. 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. *The New England Journal of Medicine*, 338(9), págs.557-563.

McNeill, S.A., Hargreave, T.B. & Roehrborn, Claus G, 2005. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology*, 65(1), págs.83-89; discussion 89-90.

Mearini, E. et al., 1998. Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy. *European Urology*, 34(6), págs.480-485.

Mebust, W.K. et al., 1989. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *The Journal of Urology*, 141(2), págs.243-247.

Meigs, J.B. et al., 2001. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(9), págs.935-944.

Melchior, J. et al., 1974. Transurethral prostatectomy in the azotemic patient. *The Journal of Urology*, 112(5), págs.643-646.

Mestayer, C. et al., 2003. Expression of androgen receptor coactivators in normal and cancer prostate tissues and cultured cell lines. *The Prostate*, 56(3), págs.192-200.

Montorsi, F. et al., 2011. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU International*, 107(9), págs.1426-1431.

Morote, J. et al., 2000. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *European Urology*, 38(1), págs.91-95.

Neuhouser, M.L. et al., 2008. Insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and

risk of benign prostate hyperplasia in the prostate cancer prevention trial. *The Prostate*, 68(13), págs.1477-1486.

Nordling, J. rgen, 2005. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 95(7), págs.1006-1012.

Norg, R.J.C. et al., 2006. The effectiveness of a treatment protocol for male lower urinary tract symptoms in general practice: a practical randomised controlled trial. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 56(533), págs.938-944.

Norman, R.W. et al., 1994. «Prostate-related symptoms» in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *British Journal of Urology*, 74(5), págs.542-550.

Oesterling, J.E. et al., 1993. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(7), págs.860-864.

Parsons, J.K. et al., 2006. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(7), págs.2562-2568.

Potter, S.R. et al., 2001. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*, 57(6), págs.1100-1104.

Price, D.T. et al., 1993. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *The Journal of Urology*, 150(2 Pt 1), págs.546-551.

Qiang, W. et al., 2005. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. *The Journal of Urology*, 173(4), págs.1175-1181.

Rassweiler, J. et al., 2006. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *European Urology*, 50(5), págs.969-979; discussion 980.

de Reijke, T.M. & Klarskov, P., 2004. Comparative efficacy of two alpha-adrenoreceptor antagonists, doxazosin and alfuzosin, in patients with lower urinary tract symptoms from benign prostatic enlargement. *BJU International*, 93(6), págs.757-762.

Resnick, M et al., Fifth International Consultation on BPH. In: Chatelain C, Denis L, Foo S, Khoury S, McConnel J eds. Bening prostatic hyperplasia.

Reynard, J.M. et al., 1998. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *British Journal of Urology*, 82(5), págs.619-623.

Rigatti, P. et al., 2003. A comparison of the efficacy and tolerability of tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 6(4), págs.315-323.

Roberts, R.O. et al., 1995. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 142(9), págs.965-973.

Roehrborn, C G, 1998. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology*, 51(4A Suppl), págs.19-22.

Roehrborn, C G, 2001. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology*, 58(6), págs.953-959.

Roehrborn, C G, Van Kerrebroeck, P. & Nordling, J, 2003. 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 International*, 92(3), págs.257-261.

Roehrborn, C G, Malice, M., et al., 2001. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology*, 58(2), págs.210-216.

Roehrborn, C G, Sech, S., et al., 2001. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology*, 57(6), págs.1087-1092.

Roehrborn, Claus G, 2006. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU International*, 97(4), págs.734-741.

Roehrborn, Claus G, 2008. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU International*, 101 Suppl 3, págs.17-21.

Roehrborn, Claus G et al., 2011. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU International*, 107(6), págs.946-954.

Roehrborn, Claus G et al., 2002. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 60(3), págs.434-441.

Roehrborn, Claus G, Lee, M., et al., 2003. Effects of finasteride on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 62(5), págs.894-899.

Roehrborn, Claus G et al., 2008. 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. *The Journal of Urology*, 179(2), págs.616-621; discussion 621.

Rohr, H.P. & Bartsch, G, 1980. Human benign prostatic hyperplasia: a stromal disease? New perspectives by quantitative morphology. *Urology*, 16(6), págs.625-633.

Roos, N.P. et al., 1989. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for

benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*, 320(17), págs.1120-1124.

Rowan, D. et al., 1987. Urodynamic equipment: technical aspects. Produced by the International Continence Society Working Party on Urodynamic Equipment. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 11(2), págs.57-64.

Russell, D.W. & Wilson, J.D., 1994. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 63, págs.25-61.

Sacks, S.H. et al., 1989. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *BMJ : British Medical Journal*, 298(6667), págs.156-159.

Sanda, M.G. et al., 1997. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 157(3), págs.876-879.

Scheckowitz, E.M. & Resnick, M.I., 1995. Imaging of the prostate. Benign prostatic hyperplasia. *The Urologic Clinics of North America*, 22(2), págs.321-332.

Scholz, M. et al., 1998. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. *British Journal of Urology*, 81(6), págs.827-829.

Semmens, J.B. et al., 1999. Trends in repeat prostatectomy after surgery for benign prostate disease: application of record linkage to healthcare outcomes. *BJU International*, 84(9), págs.972-975.

Serretta, V., Morgia, G., Fondacaro, L., Curto, G., Lo biancoAntonio, Pirritano, D., Melloni, D., Orestano, F., Motta, M. & Pavone-Macaluso, M., 2002a. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology*, 60(4), págs.623-627.

Serretta, V., Morgia, G., Fondacaro, L., Curto, G., Lo biancoAntonio, Pirritano, D., Melloni, D., Orestano, F., Motta, M. & Pavone-Macaluso, M., 2002b. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology*, 60(4), págs.623-627.

Shaheen, A. & Quinlan, D., 2004a. Feasibility of open simple prostatectomy with early vascular control. *BJU International*, 93(3), págs.349-352.

Shaheen, A. & Quinlan, D., 2004b. Feasibility of open simple prostatectomy with early vascular control. *BJU International*, 93(3), págs.349-352.

Siami, P. et al., 2007. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemporary Clinical Trials*, 28(6), págs.770-779.

Sonke, G.S. et al., 2000. Variability of pressure-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourology and Urodynamics*, 19(6), págs.637-651; discussion 651-656.

Sotelo, R. et al., 2005. Laparoscopic retropubic simple prostatectomy. *The Journal of Urology*, 173(3),

págs.757-760.

Stamey, T.A. et al., 1987. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England Journal of Medicine*, 317(15), págs.909-916.

Takase, Y. et al., 2006. Expression of Enzymes Involved in Estrogen Metabolism in Human Prostate. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 54(8), págs.911 -921.

Tan, A. et al., 2007. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *The British Journal of Surgery*, 94(10), págs.1201-1208.

Tefekli, A. et al., 2005. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *The Journal of Urology*, 174(4 Pt 1), págs.1339-1343.

Thomas, A.W. et al., 2005. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *The Journal of Urology*, 174(5), págs.1887-1891.

Tubaro, A et al., 2001. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 166(1), págs.172-176.

Untergasser, G., Madersbacher, Stephan & Berger, P., 2005. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Experimental Gerontology*, 40(3), págs.121-128.

Varkarakis, I., Kyriakakis, Z., et al., 2004. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*, 64(2), págs.306-310.

Varkarakis, J., Bartsch, Georg & Horninger, Wolfgang, 2004. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *The Prostate*, 58(3), págs.248-251.

La Vecchia, C., Levi, F. & Lucchini, F., 1995. Mortality from benign prostatic hyperplasia: worldwide trends 1950-92. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 49(4), págs.379-384.

van Venrooij, G.E. et al., 2001. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 39(1), págs.42-47.

Vesely, S. et al., 2003. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 37(4), págs.322-328.

Wasson, J.H. et al., 1995. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *The New England Journal of Medicine*, 332(2), págs.75-79.

Wei, John T, Calhoun, E. & Jacobsen, Steven J, 2005. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 173(4), págs.1256-1261.

Wessells, H. et al., 2003. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 61(3), págs.579-584.

Wilkinson, A.G. & Wild, S.R., 1992. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? *British Journal of Urology*, 70(1), págs.53-57.

Witjes, W.P. et al., 1998. Computerized artifact detection and correction of uroflow curves: towards a more consistent quantitative assessment of maximum flow. *European Urology*, 33(1), págs.54-63.

Wolfs, G.G., Knottnerus, J A & Janknegt, R.A., 1994. Prevalence and detection of micturition problems among 2,734 elderly men. *The Journal of Urology*, 152(5 Pt 1), págs.1467-1470.

Yu, X. et al., 2008. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *The Journal of Urology*, 180(1), págs.241-245; discussion 245.