

## HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

**Autores:** Hugo López-Ramos, (Líder de la guía); Carlos Latorre; Germán Patiño; Juliana Arenas.

### 1. INTRODUCCIÓN

La Sociedad Colombiana de Urología (SCU) decidió realizar la adaptación de la guía de manejo de HPB, de acuerdo con las recomendaciones del grupo de guías de New Zealand (1,2), utilizando la herramienta AGREE II, evaluadas por un par externo y socializadas en el LV Congreso Colombiano de Urología presentado de forma virtual en octubre de 2020.

Después de realizar la evaluación de las guías existentes, la guía con mejor puntuación fue la emitida por la Asociación Europea de Urología (EAU) por lo que se solicitó permiso de adaptación, que fue otorgado por el comité editorial de la guía para su adaptación en Colombia.

Las recomendaciones finales de esta guía se basan en una revisión sistemática de la literatura hasta febrero de 2020. Se emplearon los niveles de evidencia (NE) y los grados de recomendación (GR) establecidos por el centro de medicina basada en la evidencia de Oxford (3).

El grupo de trabajo estuvo constituido por un grupo de urólogos de la ciudad de Bogotá, quienes trabajaron en la elaboración de la misma durante un período aproximado de 6 meses. La guía está principalmente escrita para urólogos, pero puede ser usada por médicos generales y otros tomadores para asistirlos con evidencia de alta calidad en su práctica diaria.

Tabla 1. Nivel de evidencia (3)

Nivel	Tipo de evidencia
1b	Evidencia obtenida de metaanálisis de estudios aleatorizados
1b	Evidencia obtenida de al menos un estudio aleatorizado
2a	Evidencia obtenida de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Evidencia obtenida de al menos otro estudio bien diseñado o cuasi-experimental
3	Evidencia obtenida de estudios no experimentales bien diseñados como estudios comparativos, estudios de correlación y reportes de caso
4	Evidencia obtenida de reportes de comités de expertos o experiencia clínica de autoridades respetadas

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una condición de muy alta prevalencia en los hombres mayores, siendo del 40% en la quinta década de la vida y llegando hasta el 90% en la novena década (4), constituyéndose en una de las principales causas de los síntomas obstructivos urinarios bajos (SOUB).

Esta guía ofrece evidencia práctica en la evaluación y el tratamiento de hombres mayores de 40 años que se presentan con diferentes SOUB. Aunque las guías representan la mejor evidencia disponible, nunca reemplazan la experiencia clínica al momento de la toma de decisiones para pacientes individuales, simplemente son una guía que ayuda a enfocar las decisiones.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los SOUB se pueden dividir en síntomas de almacenamiento, miccionales y postmiccionales (5) son muy prevalentes, ocasionan molestias y alteran la calidad de vida de los pacientes (6-9). Estos síntomas se asocian de forma directa con el envejecimiento (10) y por lo tanto, el costo y la carga de la enfermedad asociados van a aumentar con los cambios demográficos de la población (11). Así mismo, también están asociados con un número de factores de riesgo modificables que sugieren objetivos potenciales en la prevención (por ejemplo, el síndrome metabólico)(12). Adicionalmente los hombres con síntomas urinarios moderados a severos pueden tener un incremento en el riesgo de eventos cardíacos (13).

Los SOUB tradicionalmente se han asociado con la obstrucción a la salida de la vejiga, que a menudo es causada por un crecimiento próstático benigno resultado de la condición histológica de la HPB (5, 8). Sin embargo, un número creciente de estudios han demostrado que los SOUB también pueden estar casuados por otras patologías no relacionadas con la próstata (7,14). La disfunción de la vejiga (hiperactividad o hipoactividad) también puede causar SOUB, así como otras anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario y sus tejidos circundantes (14). La inflamación prostática también parece desempeñar un papel en la patogénesis y la progresión de la HPB (15, 16). Además, muchas condiciones no urológicas, como por ejemplo la nocturia contribuyen a la aparición de síntomas (7).

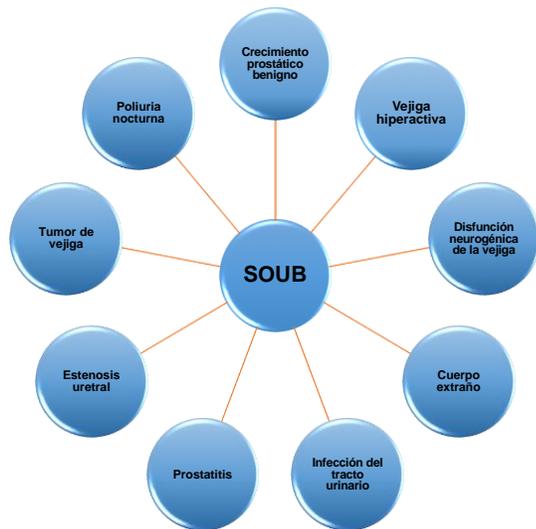


Figura 1. Causas comunes de SOUB

## 3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Las pruebas son útiles para el diagnóstico, el seguimiento, la evaluación del riesgo de progresión de la enfermedad y la planificación del tratamiento, así como en la predicción de los resultados con los diferentes tipos de tratamientos.

La evaluación clínica de pacientes con SOUB tiene dos objetivos principales:

- Identificar los diagnósticos diferenciales, ya que el origen de los SOUB en los hombres es multifactorial.
- Definir el perfil clínico (incluido el riesgo de progresión de la enfermedad) de los hombres con SOUB para proporcionar la atención adecuada.

### 3.1 Historia médica

La historia médica tiene como objetivo identificar las posibles causas y las comorbilidades relevantes, incluidas las enfermedades médicas y neurológicas. Adicionalmente, se debe revisar la medicación actual, los hábitos de estilo de vida y los factores emocionales y psicológicos. El panel desarrollador de la guía enfatiza la necesidad de discutir los SOUB y la forma de tratamiento desde la perspectiva del paciente; esto incluye explicar y tranquilizar al paciente de que no existe un vínculo definitivo entre los SOUB y el cáncer de próstata (CaP) (17,18).

Como parte de la historia urológica, se debe obtener un cuestionario de síntomas validado autocompletado para objetivar y cuantificar los SOUB que puede ser el score internacional de síntomas prostáticos (IPSS) (19). Este cuestionario clasifica la sintomatología del paciente en leve, moderada o severa con fines de orientación diagnóstica, terapéutica y de seguimiento, mediante siete preguntas. Además incluye una octava pregunta que determina en que grado los síntomas afectan la calidad de vida del paciente.

Los diarios miccionales son particularmente útiles cuando se evalúan pacientes con síntomas de nocturia y/o almacenamiento. Adicionalmente la función sexual también debe ser evaluada, preferiblemente con cuestionarios de síntomas validados como el índice internacional de función eréctil (IIEF) (20).

### 3.2 Examen físico

Se debe realizar un examen físico particularmente enfocado en:

Palpación abdominal hipogástrica para descartar la presencia de globo vesical.

Exploración de los genitales externos para descubrir posibles obstrucciones al flujo de salida (estenosis, hipospadias).

Exploración del área perineal para cribado de lesiones neurológicas. Debe evaluarse la sensibilidad de la zona y los reflejos bulbocavernoso (contracción anal al presionar el glande) y anal superficial (contracción anal al rozar la piel perianal).

#### Tacto rectal

Debe valorarse el tamaño, la definición de los límites, la consistencia, la movilidad, la presencia de nódulos y si existe dolor a la palpación prostática. Enfatizamos que la correlación del tacto rectal con el volumen es pobre y existe la posibilidad de subestimar el volumen prostático cuando la próstata es > 30cc. La ecografía transrectal tiene mejor rendimiento en la determinación del volumen prostático.

### 3.3 Exámenes Complementarios

#### Uroanálisis

Es útil para evaluar la presencia de infección urinaria y/o hematuria como posibles complicaciones de la HPB. Se debe prestar especial atención a la presencia de glucosuria que aunque no es cribado para el diagnóstico de diabetes nos puede orientar en su búsqueda o ser un hallazgo de deterioro.

#### Función renal

La creatinina sérica debe de ser solicitada para evaluar la función renal. Si está elevada, debería efectuarse una ecografía renal para descartar alteraciones asociadas.

#### Glicemia

La presencia de hiperglicemia empeora los SOUB debido a la poliuria asociada. Además los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones asociadas a la HPB.

#### Antígeno Prostático Específico (PSA)

Aunque no es objetivo de esta guía valorar la situación actual de las recomendaciones sobre el tamizaje del cáncer de próstata, la guía de la SCU recomienda la realización del PSA en hombres mayores de 40 años con una expectativa de vida mayor a 10 años.

Existe una asociación fuerte entre el PSA y el volumen prostático. Un umbral de 1.5 ng/mL es predictor de un volumen prostático mayor de 30 cc con un valor predictivo positivo (VPP) del 78% (21).

#### Diario Miccional (3 días)

Se debe realizar un diario miccional que incluya información de ingesta de líquidos, uso de pañales, así como las actividades durante el registro o los síntomas asociados. Los parámetros que se pueden obtener incluyen la frecuencia miccional diurna y nocturna, el volumen miccional total, la fracción de producción de orina durante la noche (índice de poliuria nocturna) y el volumen de cada micción. Tiene gran utilidad en la evaluación de la poliuria y la nocturia.

#### Volumen de residuo posmiccional (RPM)

Puede ser determinado mediante ecografía transabdominal, scan de vejiga o cateterismo vesical post-miccional (durante la uroflujometría). No está asociado únicamente con obstrucción ya que puede producirse por una alteración en la contractilidad de la vejiga (hipoactividad del detrusor). Al monitorizar los cambios del RPM en el tiempo se puede identificar que pacientes están en riesgo de presentar una retención urinaria aguda (RUA), siendo de particular importancia en pacientes que están en manejo con anticolinérgicos.

#### Uroflujometría

Los parámetros clave son el flujo máximo ( $Q_{m\acute{a}x}$ ) y el patrón miccional, los cuales deben ser evaluados preferiblemente con un volumen miccional > 150 mL. Su rendimiento diagnóstico varía de acuerdo al umbral de  $Q_{m\acute{a}x}$  utilizado y no establece la causa de base, teniendo una capacidad diagnóstica limitada. Puede ser utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico y en la determinación de la correlación de los síntomas con hallazgos objetivos.

#### Ecografía de vías urinarias

Ofrece datos valiosos en la HPB como: volumen prostático, evaluación de las vías urinarias altas en caso de complicaciones (hematuria, litiasis, infección de vías urinarias (IVU) o insuficiencia renal), así como medición de RPM. Aunque no es mandatoria en la evaluación diagnóstica, el panel de la guía la recomienda como opcional.

La determinación del volumen prostático es importante cuando se va a realizar un tratamiento invasivo, así como cuando se va a iniciar tratamiento con inhibidores de 5 alfa reductasa (5-ARIs). El volumen prostático predice la progresión sintomática así como la posibilidad de complicaciones.

### **Cistoscopia**

Está indicada en el estudio de los pacientes con hematuria micro o macroscópica, estrechez uretral o cáncer de vejiga concomitantes con SOUB.

También puede ser realizada cuando se planea un manejo mínimamente invasivo o quirúrgico como parte de la planeación del procedimiento.

### **Estudio urodinámico**

El objetivo principal de la urodinamia es explorar los mecanismos funcionales de los SOUB e identificar los factores de riesgo para resultados adversos y proveer información útil para decisiones médicas compartidas.

Los estudios de flujo-presión son la base para la definición de obstrucción de flujo urinario de salida, el cual se caracteriza por un incremento en la presión del detrusor y una disminución en el flujo urinario durante la micción. Esta obstrucción debe ser diferenciada de la hipoactividad del detrusor que se caracteriza por una disminución de la presión del detrusor durante el vaciamiento, en combinación con una disminución en el flujo urinario de salida.

También permite identificar pacientes con baja contractilidad vesical que en la mayoría de los casos no mejora con el tratamiento quirúrgico.

Está indicado en pacientes en quienes los síntomas generen duda en el diagnóstico, en pacientes con enfermedad neurológica, quienes hayan tenido cirugía pélvica radical previa, radioterapia pélvica, diabetes no controlada y pacientes con RPM > 300 mL, así como aquellos que hayan tenido procedimientos quirúrgicos previos fallidos.

### **Mediciones no invasivas**

La medición ecográfica del grosor de la pared del detrusor (DWT) y el índice de protrusión prostática (IPP), han demostrado mejores curvas operativas que la uroflujometría y el IPSS, y aunque son útiles en la predicción del riesgo de progresión y la necesidad de manejo quirúrgico hacen falta estudios de mayor fortaleza epidemiológica para tener una recomendación fuerte.

No está indicado el uso de ecografía transrectal de forma rutinaria en la evaluación de los SOUB secundarios a crecimiento prostático benigno.

## **4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD**

### **4.1 Manejo Conservador**

#### **Manejo expectante: Vigilancia Activa**

Los hombres con SOUB no complicados, leves o moderados, podrán ser candidatos a manejo expectante. Todos deberán ser formalmente evaluados antes de cualquier asignación de tratamiento con el fin de establecer la gravedad de los síntomas y determinar la existencia de complicaciones (22). El manejo expectante se basa en un protocolo de vigilancia activa, considerando que pocos de estos hombres tendrán progresión a la RUA o complicaciones (insuficiencia renal o cálculos vesicales). Por lo general los síntomas permanecen estables por años, y el 85% tendrán síntomas estables al primer año de seguimiento (23,24). El estudio que comparó el manejo expectante con el tratamiento quirúrgico, mostró que únicamente el 36% de los pacientes en este protocolo, requirieron la cirugía dentro de los primeros cinco años, dejando al 64% en manejo conservador (22,23).

La evaluación periódica de los pacientes en protocolo de vigilancia activa incluye la medición del RPM, la evaluación de la severidad de los síntomas, con una educación sobre la condición al paciente, descartando causa oncológica y brindando asesoría sobre los hábitos de vida saludable. El protocolo de seguimiento por lo menos deberá incluir una consulta a los 3, 6 y 12 meses y posteriormente de forma anual si no hay cambios (25).

#### *Autocuidado*

El autocuidado como parte del manejo expectante reduce la severidad de los síntomas así como la progresión clínica. Para definir los componentes de un programa de autogestión de estilo de vida e intervenciones conductuales Yap y colaboradores generaron un consenso de expertos, en el que se incluyeron recomendaciones acerca de la educación del participante, la capacitación en el manejo de líquidos incluyendo cafeína y alcohol, el uso de medicación concurrente y el reentrenamiento de la vejiga (25). Estos elementos han sido utilizados en varios estudios, siendo consistente la mejoría en la calidad de vida con respecto al grupo estándar al cabo de 3, 6 y 12 meses (25,26).

*Asesoría en los hábitos de vida*

Se deberá instruir al paciente en la gestión de los siguientes hábitos de vida con suficiente evidencia científica con respecto a la efectividad:

- Reducción de la ingesta de líquidos en momentos específicos con el objetivo de disminuir la frecuencia urinaria, o cuando resulta más incómoda, o cuando es más conveniente; por ejemplo, por la noche o al salir en público. Reducción del líquido total a 2 litros al día, y no menos de 1,5 litros al día, preferiblemente suspender la ingesta 2 horas antes de la hora de acostarse. Esta recomendación es más fuerte en pacientes con más de dos micciones en la noche (27,28).
- Reducción de la ingesta de sodio, considerando que conduce a mayor ingesta de líquidos (29, 30).
- Llevar gráficos de frecuencia-volumen combinados con un historial detallado del paciente, que podrán incluir la ingesta de líquidos y alimentos.
- Evitar o moderar el consumo de cafeína y alcohol, ya que estos exacerban los síntomas irritativos (28, 29).
- Aumentar el consumo de frutas y vegetales, sobre todo verduras de hoja oscura. El alto consumo de frutas y verduras (> 350 g / 1000 kcal por día) redujo significativamente los síntomas de almacenamiento (IPSS:  $-0.448 \pm 0.230$ ), en comparación con el consumo moderado de frutas y verduras (250–350 g / 1000 kcal por día). La alta ingesta de verduras de hoja oscura (> 50 g / 1000 kcal por día) también redujo significativamente los síntomas de almacenamiento (IPSS:  $0.347 \pm 0.183$ ), en comparación con la ingesta moderada (25–50 g / 1000 kcal por día) (Odds ratio (OR) 0.666, intervalo de confianza (IC) del 95% 0.488–0.907). No se observó ninguna asociación entre la ingesta de alimentos de soya, vegetales crucíferos, tomates, cítricos con los síntomas de almacenamiento (30).

- Uso de técnicas de relajamiento y de doble micción (31, 32).
- Compresión uretral para evitar el goteo posmiccional (33,34).
- Técnicas de distracción, como compresión del pene, ejercicios respiratorios, presión perineal y ejercicios mentales para olvidarse de la vejiga y el baño, con el fin de ayudar a controlar los síntomas irritativos.
- Reentrenamiento vesical, mediante el cual se anima a los hombres a aguantar, cuando tienen deseo sensitivo con el fin de aumentar la capacidad de la vejiga (hasta aproximadamente 400 ml) y aumentar el tiempo transcurrido entre las micciones.
- Revisión de la medicación y optimización de la hora de la administración o sustitución de medicamentos por otros con menos efectos urinarios. Se sugiere la modificación de horarios según la vida media de los medicamentos.
- Revisión de alimentos y suplementos diuréticos (33,34).
- Brindar la asistencia necesaria cuando existe un deterioro de la destreza, la movilidad o el estado mental.
- Tratamiento del estreñimiento
- El control del peso podría reducir el riesgo de progresión y la necesidad de cirugía. Un estudio prospectivo de 1740 hombres mayores de 65 años con una mayor masa de grasa abdominal predijo la progresión de los Soub en una cohorte poblacional (35). La obesidad también predice una respuesta más pobre a las terapias estándar para los Soub (36,37).

*Consideraciones Prácticas*

La vigilancia activa suele ser una alternativa segura para los hombres que están menos afectados por los síntomas, o que desean retrasar el tratamiento. La tasa de fracaso del tratamiento durante un período de cinco años fue del 21% (22).

<b>Resumen de la Evidencia y Recomendaciones.</b>	<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Grado de Recomendación</b>
Los hombres con síntomas leves o moderados son candidatos a manejo expectante.	1b	Fuerte
La vigilancia activa suele ser una alternativa segura para los hombres con síntomas leves o moderados, o que desean retrasar el tratamiento. La tasa de fracaso del tratamiento durante un período de cinco años fue del 21%	1b	Fuerte
Los hombres asignados al azar a tres sesiones de autocuidado, además de la atención estándar, tuvieron una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida mayor que los hombres tratados con atención estándar solamente.	1b	Fuerte

Se deberán ofrecer programas de atención estandarizados, con las recomendaciones de disminución de ingesta de líquidos, ingesta de sodio y optimización de la dieta.	2b	Moderada
La reducción del peso puede relacionarse con la disminución del riesgo de progresión y la necesidad de cirugía.	2b	Moderada
Los ejercicios con técnicas de distracción y relajación son recomendados, así como aplazar la micción con técnicas de reentrenamiento vesical.	3	Débil

## 4.2 Tratamiento farmacológico

### 4.2.1 Antagonistas de los alfa-1-adrenorreceptores

#### *Mecanismo de acción.*

El tono de la próstata está mediado predominantemente por los adrenorreceptores alfa 1 ( $\alpha$ -1), el objetivo de los bloqueadores  $\alpha$  es inhibir el efecto de la noradrenalina liberada endógenamente en las células del músculo liso de la próstata y, por lo tanto, reducir el tono de la próstata, y la obstrucción del tracto urinario de salida. Existe pobre correlación entre la acción de estos medicamentos y la obstrucción del tracto de salida como medida urodinámica. (38,39).

Se ha propuesto que los adrenorreceptores  $\alpha$ -1, localizados fuera de la próstata (ej. la vejiga y/o la médula espinal) y otros subtipos de adrenorreceptores ( $\alpha$ 1B o  $\alpha$ 1D) intervengan como mediadores de los efectos benéficos de los bloqueadores.

Los adrenorreceptores  $\alpha$ -1 en los vasos sanguíneos, otras células musculares lisas no prostáticas y el sistema nervioso central son considerados como los mediadores de los efectos colaterales durante el tratamiento con alfa-bloqueadores, donde al parecer los 3 subtipos de receptor están involucrados. Este concepto ha favorecido el uso de antagonistas selectivos de los adrenorreceptores  $\alpha$ 1A. No obstante, aún está por comprobar que las condiciones farmacodinámicas sean los únicos determinantes de la buena tolerabilidad.

Actualmente hay 5 medicamentos disponibles en la guía de práctica clínica:

- Alfuzosina HCl (Alfuzosina)
- Mesilato de doxazosina (Doxazosina)
- Silodosina
- Tamsulosina HCl (Tamsulosina)
- Terazosina HCL (Terazosina)

#### *Medicamentos disponibles en el país, y registro sanitario a la fecha.*

En nuestro país existen licencias vigentes del INVIMA para Alfuzosina de 10 mg de liberación prolongada, Doxazosina 4 mg, Tamsulosina 0,4 mg de liberación prolongada, Silodosina de 4 mg y 8 mg, Terazosina de 2mg, 5 mg.

Están incluidos en el plan de beneficios, con la indicación del tratamiento de los SOUB (Bajo el diagnóstico de Hiperplasia de la Próstata). Existe vigente registro sanitario para Prazosina de 1 mg, sin embargo la guía **no incluye** el uso de prazosina con esta indicación.

#### *Eficacia*

Las comparaciones indirectas y directas entre los bloqueadores  $\alpha$ 1 demuestran que todos los bloqueadores  $\alpha$ 1 tienen una eficacia similar en dosis apropiadas (40). Los efectos clínicos tardan varias semanas en desarrollarse de forma completa, sin embargo la eficacia significativa en comparación al placebo ocurre en el término de horas o días.

Varios estudios controlados han mostrado que los bloqueadores  $\alpha$ 1 reducen el puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS) aproximadamente en un 30 a 40% e incrementan el  $Q_{m\acute{a}x}$  aproximadamente en un 20-25%. Sin embargo una mejoría considerable también ocurrió en el brazo de placebo en dichos estudios (41-45). Tabla 1

Los bloqueadores  $\alpha$ 1 mejoran tanto los síntomas de almacenamiento como de vaciamiento. El tamaño de la próstata no afecta la eficacia de los bloqueadores  $\alpha$ 1; se ha visto, en estudios con períodos de seguimiento menores a un año que pacientes con próstatas más pequeñas (< 40 ml) parecen tener mejor eficacia comparada con aquellos con próstatas más grandes a mayor plazo, (42-46) siendo similar entre los diversos grupos etarios (41).

Los bloqueadores  $\alpha$ 1 no reducen el tamaño de la próstata y no previenen la RUA en estudios a largo plazo de tal manera que eventualmente algunos pacientes tendrán que ser tratados quirúrgicamente.

La eficacia de los bloqueadores  $\alpha$ 1 parece mantenerse al menos por 4 años.

Se ha propuesto que los bloqueadores  $\alpha$ 1 (Alfuzosina y Tamsulosina) pueden ayudar a la resolución de la RUA y evitar nuevos episodios. Los resultados agrupados en un meta-análisis indicaron que los bloqueadores  $\alpha$ 1 proporcionaron tasas significativamente más altas de ensayos exitosos sin sonda en

comparación con placebo. Para Alfuzosina 322/540 (60%) frente a 156/400 (39%) (OR 2.28 (1.55 a 3.36) n = 940. Para Tamsulosina: 75/158 (47%) vs 40/139 (29%) (OR 2.40, (1.29 a 4.45) n= 297. Al comparar tamsulosina con alfuzosina no existen diferencias significativas en el intento de retiro de sonda (OR 1.28 (IC 0.68 a 2.41) n = 171. (47).

Hasta la fecha, se han realizado al menos 15 revisiones sistemáticas de los bloqueadores  $\alpha$  en la literatura, todas demostrando que son superiores al placebo en la mejoría de los síntomas. (48-50).

<b>Tabla 1 . Ensayos Aleatorizados controlados con placebo con Alfa bloqueadores en Hombres con SUOB.</b>							
Ensayo	Duración (Semanas)	Tratamiento (dosis diaria)	Pacientes (n)	Cambio en % IPSS	Cambios Q <sub>max</sub> (ml/s)	Cambio en RPM (%)	Nivel de Evidencia
<b>Alfuzosina vs Placebo</b>							
Jardin et al. (1991) (47)	24	Placebo	267	-32	1.3	-9	1b
		Alfuzosina 3 x 2,5 mg (7.5 mg)	251	-42	1.4	-39	
Buzelin et al. (1997) (48)	12	Placebo	196	-18	1.1	0	1b
		Alfuzosina 2 x 5 mg	194	-31	2.4	-17	
Van Kerrebroeck et al. (2000) (49)	12	Placebo	154	-27.7	1.4		1b
		Alfuzosina 3 x 2,5 mg	150	-38.1	3.2		
MacDonald and Wilt (2005) (50)	4 a 26	Placebo	1039	-0.9	1.2		1a
		Alfuzosina	1928	1.8			
<b>Doxazosina vs Placebo</b>							
Kirby et al (2001) (51)	234	Placebo	155	-34	1.1		1b
		Doxazosina 1 x 1-8 mg	640	-45	2.6		
McConnell et al. (2003) (52)	12	Placebo	737	-29	1.4		1b
		Doxazosina 1 x 4-8 mg	7356	-39	2.5		
<b>Tamsulosina vs Placebo</b>							
Chapple et al. (1996) (53)	12	Placebo	185	-25.5	0.6		1b
		Tamsulosina 0.4 mg	364	-35.1	1.6	-13.4	
Lepor (1998) (54)	13	Placebo	253	-28.1	0.5	-22.4	1b
		Tamsulosina	254	-41.9	1.8		

		0.4 mg					
Chapple et al. (2005) (55)	12	Placebo	350	-32			1b
		Tamsulosina 0.4 mg	700	-43.2			
Wilt et al. (2002) (56)	4 a 26	Placebo	4122	-11			1a
		Tamsulosina 0.4 mg		-12	1.1		
<b>Terazosin vs Placebo</b>							
Brawer et al. (1993) (57)	24	Placebo	72	-11	1.2		1b
		Terazosina 10 mg	69	-42	2.6		
Roehrborn et al. (1996) (58)	52	Placebo	973	-18.4	0.8		1b
		Terazosina 10 mg	976	-37.8	2.2		
Wilt et al. (2000) (59)	4 a 52	Placebo	5151	-37			1a
		Terazosina		-38	1.7		
<b>Silodosina vs Placebo</b>							
Kawabe et al. (2006) (60)	12	Placebo	89	-30.9	0.26		1b
		Silodosina	176	-50.2	1.7		
Marks et al. (2009) (61)	12	Placebo	457	-16	1.5		1b
		Silodosina	466	-30	2.6		
Chapple et al. (2011) (62)	12	Placebo	190	-25			1b
		Silodosina	381	-36			
Ding et al (2013) (63)	12	Placebo					1a
		Silodosina	1012		1.17		

#### Tolerabilidad y seguridad

La distribución en los tejidos y los perfiles farmacocinéticos de ciertas formulaciones pueden contribuir al perfil de tolerabilidad de algunos medicamentos específicos. Los eventos adversos más frecuentes de los bloqueadores  $\alpha_1$  son astenia, mareo e hipotensión ortostática. Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con doxazosina y terazosina, y son menos comunes con alfuzosina y son tamsulosina (66). Los pacientes con comorbilidad cardiovascular y/o medicación vasoactiva pueden ser más

susceptibles a la vasodilatación inducida por el bloqueador  $\alpha_1$  (67). En contraste, la frecuencia de hipotensión con el bloqueador selectivo de  $\alpha_1A$  silodosina es comparable con el placebo (68).

Una cohorte retrospectiva demostró que los hombres mayores de 66 años tratados con bloqueadores  $\alpha_1$ , aumentaron los riesgos de caída (OR 1.14) y de sufrir una fractura (OR 1.16), muy probablemente como resultado de la hipotensión inducida (69).

En 2005 se reportó el síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI) (70). Un metaanálisis sobre el SIFI después de la exposición a alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina mostró un mayor riesgo posterior a la exposición a todos los bloqueadores  $\alpha_1$  (71). Sin embargo, el OR para SIFI fue mucho mayor para la tamsulosina (71). Parece prudente no iniciar el tratamiento con bloqueadores  $\alpha_1$  antes de la cirugía programada de cataratas, y se recomienda informar al oftalmólogo sobre el uso de bloqueadores  $\alpha_1$ .

Una revisión sistemática concluyó que los bloqueadores  $\alpha_1$  no afectan negativamente la libido, tienen un pequeño efecto beneficioso sobre la función eréctil, pero pueden causar eyaculación anormal (72). Originalmente, se pensaba que la eyaculación anormal era retrógrada, pero los datos más recientes demuestran que se debe a una disminución o ausencia de líquido seminal durante la eyaculación, siendo la edad temprana un factor de riesgo aparente. Un metaanálisis reciente demostró que la disfunción eyaculatoria fue significativamente más común con los bloqueadores  $\alpha_1$  que con el placebo (OR 5.88) y se relacionó significativamente con el uso de tamsulosina o silodosina (OR: 8.57 y 32.5), mientras que la doxazosina y la terazosina (OR 0.80 y 1.78) se asociaron con un bajo riesgo (73). En la meta-regresión, se asoció independientemente con la mejora de los síntomas urinarios y la velocidad de flujo, lo que sugiere que cuanto más efectivo es el bloqueador  $\alpha_1$ , mayor es la incidencia de disfunción eyaculatoria.

#### Consideraciones prácticas

Los bloqueadores  $\alpha_1$  generalmente se consideran el tratamiento farmacológico de primera línea para los SUOB moderados masculinos debido a su rápido inicio de acción, buena eficacia y baja prevalencia y gravedad de los eventos adversos. Los bloqueadores  $\alpha_1$  no previenen la aparición de RUA ni la necesidad de cirugía.

Los oftalmólogos deben ser informados sobre el uso de bloqueadores  $\alpha_1$  antes de la cirugía de cataratas.

Los pacientes de edad avanzada tratados con bloqueadores  $\alpha_1$  no selectivos deben ser informados sobre el riesgo de hipotensión ortostática.

Los pacientes sexualmente activos tratados con bloqueadores  $\alpha_1$  selectivos deben recibir asesoría con respecto al riesgo de disfunción eyaculatoria.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
Los bloqueadores $\alpha_1$ son efectivos en la reducción de los síntomas urinarios y en el	1a

aumento del flujo urinario máximo ( $Q_{m\acute{a}x}$ ) en comparación con el placebo	
La alfuzosina, la terazosina y la doxazosina mostraron un riesgo estadísticamente significativo mayor de desarrollar eventos vasculares en comparación con el placebo.	1a
La exposición a alfuzosina, doxazosina, tamsulosina o terazosina se ha asociado con un mayor riesgo de SIFI	1a
La disfunción eyaculatoria es significativamente más común con bloqueadores $\alpha_1$ que con placebo, particularmente con bloqueadores $\alpha_1$ más selectivos como tamsulosina y silodosina.	1a

Recomendación	Grado de Recomendación
Ofrezca bloqueadores $\alpha_1$ a hombres con SOUB moderados a severos.	Fuerte

#### 4.2.2 Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

##### Mecanismo de acción.

Los efectos de los andrógenos en la próstata están mediados por la dihidrotestosterona (DHT), que se convierte en testosterona por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, que tiene dos isoformas:

- 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1: expresión y actividad predominantes en la piel y el hígado.
- 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2: expresión y actividad predominante en la próstata.

Hay dos inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa disponibles para uso clínico: dutasteride y finasteride. El finasteride inhibe solo la 5 $\alpha$ -reductasa tipo 2, mientras que el dutasteride inhibe ambos tipos de 5 $\alpha$ -reductasa (5-ARI dual). Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa inducen la apoptosis de las células epiteliales de la próstata (74), lo que lleva a una reducción en el tamaño de la próstata de aproximadamente el 18-28% y una disminución de los niveles circulantes de PSA en un 50% después de seis a doce meses de tratamiento (75).

El volumen medio de la próstata y la reducción del PSA pueden ser aún más pronunciados después del tratamiento a largo plazo. El tratamiento continuo reduce la concentración sérica de

DHT en aproximadamente un 70% con finasteride y un 95% con el dutasteride. Sin embargo, la concentración de DHT de la próstata se reduce a un nivel similar (85-90%) por ambos inhibidores.

*Medicamentos disponibles en el país, y registro sanitario a la fecha.*

En nuestro país existen licencias vigentes del INVIMA para Finasteride de 5 mg y Dutasteride de 0.5 mg. Están incluidos en el plan de beneficios bajo el diagnóstico de Hiperplasia de la próstata.

*Eficacia*

Los efectos clínicos relativos al placebo se observan después de un tratamiento de al menos seis meses. Después de dos o cuatro años de tratamiento, mejoran el IPSS en aproximadamente un 15-30%, disminuyen el volumen de la próstata en un 18-28% y aumentan el  $Q_{m\acute{a}x}$  en 1.5-2.0 mL/s en pacientes con SOUB causados por el crecimiento de la próstata (76-80). Una comparación indirecta y un ensayo comparativo directo de doce meses de duración, indican que el dutasteride y el finasteride son igualmente efectivos en el tratamiento de los SUOB (81,82). La reducción de los síntomas depende del tamaño inicial de la próstata. El finasteride no ha demostrado ser más eficaz que el placebo en pacientes con próstatas <40 ml (83). Sin embargo, el dutasteride reduce el IPSS, el volumen de la próstata, el riesgo de RUA, y aumentar el  $Q_{m\acute{a}x}$  incluso en pacientes con volúmenes de la próstata de entre 30 y 40 ml (84).

Un ensayo a largo plazo con dutasteride en hombres sintomáticos con volúmenes de próstata mayores a 30 ml y mayor riesgo de progresión de la enfermedad mostró que la dutasterida redujo los SOUB al menos tanto como la tamsulosina (84-86).

Cuanto mayor es el volumen basal de la próstata (o nivel de PSA sérico), más rápido y más pronunciado es el beneficio sintomático del dutasteride en comparación con la tamsulosina.

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, pero no los bloqueadores  $\alpha 1$ , reducen el riesgo a largo plazo (más de 1 año) de RUA así como la necesidad de cirugía (76, 87-88). En el estudio PLESS, el finasteride redujo el riesgo relativo de RUA en un 57% y la necesidad de cirugía en un 55% a los cuatro años, en comparación con el placebo (87). En el estudio MTOPS, el finasteride redujo el riesgo relativo de RUA en un 68% y la necesidad de cirugía en un 64% también a los cuatro años de seguimiento (76). Un análisis agrupado de tres ensayos aleatorizados con datos de seguimiento de dos años, mostró que el tratamiento con finasteride disminuyó el riesgo relativo de RUA en un 57%, y la intervención quirúrgica en un 34% en pacientes con SUOB moderados (89).

El dutasteride también ha demostrado su eficacia en la reducción de los riesgos de cirugía relacionada con RUA. Los ensayos abiertos han demostrado cambios relevantes en los parámetros urodinámicos (89,90). Adicionalmente el finasteride podría reducir la pérdida de sangre durante la cirugía transuretral de próstata, probablemente debido a sus efectos sobre la vascularización prostática (91).

*Tolerabilidad y seguridad*

Los eventos adversos más comunes son la disminución de la libido, la disfunción eréctil (DE) y, con menos frecuencia, trastornos de la eyaculación como la eyaculación retrógrada, la falla de la eyaculación o la disminución del volumen del eyaculado (76,81). La ginecomastia se desarrolla en el 1-2% de los pacientes. Dos estudios han sugerido que el tratamiento con inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa se asocia con una mayor incidencia de cánceres de alto grado, aunque no se ha demostrado una relación causal (92,93). Existe un debate de larga data sobre los posibles efectos secundarios cardiovasculares de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, en particular la dutasterida (94). Los estudios poblacionales en Taiwán y Ontario no encontraron una asociación entre el uso de Inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa y el aumento de los efectos secundarios cardiovasculares (94,95).

*Consideraciones prácticas*

El tratamiento con inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa debe considerarse en hombres con SUOB moderados a severos y una próstata agrandada (> 40 ml) y/o una concentración elevada de PSA (> 1.4-1.6 ng/ml). Pueden prevenir el riesgo de RUA y la necesidad de cirugía.

Debido al lento inicio de acción, no son adecuados para uso a corto plazo.

Su efecto sobre el PSA debe considerarse en relación con la detección de CaP.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
Después de dos o cuatro años de tratamiento, los inhibidores de la 5 alfa reductasa mejoran el IPSS en aproximadamente un 15-30%, disminuyen el volumen de la próstata en un 18-28% y aumentan el $Q_{m\acute{a}x}$ en 1.5-2.0 ml/s en pacientes con SOUB secundarios al crecimiento de la próstata.	1b
Los inhibidores de la 5 alfa reductasa pueden prevenir la progresión de la enfermedad con	1a

respecto a RUA y la necesidad de cirugía. Debido a su lento inicio de acción, son adecuados solo para tratamientos a largo plazo (años).	
Los efectos adversos más relevantes de los inhibidores de la 5 alfa reductasa están relacionados con la función sexual e incluyen una disminución de la libido, la disfunción eréctil y, con menos frecuencia, trastornos de la eyaculación como la eyaculación retrógrada, la falla de la eyaculación o la disminución del volumen del semen.	1b

Recomendación	Grado de Recomendación
Use inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa en hombres que tienen SUOB moderados a severos y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (por ejemplo, volumen prostático > 40 ml).	Fuerte
Asesore a los pacientes sobre el inicio de la acción (tres a seis meses) de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa.	Fuerte

#### 4.2.3 Antimuscarínicos

##### *Mecanismo de acción*

El detrusor está inervado por nervios parasimpáticos cuyo neurotransmisor principal es la acetilcolina, que estimula los receptores muscarínicos en las células del músculo liso. Los receptores muscarínicos también están presentes en otros tipos de células, como las células uroteliales de la vejiga y las células epiteliales de las glándulas salivales. Se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>), de los cuales M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> son predominantes en el detrusor. El subtipo M<sub>2</sub> es más numeroso, pero el subtipo M<sub>3</sub> es funcionalmente más importante en las contracciones de la vejiga (96,97).

Los siguientes antagonistas del receptor muscarínico tienen licencia para tratar los síntomas de almacenamiento/vejiga hiperactiva (VHA)

- Darifenacina hidrobromuro (darifenacina)
- Clorhidrato de oxibutinina (oxibutinina)
- Succinato de solifenacina (solifenacina)
- Tartrato de tolterodina (tolterodina)

*Medicamentos disponibles en el país, y registro sanitario a la fecha*

En nuestro país existen licencias vigentes del INVIMA para Darifenacina de 7,5 y 15 mg, Oxibutinina tabletas de 5 y 10 mg IR, 10 y 15 mg de liberación modificada y jarabe de 5 mg /5 ml, Solifenacina de 5 y 10 mg, Tolterodina de 1, 2 y 4 mg. Están incluidos en el plan de beneficios para frecuencia e incontinencia urinaria.

##### *Eficacia*

Se ha probado la eficacia de los antimuscarínicos como agentes únicos en hombres con VHA en ausencia de obstrucción del tracto de salida (98,99). La mayoría de los ensayos duraron solo doce semanas.

La tolterodina puede reducir significativamente la incontinencia urinaria de urgencia (IUU), la frecuencia diurna y la urgencia miccional. El estudio clínico aleatorizado (ECA) TIMES mostró que la monoterapia con tolterodina mejoró significativamente los episodios de incontinencia urinaria de urgencia en 24 horas en comparación con el placebo en la semana doce. La tolterodina de liberación extendida (ER) no mejoró significativamente la urgencia, el total de IPSS o la puntuación de la calidad de vida en comparación con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tolterodina ER más tamsulosina mostró beneficio del tratamiento en comparación con los otros tres grupos de tratamiento (100). Un análisis adicional mostró que los hombres con niveles de PSA de <1.3 ng / mL (próstatas más pequeñas) podrían beneficiarse más de los antimuscarínicos (101). Otros dos estudios encontraron un efecto positivo de los antimuscarínicos en pacientes con VHA y obstrucción del tracto de salida concomitante (102,103).

##### *Tolerabilidad y seguridad*

Los ensayos clínicos de fármacos antimuscarínicos generalmente muestran aproximadamente un 3-10% de discontinuación de la terapia, siendo similar al placebo. Los eventos adversos incluyen boca seca hasta el 16%, estreñimiento hasta un 4%, dificultades de micción hasta 2%, nasofaringitis hasta 3% y mareos hasta 5%.

El aumento del RPM en hombres sin obstrucción del tracto urinario inferior es mínimo y similar al placebo. La incidencia de retención urinaria en hombres sin obstrucción del tracto de salida fue similar al placebo para la tolterodina (0-1.3% vs. 0-1.4%). Teóricamente, los antimuscarínicos pueden disminuir la fuerza de la vejiga y, por lo tanto, pueden estar asociados con un aumento del RPM o de RUA.

Un estudio de seguridad de doce semanas de seguimiento en hombres con obstrucción del tracto urinario inferior leve a moderado mostró que la tolterodina aumentó el RPM de 49 ml frente a 16 ml pero no la RUA en ambos brazos (104). Se ha demostrado con parámetros urodinámicos que el uso de

antimuscarínicos en hombres con obstrucción del tracto urinario de salida es seguro a corto plazo (105).

*Consideraciones prácticas*

No todos los antimuscarínicos han sido probados en hombres de edad avanzada, los estudios a largo plazo sobre la eficacia de los antagonistas de los receptores muscarínicos en hombres de cualquier edad con SOUB aún no están disponibles. Además, sólo los pacientes con bajos volúmenes de RPM al inicio del estudio fueron incluidos, por lo tanto, estos medicamentos deben prescribirse con precaución y se recomienda una reevaluación periódica del IPSS y el RPM. Se debe aconsejar a los hombres que suspendan la medicación si se observa un empeoramiento de los síntomas miccionales o del flujo urinario después del inicio de la terapia.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
La monoterapia antimuscarínica puede mejorar significativamente la urgencia, la IUU y el aumento de la frecuencia miccional diurna.	2
La monoterapia antimuscarínica se puede asociar con un aumento del RPM después de la terapia, pero la retención urinaria aguda es un evento raro en hombres con un RPM de <150 ml al inicio.	2

Recomendación	Grado de Recomendación
Use antagonistas de los receptores muscarínicos en hombres con SUOB de moderados a severos que tienen principalmente síntomas de almacenamiento en la vejiga.	Fuerte
No use medicamentos antimuscarínicos para vejiga hiperactiva en hombres con un RPM >150 ml.	Débil

**4.2.4 Inhibidores de Fosfodiesterasa 5**

*Mecanismo de acción*

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFDE5) aumentan el monofosfato de guanosina cíclico intracelular, lo que reduce el tono del músculo liso del detrusor, la próstata y la uretra. Tanto el óxido nítrico como los IFDE5 pueden alterar las vías reflejas en la médula espinal y la neurotransmisión en la uretra, la

próstata o la vejiga (106). Además, el tratamiento crónico con IFDE5 parece aumentar la perfusión sanguínea y la oxigenación en el tracto urinario inferior (107). Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 también podrían reducir la inflamación crónica en la próstata y la vejiga (108).

Aunque se han llevado a cabo ensayos clínicos de varios IFDE5 orales selectivos en hombres con SUOB, solo se ha autorizado el tadalafil (5 mg una vez al día) para el tratamiento de SUOB masculinos.

*Eficacia*

Varios ECAs han demostrado que los IFDE5 reducen el IPSS de almacenamiento y vaciamiento, y mejoran la calidad de vida. Sin embargo, el  $Q_{máx}$  no difirió significativamente con respecto al placebo en la mayoría de los estudios. Una revisión Cochrane reciente incluyó un total de dieciséis ensayos aleatorizados que examinaron los efectos de los IFDE5 en comparación con el placebo y otros medicamentos de atención estándar (bloqueadores  $\alpha_1$  e inhibidores de la 5 alfa reductasa) en hombres con SOUB (109). Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 condujeron a una pequeña reducción 1.89 IC (2.27 - 1.50) en el IPSS en comparación con el placebo. No hubo diferencia entre los IFDE5 y bloqueadores  $\alpha_1$  en el IPSS. La mayoría de las pruebas se limitaron al tratamiento a corto plazo hasta doce semanas y de certeza moderada o baja.

En un metanálisis anterior (108) y más reciente (109), también se descubrió que los IFDE5 mejoraban la puntuación del IPSS y del IIEF, pero no el valor del  $Q_{máx}$ . El tadalafil a dosis de 5 mg reduce el IPSS de un 22 a un 37% y se puede ver una mejoría dentro de una semana del inicio del tratamiento (110). Un análisis de subgrupos de datos agrupados de cuatro ECAs demostró una reducción significativa en los SUOB independientemente de la gravedad inicial, la edad, el uso previo de bloqueadores  $\alpha$  o IFDE5, el nivel de testosterona total o el volumen de próstata previo (111). Entre los hombres sexualmente activos mayores de 45 años con SUOB y DE, el tadalafil mejoró ambas afecciones (112).

Un metanálisis de cuatro estudios clínicos controlados con placebo mostró que la mejoría total del IPSS se atribuyó en gran medida a los efectos del tratamiento directo (mejora de la función eréctil) (92.5%,  $p < 0.001$ ) versus el indirecto (7.5%,  $p = 0.32$ ) (7). Otro análisis mostró un aumento pequeño pero significativo en  $Q_{máx}$  sin ningún efecto sobre RPM (113). En otros estudios, el tadalafil no fue superior al placebo en la mejoría del IPSS a las doce semanas en hombres mayores de 75 años (114).

Un estudio enfocado en los parámetros funcionales de 71 pacientes mostró mejoría en los síntomas de vaciamiento y

almacenamiento, con mejoría en el  $Q_{m\acute{a}x}$  de 7.1 a 9.1 mL/s ( $p < 0.001$ ) y el IPSS medio de 18.2 a 13.4 (115).

También se ha evaluado una combinación de los IFDE5 y los bloqueadores  $\alpha$ . Un metaanálisis de cinco ECAs (dos estudios con 20 mg de tadalafil, dos con 25 mg de sildenafil y uno con 20 mg de vardenafil) mostró que la terapia combinada mejoró significativamente el puntaje IPSS (-1.8), el puntaje IIEF (+3.6) y el valor del  $Q_{m\acute{a}x}$  ( $>1.5$  mL/s) en comparación con los bloqueadores  $\alpha$  solos (116). Una revisión Cochrane encontró hallazgos similares (117). Los efectos de tadalafil 5 mg combinados con el finasteride 5 mg se evaluaron en un ECA controlado con placebo de 26 semanas. La combinación de tadalafil y finasteride proporcionó una mejoría temprana en los síntomas urinarios ( $p < 0.022$  después de 4, 12 y 26 semanas), con una mejora significativa de los síntomas de almacenamiento y vaciamiento y la calidad de vida. La terapia combinada fue bien tolerada y mejoró la función eréctil (118). Sin embargo, solo se ha autorizado tadalafil 5 mg en el contexto del manejo de SUOB.

#### Tolerabilidad y seguridad

Los efectos adversos informados en los ensayos clínicos que comparan el efecto de todos los IFDE5 versus placebo en hombres con SOUB incluyen rubefacción, reflujo gastroesofágico, dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda y congestión nasal (116). La tasa de interrupción debida a los efectos adversos del tadalafil fue del 2 % (119) y no difirió según la edad, la gravedad de los síntomas, los niveles de testosterona o el volumen de la próstata en los análisis de datos agrupados (111).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están contraindicados en:

- Uso concomitante de nitratos
- Uso de doxazosina y terazosina
- Angina inestable
- Infarto de miocardio reciente (menor de tres meses)
- Accidente cerebrovascular (menor de seis meses)
- Insuficiencia miocárdica (NYHA  $> 2$ )
- Presión arterial mal controlada
- Insuficiencia hepática o renal significativa
- Neuropatía óptica isquémica anterior con pérdida repentina de la visión o se informó después del uso previo de IFDE5.

#### Consideraciones prácticas

Hasta la fecha, solo el tadalafil a dosis de 5 mg una vez al día ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de los SOUB con o sin DE. La meta-regresión sugirió que los hombres más jóvenes con bajo índice de masa corporal y síntomas más

severos se benefician más del tratamiento con IFDE5. (111). La experiencia a largo plazo con tadalafil en hombres con SOUB se limita a un ensayo con un seguimiento de un año, por lo tanto, no es posible establecer conclusiones sobre su eficacia o tolerabilidad durante más de un año. Existe información limitada sobre la reducción del tamaño de la próstata y no hay datos sobre la progresión de la enfermedad.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 mejoran la puntuación de IPSS y IIEF, pero no el $Q_{m\acute{a}x}$ .	1a
Se observó una mejora total de IPSS de tres puntos o más en el 59.8% de los hombres tratados con tadalafil en una semana y en el 79.3% en cuatro semanas.	1b

Recomendación	Grado de Recomendación
Use inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en hombres con SOUB moderados a severos con o sin disfunción eréctil.	Fuerte

#### 4.2.5 Fitoterapia

##### Mecanismo de acción potencial

Las preparaciones de medicamentos a base de plantas están hechas de raíces, semillas, polen, corteza o frutas. Hay preparaciones de plantas individuales (mono-preparaciones) y preparaciones que combinan dos o más plantas en una píldora (preparaciones de combinación) (120). Los posibles compuestos relevantes incluyen fitosteroles,  $\beta$ -sitosterol, ácidos grasos y lectinas (120).

In vitro, los extractos de plantas pueden tener efectos anti inflamatorios, anti androgénicos y estrogénicos; disminuir la globulina fijadora de hormonas sexuales; inhibir la aromataza, la lipoxigenasa, la proliferación de células prostáticas estimulada por el factor de crecimiento, los adrenoceptores  $\alpha$ , la 5 $\alpha$  reductasa, los colinoceptores muscarínicos, los receptores de dihidropiridina y los receptores vanilloides; y neutralizar los radicales libres (120-122). Los efectos in vivo de estos compuestos son inciertos, y los mecanismos precisos de los extractos de plantas siguen sin estar claros.

##### Eficacia

Los extractos de la misma planta producidos por diferentes compañías no necesariamente tienen los mismos efectos biológicos o clínicos; por lo tanto, los efectos de una marca no pueden extrapolarse a otros (123). Además, los diferentes lotes del mismo producto pueden contener diferentes concentraciones de ingredientes activos (124). Una revisión de las técnicas de extracción recientes y su impacto en la composición y actividad biológica de los productos basados en *Serenoa repens* disponibles mostró que los resultados de diferentes ensayos clínicos deben compararse estrictamente de acuerdo con la misma técnica de extracción validada y/o el contenido de los compuestos activos (125), ya que las propiedades farmacocinéticas de las diferentes preparaciones pueden variar significativamente. La heterogeneidad y un marco regulatorio limitado caracterizan el estado actual de los agentes fitoterapéuticos.

Sólo se ha recomendado *Serenoa repens* extraído con hexano (no con etanol) para un uso bien establecido.

#### 4.2.6 Agonistas B<sub>3</sub>

##### *Mecanismo de acción*

Los adrenoreceptores beta-3 son los receptores beta predominantes expresados en las células musculares lisas del detrusor y se cree que su estimulación induce la relajación del detrusor. El modo de acción de los agonistas beta-3 no está completamente aclarado (126).

##### *Eficacia*

Mirabegron 50 mg es el primer agonista beta-3 clínicamente disponible con aprobación para su uso en adultos con VHA. El Mirabegron se ha sometido a una evaluación exhaustiva en ECAs realizados en Europa, Australia, América del Norte y Japón (127-131). Mirabegron demostró una eficacia significativa en el tratamiento de los síntomas de la VHA, incluida la frecuencia urinaria, la urgencia y la incontinencia urinaria de urgencia. Estos estudios tenían una población de estudio predominantemente femenina. Un metaanálisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados que incluyó a 10,248 pacientes (27% hombres) encontró que el tratamiento con mirabegron resultó en una mejoría de la frecuencia urinaria, urgencia, tasas de incontinencia de urgencia, mejoría significativa de la nocturia en comparación con el placebo y la tolterodina (132).

Mirabegron ha sido evaluado en pacientes varones con VHA en el contexto de SOUB asociados con o sin obstrucción del tracto urinario inferior (133). Mirabegron 25 mg al día condujo a una mayor satisfacción y mejor calidad de vida, por IPSS y OAB-SS, en pacientes no obstruidos. Un estudio asiático con una mayor proporción de sujetos masculinos (aproximadamente un tercio)

mostró superioridad sobre el placebo en la reducción de la frecuencia urinaria (134).

En un estudio de más de 1,000 pacientes de los cuales aproximadamente el 30% eran hombres, la terapia combinada de mirabegron 25/50 mg y solifenacina 5/10 mg se asoció con mejoras estadísticamente significativas en los resultados de los pacientes y en la calidad de vida relacionada con la salud frente a la solifenacina 5 mg y el placebo, sin embargo, no separaron los efectos en hombres y mujeres (135).

En un ECA que evaluó la terapia complementaria con mirabegron para los síntomas de VHA remanentes después del tratamiento con tamsulosina 0.2 mg al día en hombres con obstrucción del tracto urinario inferior, la terapia combinada se asoció con mejoría en la puntuación de los síntomas de VHA, sobre todo en urgencia urinaria, frecuencia diurna y en el puntaje de almacenamiento de IPSS y en el índice de calidad de vida en comparación con la monoterapia con tamsulosina (136). Un análisis prospectivo de 50 hombres de edad avanzada mostró que la terapia complementaria de mirabegron fue efectiva para pacientes SOUB persistentes y de VHA no se controlaron con la monoterapia con bloqueador  $\alpha_1$ , sin causar efectos negativos en la función de vaciado (137).

Un ECA comparó la eficacia de la terapia complementaria de mirabegron 50 mg o fesoterodina, con silodosina en pacientes con SUOB con síntomas persistentes de VHA (138). A los tres meses, la terapia complementaria de fesoterodina mostró una mejora significativamente mayor que la terapia complementaria de mirabegron en la puntuación total de síntomas de VHA (-2.8 vs. 1.5,  $p = 0.004$ ) y el IPSS-QoL (-1.5 vs. -1.1,  $p = 0.04$ ).

##### *Tolerabilidad y seguridad*

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento en los grupos de mirabegron fueron hipertensión, infección urinaria, dolor de cabeza y nasofaringitis (139-141). Mirabegron está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada grave (presión arterial sistólica > 180 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg, o ambas). La presión arterial debe medirse antes de comenzar el tratamiento y controlarse regularmente durante el tratamiento. Una combinación de trece estudios clínicos que incluyeron 13,396 pacientes, 25% de los cuales eran hombres, mostró que los tratamientos con VHA (anticolinérgicos o mirabegron) no se asociaron con un mayor riesgo de hipertensión o eventos cardiovasculares en comparación con el placebo (142). La proporción de pacientes con sequedad de boca y estreñimiento en los grupos de mirabegron fue notablemente más baja que la

informada en ECAs de otros agentes para VHA o del control activo tolterodina (143).

Un pequeño estudio prospectivo (enfocado principalmente en hombres) ha demostrado que mirabegron 25 mg es seguro en pacientes de 80 años o más con múltiples comorbilidades (144). Un análisis agrupado de tres ensayos cada uno de doce semanas y un ensayo de un año de seguimiento en pacientes mayores de 65 años, mostró un perfil de tolerabilidad más favorable para mirabegron que para los antimuscarínicos (145). En un estudio de dieciocho semanas de 3.527 pacientes (23% hombres), la incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de combinación (solifenacina 5 mg más mirabegron 25 mg) (40%) que en el grupo de mirabegron 25 mg solo (32%). Los eventos registrados como RUA fueron bajos (<1%), pero se informaron con un poco más de frecuencia en el grupo combinado en comparación con los grupos de monoterapia y placebo. El volumen de RPM aumentó ligeramente en el grupo de combinación en comparación con 5 mg de solifenacina y los grupos de monoterapia con mirabegron y placebo. La terapia combinada con solifenacina 5 mg más mirabegron 25 mg y solifenacina 5 mg más mirabegron 50 mg proporcionó mejoras en la eficacia generalmente consistentes con un efecto aditivo (146).

En un análisis retrospectivo de persistencia y adherencia en 21,996 pacientes, de los cuales el 30% eran hombres, la mediana del tiempo hasta la interrupción fue significativamente mayor para mirabegron (169 días) en comparación con tolterodina (56 días) y otros antimuscarínicos (30-78 días) ( $p < 0,0001$ ). No hubo diferencia estadística entre hombres y mujeres (147). Se esperan datos sobre la seguridad de la terapia combinada a los doce meses del ensayo SYNERGY II.

#### Consideraciones prácticas

Los estudios a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad de mirabegron en hombres de cualquier edad con SUOB aún no están disponibles. Están pendientes los estudios sobre el uso de mirabegron en combinación con otros agentes farmacoterapéuticos para SUOB masculinos. Sin embargo, la interacción farmacocinética al agregar mirabegron o tamsulosina a la terapia existente con tamsulosina o mirabegron no causa cambios clínicamente relevantes en los perfiles de seguridad. Los estudios disponibles sobre mirabegron en combinación con antimuscarínicos en pacientes con VHA tenían una población de estudio predominantemente femenina, mientras que otros ensayos aún están pendientes.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
Mirabegron mejora los síntomas de la VHA, incluida la frecuencia miccional, la urgencia y la incontinencia urinaria de urgencia.	2
Los pacientes a los que se les formuló mirabegron permanecieron en tratamiento por más tiempo que los formulados con antimuscarínicos.	3

Recomendación	Grado de Recomendación
Use agonistas beta-3 en hombres con SUOB moderados a severos que tienen principalmente síntomas de almacenamiento.	Débil

#### 4.2.7 Combinación de Terapias

##### 4.2.7.1 Bloqueadores $\alpha_1$ + Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa

###### Mecanismo de acción

La terapia combinada consiste en un bloqueador  $\alpha_1$  junto con un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa. El bloqueador  $\alpha_1$  exhibe efectos clínicos en horas o días, mientras que el inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa necesita varios meses para desarrollar la eficacia clínica completa. El finasteride se ha probado en ensayos clínicos con alfuzosina, terazosina, doxazosina o terazosina, y dutasteride con tamsulosina.

###### Medicamentos disponibles en el país, y registro sanitario a la fecha.

En nuestro país existen licencias vigentes del INVIMA la combinación de dutasteride 0.5 mg/tamsulosina 0.4 mg, y está incluido en el plan de beneficios con el diagnóstico de Hiperplasia de la Próstata.

###### Eficacia

Varios estudios han investigado la eficacia de la terapia de combinación de un bloqueador  $\alpha_1$  con un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa y placebo o solo. Los estudios iniciales con períodos de seguimiento de seis a doce meses demostraron que el bloqueador  $\alpha_1$  fue superior al finasteride en la reducción de los síntomas, mientras que la terapia combinada de ambos agentes no fue superior a la monoterapia con bloqueador  $\alpha_1$  (148-150). En los estudios con un brazo de placebo, el bloqueador  $\alpha_1$  fue consistentemente más efectivo que el placebo, pero el finasteride no lo fue. Los datos a un año en el estudio MTOPS mostraron resultados similares (151). Los datos a largo plazo

(cuatro años) de los estudios MTOPS y CombAT mostraron que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia para los síntomas y el  $Q_{m\acute{a}x}$ , y superior al bloqueador  $\alpha_1$  solo para reducir el riesgo de RUA o la necesidad de cirugía (151, 152).

El estudio CombAT demostró que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia con respecto a los síntomas y la tasa de flujo a partir del mes nueve, y superior al bloqueador  $\alpha_1$  para riesgo de RUA y la necesidad de cirugía después de ocho meses (153). Por lo tanto, las diferencias en MTOPS pueden reflejar diferentes criterios de inclusión y exclusión y características basales de los pacientes.

La interrupción del bloqueador  $\alpha_1$  después de seis a nueve meses de terapia combinada fue investigada por un ECA y un ensayo multicéntrico abierto (154-155). El primer ensayo evaluó la combinación de tamsulosina con dutasteride y el impacto de la interrupción de tamsulosina después de seis meses (154), con casi tres cuartos de los pacientes que no informaron un empeoramiento de los síntomas. Sin embargo, los pacientes con síntomas graves (IPSS > 20) al inicio del estudio pueden beneficiarse de una terapia de combinación más prolongada. Un ensayo más reciente evaluó el resultado sintomático de la monoterapia con finasteride a los tres y nueve meses después de la interrupción de la terapia de combinación (155). La mejoría de los SUOB después de la terapia combinada se mantuvo a los tres meses (diferencia de IPSS 1.24) y nueve meses (diferencia de IPSS 0.4). Las limitaciones de los estudios incluyen la corta duración de los estudios y el corto período de seguimiento después de la interrupción.

Tanto en los estudios MTOPS como CombAT, la terapia combinada fue superior a la monoterapia para prevenir la progresión clínica según lo definido por un aumento de IPSS de al menos cuatro puntos, RUA, infección de vías urinarias, incontinencia o un aumento de la creatinina > 50%.

El estudio MTOPS encontró que el riesgo de progresión clínica a largo plazo (principalmente debido al aumento de IPSS) se redujo en un 66% con la terapia combinada versus placebo y en mayor medida que con la monoterapia con finasteride o doxazosina (34% y 39%, respectivamente) (150). Además, el finasteride (solo o en combinación), pero no la doxazosina sola, redujo significativamente los riesgos de RUA y la necesidad de cirugía durante el estudio de cuatro años.

En el estudio CombAT, la terapia combinada redujo los riesgos relativos de RUA en un 68%, la cirugía en un 71% y el deterioro de los síntomas en un 41% en comparación con la tamsulosina, después de cuatro años (156). Para prevenir un caso de RUA y/o tratamiento quirúrgico, trece pacientes deben ser tratados

durante cuatro años con terapia combinada de dutasterida y tamsulosina en comparación con la monoterapia con tamsulosina, mientras que la reducción del riesgo absoluto (diferencia de riesgo) fue del 7.7% (156).

El estudio CONDUCT comparó la eficacia y la seguridad de una combinación de dosis fija de dutasterida y tamsulosina con un enfoque de espera vigilante (EV), con el inicio potencial de tamsulosina (enfoque intensificado) en un ECA de dos años con un total de 742 pacientes. En ambos brazos se dieron consejos detallados sobre el estilo de vida. Esta combinación de dosis fija resultó en una mejora rápida y sostenida en hombres con SUOB moderados con riesgo de progresión de la enfermedad, la diferencia en IPSS a los 24 meses fue de 5.4 en el brazo activo y 3.6 en el brazo de placebo ( $p < 0.001$ ) (157). Además, la tamsulosina más el dutasteride redujeron significativamente el riesgo relativo de progresión clínica (principalmente caracterizado como un empeoramiento de los síntomas) en un 43,1% en comparación con EE, con una reducción del riesgo absoluto del 11,3% (número necesario para tratar [NNT] = 9).

La influencia de las variables de referencia en los cambios en IPSS después de la terapia de combinación con dutasteride más tamsulosina o monoterapia se probó en base a los resultados de cuatro años del estudio CombAT. La terapia combinada proporcionó una mejora constante de los SUOB sobre la tamsulosina en todas las variables basales analizadas a los 48 meses (158).

#### *Tolerabilidad y seguridad*

Se han informado eventos adversos para ambas clases de fármacos con el tratamiento combinado. Los eventos adversos observados durante el tratamiento combinado fueron típicos de los bloqueadores  $\alpha_1$  y los de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa. La frecuencia de eventos adversos fue significativamente mayor para la terapia de combinación. El estudio MTOPS demostró que la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento es mayor durante el primer año de tratamiento combinado entre doxazosina y finasteride (159). Un metaanálisis que midió el impacto de los tratamientos médicos para SUOB en la función eyaculatoria, informó que la terapia combinada con bloqueadores  $\alpha_1$  y un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa resultó en un riesgo tres veces mayor de disfunción eyaculatoria en comparación con cada una de las monoterapias (160).

#### *Consideraciones prácticas*

En comparación con los bloqueadores  $\alpha_1$  o la monoterapia con un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, la terapia combinada da como resultado una mejoría más marcada en los SUOB y en el  $Q_{m\acute{a}x}$  y es superior en la prevención de la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, la terapia combinada también se asocia con una mayor tasa de eventos adversos.

Por lo tanto, la terapia combinada debe prescribirse principalmente en hombres que tienen SUOB moderados a severos y están en riesgo de progresión de la enfermedad (mayor volumen de próstata, mayor valor de PSA, edad avanzada, mayor RPM, menor  $Q_{m\acute{a}x}$ , etc.).

La terapia combinada solo debe usarse cuando se pretende un tratamiento a largo plazo (más de doce meses) y los pacientes deben ser informados al respecto.

La interrupción del bloqueador  $\alpha_1$  después de seis meses podría considerarse en hombres con SUOB moderados.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
Los datos a largo plazo (cuatro años) de los estudios MTOPS y CombAT mostraron que el tratamiento combinado es superior a la monoterapia en la mejoría de los SUOB y el $Q_{m\acute{a}x}$ , y superior al bloqueador $\alpha_1$ solo para reducir el riesgo de RUA o la necesidad de cirugía.	1b
El estudio MTOPS encontró que el riesgo de progresión clínica a largo plazo (principalmente debido al aumento de IPSS) se redujo en un 66% con la terapia combinada versus placebo y en mayor medida que con la monoterapia con finasteride o doxazosina.	1b
El estudio CombAT encontró que la terapia combinada redujo el riesgo relativo de RUA en un 68%, la cirugía relacionada con la HPB en un 71% y el deterioro de los síntomas en un 41% en comparación con la tamsulosina, después de cuatro años.	1b
Los eventos adversos de ambas clases de medicamentos se ven con el tratamiento combinado usando bloqueadores $\alpha_1$ e inhibidores de 5 $\alpha$ reductasa.	1b

Recomendación	Grado de Recomendación
Ofrezca tratamiento combinado con un bloqueador $\alpha_1$ y un inhibidor de la 5 $\alpha$ -	Fuerte

reductasa a hombres con SUOB moderados a severos y un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (por ejemplo, volumen de próstata > 40 ml).	
---	--

#### 4.2.7.2 Bloqueadores $\alpha_1$ + antagonistas del receptor muscarínico

##### Mecanismo de acción

El tratamiento combinado consiste en un bloqueador  $\alpha_1$  junto con un anticolinérgico con el objetivo de antagonizar tanto los adrenoceptores  $\alpha_1$  como los receptores muscarínicos. Aún no se han probado todas las combinaciones posibles en ensayos clínicos.

##### Eficacia

Varios ECAs y estudios prospectivos investigaron la terapia combinada, con una duración de cuatro a doce semanas, ya sea como tratamiento inicial en hombres con VHA y presunta obstrucción del tracto de salida o como un tratamiento secuencial para los síntomas de almacenamiento que persisten posteriores al tratamiento con un bloqueador  $\alpha_1$  (161-164). En una alta proporción de los hombres con SUOB de vaciado y almacenamiento es necesario agregar anticolinérgicos después de la monoterapia con bloqueadores  $\alpha_1$ , particularmente en aquellos con una mayor duración de los síntomas desde la presentación y un volumen de próstata pequeño (165).

El tratamiento combinado es más eficaz para reducir la urgencia, la incontinencia urinaria de urgencia, la frecuencia, la nicturia o el IPSS en comparación con los bloqueadores  $\alpha_1$  o el placebo solo, y adicionalmente en la mejoría de la calidad de vida (161). La mejoría de los síntomas es mayor independientemente de la concentración de PSA con la terapia de combinación, mientras que la tolterodina sola mejoró los síntomas principalmente en hombres con un PSA menor de 1.3 ng/mL (166).

Los SUOB persistentes durante el tratamiento con bloqueadores  $\alpha_1$  pueden reducirse mediante el uso adicional de un anticolinérgico (162,163). Dos RS sobre la eficacia y la seguridad de los anticolinérgicos en hombres sugirieron que el tratamiento combinado proporciona un beneficio significativo (167-169).

En un metanálisis de dieciséis estudios con 3,548 pacientes con SUOB y VHA, el tratamiento de combinación inicial de un bloqueador  $\alpha_1$  con la medicación anticolinérgica demostró una mayor mejoría en la la calidad de vida en comparación con la monoterapia sin causar un deterioro significativo de la función

miccional (170). No hubo diferencias en el total del IPSS y en el  $Q_{m\acute{a}x}$  entre los dos grupos.

La efectividad de la terapia es evidente principalmente en aquellos hombres con SOUB de almacenamiento de moderado a severo (171). Se ha informado el uso a largo plazo de la terapia combinada en pacientes que reciben tratamiento hasta por un año, mostrando una respuesta sintomática mantenida, con una baja incidencia de RUA (172). En los hombres con síntomas de almacenamiento de moderados a severos, síntomas de vaciado y RPM <150 ml, la reducción de los síntomas mediante la terapia combinada se asocia con mejoras relevantes en la calidad de vida en comparación con el placebo y la monoterapia con bloqueadores  $\alpha_1$  (172).

*Tolerabilidad y seguridad*

Se observaron eventos adversos en ambas clases de medicamentos con el tratamiento combinado con bloqueadores  $\alpha_1$  y anticolinérgicos. El efecto secundario más común es la boca seca. Algunos efectos secundarios (ej., Boca seca o falla de la eyaculación) pueden mostrar una mayor incidencia que no puede explicarse simplemente sumando la incidencia con los medicamentos utilizados por separado. Se puede observar un aumento del RPM, pero generalmente no es clínicamente significativo, y el riesgo de RUA es bajo hasta en un año de tratamiento (167).

*Consideraciones prácticas*

Es probable que los efectos de clase subyacen a la eficacia y la calidad de vida utilizando un bloqueador  $\alpha_1$  y un anticolinérgico. Los estudios utilizaron principalmente puntos finales de síntomas de almacenamiento, fueron de corta duración e incluyeron solo hombres con bajos volúmenes de RPM al inicio del estudio. Por lo tanto, se recomienda medir el RPM durante el tratamiento combinado.

Resumen de la Evidencia	Nivel de Evidencia
El tratamiento combinado con bloqueadores $\alpha_1$ y anticolinérgicos es efectivo para mejorar el deterioro de la calidad de vida relacionado con SOUB	2
El tratamiento combinado con bloqueadores $\alpha_1$ y anticolinérgicos es más efectivo para reducir la urgencia, IUU, frecuencia miccional, nicturia o IPSS en comparación con los bloqueadores $\alpha_1$ o el placebo solo.	2
Se observan eventos adversos de ambas clases	1

de medicamentos con el tratamiento combinado con bloqueadores $\alpha_1$ y anticolinérgicos.	
Existe un bajo riesgo de RUA usando bloqueadores $\alpha_1$ y anticolinérgicos en hombres que tienen un volumen de RPM <150 ml.	2

Recomendación	Grado de Recomendación
Use el tratamiento combinado de un bloqueador $\alpha_1$ con un antagonista del receptor muscarínico en pacientes con SOUB moderados a severos si el alivio de los síntomas de almacenamiento ha sido insuficiente con la monoterapia con cualquiera de los fármacos.	Fuerte
No prescriba un tratamiento combinado en hombres con un RPM >150 ml.	Débil

**4.3. Manejo quirúrgico**

A pesar del advenimiento de las nuevas tecnologías, la resección transuretral de próstata (RTUP) monopolar ha sido la piedra angular del tratamiento quirúrgico para los SOUB por más de nueve décadas. Una amplia investigación clínica buscando una alternativa más efectiva y segura a menudo se ve obstaculizada por limitaciones metodológicas, incluyendo un seguimiento inadecuado. Basado en el consenso del Panel, los plazos que definen el seguimiento a corto, mediano y largo plazo de los pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos son 12, 36 y más de 36 meses, respectivamente. Los médicos deben informar a los pacientes que faltan estudios ECAs quirúrgicos a largo plazo.

**4.3.1 Resección transuretral monopolar de la próstata e incisión transuretral de la próstata.**

*Mecanismo de acción*

La resección transuretral monopolar de la próstata (RTUP-M) elimina el tejido de la zona de transición de la glándula. La incisión transuretral de la próstata implica una incisión en la salida de la vejiga sin eliminación de tejido. Esta técnica puede reemplazar la RTUP-M en casos seleccionados, especialmente en tamaños de próstata <30 ml sin presencia de lóbulo medio.

### *Eficacia*

En un metanálisis que incluía 20 ECAs, con un seguimiento máximo de cinco años, la RTUP-M resultó en una mejoría significativa del  $Q_{\text{máx}}$  (+162%), una reducción significativa en los SOUB (-70%), una mejoría en el puntaje de la calidad de vida (-69%) y del RPM (-77%) (168). La RTUP-M ofrece resultados duraderos como lo demuestran los estudios con un seguimiento de 8 a 22 años. No existen datos similares sobre la durabilidad de ningún otro tratamiento quirúrgico para HPB (169).

Un estudio con un seguimiento medio de trece años mostró una disminución significativa y sostenida en la mayoría de los síntomas, así como una mejoría en los parámetros urodinámicos. Las fallas fueron asociadas con hipoactividad del detrusor (DHA) más que con volver a desarrollar HPB (168). Un estudio austríaco de dos cohortes, con un total de 41.059 hombres sometidos a RTUP-M, mostró que las tasas generales de retratamiento (re-RTUP, uretrotomía e incisión en el cuello de la vejiga) se mantuvieron sin cambios durante la última década (0.9%, 3.7%, 9.5% y 12.7% a tres meses, un año, cinco años, y ocho años, respectivamente), y que la incidencia respectiva de re-RTUP fue 0.8%, 2.4%, 6.1% y 8.3% (170, 171).

Un metaanálisis de diez ECAs encontró una mejoría similar en los SOUB y una menor mejoría, pero significativa, en el  $Q_{\text{máx}}$  para la incisión transuretral de la próstata (ITUP) (172). En este metanálisis, el criterio de inclusión eran pacientes con próstatas de <30 ml en 8 estudios y de <60 ml en otros 3.

Una segunda operación prostática, generalmente re-RTUP, ha sido reportada con una tasa anual constante de aproximadamente 1-2%. Una revisión que analizó 29 ECAs encontró una tasa de retratamiento de 2.6% después de un seguimiento medio de dieciséis meses (173). Un metaanálisis de seis ensayos mostró que la reoperación era más común después de ITUP (18,4%) que después de RTUP-M (7,2%) (172).

### *Tolerabilidad y seguridad*

La mortalidad y la morbilidad perioperatoria han disminuido con el tiempo, pero esta última permanece considerable (0.1% y 11.1%, respectivamente) (174). Un estudio austríaco de dos cohortes, con un total de 41.059 hombres sometidos a RTUP-M, mostró una reducción del 20% en la tasa de mortalidad con el tiempo, a 0.1% a los 30 días y 0,5% a los 90 días (170, 171).

El riesgo de síndrome post RTUP disminuyó a <1.1% (173, 175). No se ha registrado ningún caso después de ITUP. Los datos de 10654 RTUP-M mostraron presencia de sangrado que requirió transfusión en un 2.9% (174). El riesgo después de ITUP es despreciable. Se informaron resultados similares para complicaciones por RTUP-M en un análisis de ECAs contemporáneos usando RTUP-M como comparador: sangrado

que requiere transfusión 2% (0-9%), síndrome post RTUP 0.8% (0-5%), RUA 4.5% (0-13.3%), retención por coágulos 4.9% (0-39%) e IVU 4.1% (0-22%) [278]. Las complicaciones a largo plazo comprenden incontinencia urinaria, RUA, infecciones urinarias, contractura del cuello vesical (BNC), estenosis uretral, eyaculación retrógrada y DE (173).

### *Consideraciones prácticas*

La RTUP-M y la ITUP son tratamientos efectivos para los SOUB moderados a severos secundarios a la obstrucción del tracto urinario inferior. La elección debe basarse principalmente en el volumen de la próstata (<30 ml y 30-80 ml adecuados para ITUP y RTUP-M, respectivamente). No existen estudios sobre el valor de corte óptimo, pero las tasas de complicaciones aumentan con el tamaño de la próstata (174). El límite superior para RTUP-M sugerido es de 80 ml (según la opinión del panel de expertos, bajo el supuesto de que este límite depende de la experiencia del cirujano, la elección del tamaño del resectoscopio y la velocidad de resección), a medida que aumenta la duración quirúrgica, hay un aumento significativo en la tasa de complicaciones y el procedimiento es más seguro cuando se realiza en menos de 90 minutos (176).

## **5.3.1.1 Modificaciones de RTUP-M: RTUP bipolar**

### *Mecanismo de acción*

La RTUP bipolar (RTUP-B) evita una limitación importante de la RTUP-M al permitir trabajar con solución salina normal. Al contrario de la RTUP-M, en los sistemas RTUP-B, la energía no viaja a través del cuerpo para alcanzar una placa en la piel. El circuito bipolar se completa localmente; la energía está confinada entre un activo (asa de resección) y un polo pasivo situado en la punta del resectoscopio (sistemas bipolares "verdaderos") o en la vaina (bipolar "cuasi" sistemas). La extirpación del tejido prostático es idéntica a la RTUP-M. Los diversos dispositivos bipolares disponibles difieren en la forma en el que se entrega el flujo de corriente (177, 178).

### *Eficacia*

La RTUP bipolar es la alternativa más ampliamente investigada a la RTUP-M. Los resultados de 56 ECAs han sido reportados (179), de los cuales alrededor de la mitad se han agrupado en un metanálisis (168, 180-184). Los primeros resultados agrupados concluyeron que no existen diferencias clínicamente relevantes en la eficacia a corto plazo (SOUB, calidad de vida y  $Q_{\text{máx}}$ ) (181).

Metanálisis posteriores respaldaron estas conclusiones, aunque la calidad de los ensayos fue generalmente pobre (168, 180, 182-184). Los datos de ECAs con seguimiento a medio y largo plazo (hasta 60 meses) no mostraron diferencias en los parámetros de eficacia (185-193).

Se realizó un metanálisis para evaluar la resección transuretral cuasibipolar en solución salina (TURis, Olympus Medical) versus la RTUP-M; se incluyeron sólo diez ECAs (1.870 pacientes) donde se concluyó que la resección transuretral en solución salina (TURis) tiene una eficacia equivalente a la RTUP-M (194).

#### *Tolerabilidad y seguridad*

Los primeros resultados agrupados concluyeron que no existen diferencias en las tasas de estrechez uretral a corto plazo, pero la RTUP-B es preferible debido a un perfil de seguridad perioperatorio más favorable (eliminación del síndrome post RTUP; menor retención por coágulos y transfusiones sanguíneas; tiempos de irrigación, tiempo de sonda, y hospitalización más cortos) (181). Los metanálisis posteriores respaldaron estas conclusiones (168, 180, 182-184). Sin embargo, la calidad de los ensayos fue relativamente deficiente y el seguimiento limitado podría causar un subreporte de complicaciones tardías, como estenosis uretral (181). Un metanálisis basado en ECAs ha demostrado que TURis reduce el riesgo de síndrome post RTUP y la necesidad de transfusión de sangre en comparación con la RTUP-M (184) y concluyó que TURis está asociado con una mejor seguridad perioperatoria, eliminando el riesgo de síndrome post RTUP (RR: 0,18; IC del 95%, 0,05-0,61;  $p = 0,006$ ), reduce el riesgo de transfusión de sangre y retención por coágulos (RR: 0,34; 95% CI, 0,18-0,61;  $p = 0,0003$  y 0,43; IC 95%, 0,22-0,86;  $p = 0,0161$ , respectivamente), y reduce la estancia hospitalaria (DM: 0,56 d; IC 95%, 0,77 - 0,35;  $p < 0,0001$ ). No se detectaron diferencias significativas en las tasas de estenosis uretral.

Los datos de la gran mayoría de ECAs individuales con seguimiento a mediano y largo plazo (hasta 60 meses), no mostraron diferencias en las tasas de estenosis uretral (185-193), de acuerdo con todos los metaanálisis publicados. Sin embargo, dos ECAs individuales han mostrado resultados opuestos (192, 195). Una tasa de estenosis significativamente mayor (estenosis uretral + contractura de cuello vesical) se detectó en el brazo RTUP-B realizado con un sistema "cuasi" bipolar (TURis, Olympus Medical) en pacientes con un volumen de próstata  $>70$  ml a los 36 meses de seguimiento (9/23 [39.1%] vs. 1/22 [4,6%];  $p = 0,01$ ) (192). Además, se detectó una tasa de contractura de cuello vesical significativamente mayor, pero no de estenosis uretral, en el brazo de RTUP-B realizado con un sistema bipolar "verdadero" (Gyrus PK SuperPulse, Olympus Medical) en 137 pacientes con un seguimiento de hasta doce meses (0.0% vs. 8.5%;  $p = 0,02$ ) (195).

Los ensayos controlados aleatorizados que utilizaron el dominio de función eréctil del IIEF (IIEF-ED) y el dominio de eyaculación del cuestionario de salud sexual masculina (Ej-MSHQ) mostraron que la RTUP-M y la RTUP-B tienen un efecto

similar en la función eréctil y eyaculatoria (196, 197). Las evaluaciones comparativas de los efectos en general de la función sexual, cuantificada con el cuestionario IIEF-15, no mostraron diferencias entre RTUP-M y RTUP-B a los doce meses de seguimiento (erección, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción sexual, satisfacción general) (197, 198).

#### *Consideraciones prácticas*

La RTUP bipolar en pacientes con SOUB moderados a severos secundarios a obstrucción del tracto inferior, tiene eficacia similar a la RTUP-M, pero con menor morbilidad perioperatoria. La duración de las mejoras con RTUP-B se documentó en varios ECAs con seguimiento a mediano plazo. Los resultados a largo plazo (hasta cinco años) para la RTUP-B han mostrado que la seguridad y la eficacia son comparables con la RTUP-M. La elección de RTUP-B debe basarse sobre la disponibilidad del equipo, la experiencia del cirujano y la preferencia del paciente.

### **5.3.1.1.1 Modificaciones de la RTUP-B: vaporización transuretral bipolar de la próstata**

#### *Mecanismo de acción*

La vaporización transuretral bipolar de la próstata (VTUP-B) se introdujo al final del año 1990 (VTUP-B "plasmaquinética"). La técnica se derivó de la RTUP-B plasmacínica y utilizó un electrodo bipolar y un generador de alta frecuencia para crear un efecto de plasma, capaz de vaporizar el tejido prostático (199). Con un mínimo contacto directo con el tejido (contacto cercano; técnica de desplazamiento) y producción de calor, el electrodo bipolar produce un campo de plasma constante (capa delgada de partículas altamente ionizadas; corona de plasma), lo que le permite deslizarse sobre el tejido y vaporizar una capa limitada de células de próstata sin afectar el tejido subyacente logrando al mismo tiempo la hemostasia, dejando atrás una cavidad tipo RTUP (200). Una clara diferencia entre VTUP-B y su ancestro (VTUP monopolar), es que la VTUP-B muestra zonas de coagulación más delgadas ( $<2$  mm) (201), en comparación con el alcance desproporcionado de los creados por el primero (hasta 10 mm) (202), que potencialmente conducen a efectos secundarios irritantes e incontinencia urinaria de esfuerzo (201, 203, 204).

#### *Eficacia*

La VTUP-B se ha evaluado como una alternativa a la RTUP para el tratamiento de los SOUB moderados a severos en trece ECAs hasta la fecha, que incluyen un total de 1.244 hombres con un tamaño de próstata de  $<80$  ml (188, 205-206). Los ECAs iniciales evaluaron el sistema plasmaquinético de VTUP-B (205-209); sin embargo, durante la última década, solo se ha evaluado el sistema "plasma" VTUP-B con el electrodo tipo "hongo o botón" (Olympus, Medical) (188, 210-216). Los resultados se han

agrupado en tres metanálisis basados en ECAs (168, 217, 218) y una síntesis narrativa se ha presentado en dos estudios [278, 329]. El seguimiento en la mayoría de los ECAs es de doce meses (205-208, 210-212, 214, 216). El seguimiento más largo es de 36 meses en un ECA pequeño (n = 40) y dieciocho meses en un ECA posterior (n = 340); evaluando la técnica plasmacínética (209) y plasma VTUP-B (188), respectivamente.

Los primeros resultados agrupados concluyeron que no existen diferencias significativas en la eficacia a corto plazo (IPSS, CdV puntuación,  $Q_{máx}$  y RPM) entre la técnica plasmacínética VTUP-B y RTUP (168). Sin embargo, la eficacia inicial del primero puede verse comprometida por resultados clínicos inferiores (IPSS,  $Q_{máx}$ , tasa de reintervención) a mediano plazo. Se necesitan ECAs más grandes con un seguimiento más prolongado para sacar conclusiones definitivas (168, 209). Un estudio de siete ECAs (219) que comparan la técnica plasmacínética [205, 207, 208] y plasma VTUP-B [298, 320-322] con la RTUP concluye que los resultados funcionales de VTUP-B y RTUP no difieren. La mala calidad de los ECAs incluidos y el hecho de que la mayoría de los datos se derivaron de una sola institución fueron resutados (219). Otro estudio similar que incluyó ocho ECAs (168) comparando ambas técnicas VTUP-B con RTUP (188, 205, 206, 208-212) concluyó que no existen datos adecuados para un metanálisis; que los resultados funcionales principales son contradictorios; y esa heterogeneidad de los ECAs, las técnicas no estandarizadas y las limitaciones metodológicas no permiten conclusiones firmes. Un metaanálisis [328] de seis ECAs (188, 210-212, 214, 215) que evaluaron específicamente VTUP-B plasma versus RTUP, concluyeron que ambas técnicas dan como resultado una mejora similar de los SOUB.

#### Tolerabilidad y seguridad

Un metaanálisis (218) de seis ECA (188, 210-212, 214, 215) que evalúa específicamente VTUP-B en plasma vs. RTUP, concluyó que no existen diferencias significativas entre las técnicas en complicaciones generales y tasas de transfusión. Sin embargo, se detectó una diferencia estadísticamente significativa en las complicaciones mayores (Clavien 3, 4; incluyendo estenosis uretral, sangrado severo que requiere reoperación e incontinencia urinaria) y en la duración del tiempo de sonda a favor de plasma VTUP-B.

#### Consideraciones prácticas

La VTUP-B y la RTUP tienen una eficacia similar a corto plazo. La VTUP-B plasmacínética tiene un perfil perioperatorio favorable, una seguridad similar a mediano plazo pero una eficacia inferior a mediano plazo en comparación con la RTUP. La VTUP-B plasma tiene una morbilidad menor a corto plazo en comparación con la RTUP. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados multicéntricos de mayor calidad y períodos de

seguimiento más largos para evaluar la VTUP-B en comparación con la RTUP.

Resumen de la evidencia	NE
La RTUP monopolar es el procedimiento quirúrgico estándar actual para hombres con tamaños de próstata de 30-80 ml y SOUB moderados a severos secundarios.	1
La incisión transuretral de la próstata (ITUP) muestra una eficacia y seguridad similares a la RTUP para el tratamiento de los SOUB moderados a severos secundarios a la obstrucción del tracto inferior en hombres con próstatas <30 ml.	1
No se ha registrado ningún caso de síndrome post RTU, el riesgo de hemorragia que requiere transfusión es insignificante y la tasa de eyaculación retrógrada es significativamente menor después de la ITUP, pero la tasa de reoperaciones es mayor, al compararla con la RTUP.	1
La RTUP bipolar logra resultados a corto, mediano y largo plazo comparables con la RTUP-M, pero la RTUP-B tiene un perfil de seguridad perioperatorio más favorable.	1b
La VTUP y la rTUP bipolares tienen una eficacia similar a corto plazo.	1
La VTUP plasmacínética tiene un perfil perioperatorio favorable, una seguridad a mediano plazo similar pero una eficacia a mediano plazo inferior a la RTUP.	1
La VTUP-B con plasma tiene una tasa de morbilidad mayor a corto plazo inferior a la de la RTUP.	1
La elección entre ITUP y RTUP debe basarse principalmente en el volumen de la próstata (<30 ml y 30-80 mL adecuados para ITUP y RTUP, respectivamente).	1

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrecer una incisión transuretral de la próstata para tratar quirúrgicamente los SOUB moderados a severos en hombres con tamaño de próstata <30 ml, sin lóbulo medio.	Fuerte
Ofrecer resección transuretral bipolar o monopolar de la próstata (RTUP) para tratar quirúrgicamente los SOUB moderados a severos en hombres con un tamaño de próstata de 30-80 ml.	Fuerte

Ofrecer la vaporización transuretral bipolar de la próstata como alternativa a la RTUP monopolar para tratar quirúrgicamente los SOUB moderados a severos en hombres con un tamaño de próstata de 30-80 ml.	Débil
---	-------

#### 4.3.2 Prostatectomía Abierta

##### Mecanismo de acción

La prostatectomía abierta (PA) es el tratamiento quirúrgico más antiguo para los SOUB moderados a severos secundarios a la obstrucción del tracto urinario inferior. Los adenomas obstructivos se enuclean usando el dedo índice, acercándose desde adentro de la vejiga (procedimiento de Freyer) o a través de la cápsula prostática anterior (procedimiento de Millin). Este procedimiento se utiliza para glándulas sustancialmente agrandadas (> 80-100 ml).

Dos metanálisis basados en ECAs evaluaron la eficacia general de la PA frente a la enucleación endoscópica de la próstata (EEP) para el tratamiento de pacientes con glándulas grandes (226, 227). El estudio más amplio incluyó ECAs que incluían 758 pacientes (277). Cinco ECAs compararon la PA con HoLEP (220, 221, 228) y cuatro ECAs compararon PA con EEP utilizando circuitos bipolares (225, 229-231). La prostatectomía abierta se realizó mediante un abordaje transvesical en todos los ECAs. A los 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el  $Q_{m\acute{a}x}$  entre la EEP y la PA. El RPM, el PSA, el IPSS y la calidad de vida tampoco mostraron diferencias significativas en 1, 3, 6 y 12 meses. Además, el IIEF tampoco mostró diferencias significativas a los 3, 6 y 12 meses. Se concluyó que la EEP parece ser una opción mínimamente invasiva efectiva para tratar próstatas grandes.

##### Tolerabilidad y seguridad

La mortalidad por prostatectomía abierta ha disminuido significativamente durante las últimas dos décadas (<0.25%) (224). Los datos de un estudio austríaco con dos cohortes que suman 1.286 hombres sometidos a PA mostraron tasas de mortalidad de 0.2% a los 30 días y 0.4% a los 90 días. Las tasas de reintervención endourológica después de la PA fueron 0.9%, 3%, 6% y 8.8%, a los tres meses, un año, cinco años y ocho años, respectivamente. La incidencia de reoperación luego de RTUP fue de 0,5%, 1,8%, 3,7% y 4,3%, respectivamente (171). La tasa de transfusión estimada fue de aproximadamente del 7 al 14% (220, 223, 224, 226). Las complicaciones a largo plazo incluyeron incontinencia urinaria transitoria (hasta 10%), contractura de cuello vesical y estenosis uretral (aproximadamente 6%) (220-222, 226, 232).

Dos metaanálisis recientes basados en ECAs evaluaron la seguridad general de PA versus la EEP para el tratamiento de pacientes con glándulas grandes (226-232). El tiempo de operación fue significativamente más largo para la EEP, debido al mayor tiempo de operación necesario para HoLEP (no se detectó diferencia entre la PA y la EEP utilizando circuitos bipolares). El tiempo de sonda y hospitalización fue significativamente más corto con EEP, mientras que el IIEF-5 mostró que no hay diferencia significativa entre la PA y la EEP a los doce meses. La enucleación endoscópica de la próstata también se asoció con menos transfusiones de sangre, pero no hubo diferencias significativas con respecto a otras complicaciones. Se concluyó que la EEP parece ser una opción mínimamente invasiva para el tratamiento de próstatas grandes.

##### Consideraciones prácticas

La prostatectomía abierta es el método quirúrgico más invasivo, pero es un procedimiento efectivo y duradero para el tratamiento de los SOUB. En ausencia de un arsenal endourológico que incluya el láser de holmium o un sistema bipolar, la PA es el tratamiento quirúrgico de elección para los hombres con próstata > 80 ml.

Resumen de la evidencia	NE
La prostatectomía abierta es un procedimiento efectivo y duradero para el tratamiento de los SOUB, pero es el método quirúrgico más invasivo.	1b
La enucleación endoscópica de la próstata (EEP) es una alternativa mínimamente invasiva efectiva para tratar los SOUB moderados a severos en pacientes con próstatas grandes.	1
La enucleación endoscópica de la próstata logra una eficacia similar a corto y mediano plazo a la PA.	1
La enucleación endoscópica de la próstata tiene un perfil de seguridad perioperatorio más favorable en comparación con la PA.	1
La prostatectomía abierta o la EEP, como el láser de holmium o la enucleación bipolar de la próstata, son los primeros tratamientos quirúrgicos de elección en hombres con próstatas sustancialmente agrandadas y SOUB moderados a severos.	1

Recomendaciones	Grado de Recomendación
La prostatectomía abierta o la EEP, como el láser de Holmium o la enucleación bipolar de la próstata, son los tratamientos quirúrgicos de elección en hombres con próstatas sustancialmente agrandadas y SOUB moderados a severos.	Fuerte

### 4.3.3 Tratamientos con láser

#### 4.3.3.1 Enucleación y resección prostática con laser de Holmium

##### *Mecanismo de acción*

El láser de holmio: itrio-aluminio-granate (Ho: YAG) (longitud de onda 2,140 nm) es un láser pulsado de estado sólido que es absorbido por el agua y los tejidos que contienen agua. La necrosis y la coagulación tisular se limitan a 3-4 mm, lo cual es suficiente para obtener una hemostasia adecuada (233).

##### *Eficacia*

Los metanálisis de ensayos clínicos de enucleación endoscópica de la próstata con Holmium (HoLEP) versus RTUP encontraron que la mejoría de los síntomas era comparable (234) e incluso superior con HoLEP (173, 234, 235). Un ECA que compara HoLEP con RTUP en un pequeño número de pacientes con un seguimiento de siete años encontró que los resultados funcionales a largo plazo de HoLEP eran comparables con los de la RTUP (236). Otro metaanálisis demostró la superioridad de HoLEP en comparación con la RTUP con respecto al  $Q_{máx}$  postoperatorio (173). Un estudio retrospectivo de HoLEP con un seguimiento más largo de hasta diez años (media 62 meses) mostró resultados funcionales duraderos con bajas tasas de reoperación (237).

Los ensayos controlados aleatorizados han mostrado que HoLEP es tan efectivo como la PA en la mejoría de la micción en próstatas grandes (226, 227), con una mejora similar con respecto a  $Q_{máx}$ , puntaje IPSS y tasas de reoperación después de cinco años (224, 226). Estos resultados están respaldados por dos meta-análisis (231, 232).

##### *Tolerabilidad y seguridad*

En comparación con la RTUP, el HoLEP tiene tiempos de sonda y de hospitalización más cortos (238,239). Tres meta-análisis encontraron que HoLEP tiene un menor tiempo de sonda y de hospitalización, menor pérdida sanguínea y requiere menos transfusiones, pero tiene un mayor tiempo quirúrgico en comparación con la RTUP (234, 235, 240). En un meta-análisis no

se observaron diferencias significativas entre HoLEP y RTUP en desenlaces como la estenosis uretral (2.6% vs.4,4%), la incontinencia urinaria de esfuerzo (1,5% frente a 1,5%) y el porcentaje de reintervención (4,3% frente a 8,8%) (241). La enucleación de la próstata con láser de Holmium es superior a la PA en sangrado, tiempo de sonda y tiempo de hospitalización (226, 227).

La enucleación con láser de Holmium de la próstata se ha realizado de forma segura en pacientes que usan anticoagulantes y/o medicamentos antiplaquetarios (242). Sin embargo, las limitaciones actuales incluyen: falta de ECAs; datos limitados sobre complicaciones a corto y mediano plazo y terapia puente; adicionalmente la presentación de los datos en los estudios no permite separar la interpretación de cualquiera de los dos temas sustancialmente diferentes de manejo con antiplaquetarios (AP) o con anticoagulantes (AC). No se encontraron diferencias significativas en las características preoperatorias entre 116 pacientes que recibieron y 1,558 pacientes que no recibieron terapia AC / AP (242). Las características intraoperatorias fueron más cortas como el tiempo de enucleación (51 minutos frente a 65 minutos) para pacientes bajo AC / AP versus no AC / AP, respectivamente. Los resultados posoperatorios fueron comparables, excepto por la duración de la estancia hospitalaria (27.8 horas frente a 24 horas) y el tiempo de irrigación vesical (15 h frente a 13.5 h), ambos a favor de no AC / AP. Con respecto al descenso de hemoglobina postoperatoria o la tasa de transfusión no hubo diferencia entre las cohortes de pacientes. Con respecto a la necesidad de revisión de cirugía fue necesaria en dos pacientes (1.9%) en la cohorte AC / AP versus diez pacientes (0.7%) en la cohorte no AC / AP los cuales requirieron evacuación de coágulos (242). Otro estudio de 160 pacientes en terapia antiplaquetaria simple o doble, que formaron parte de un estudio más amplio de más de 1000 pacientes, mostró que HoLEP fue igual de efectivo en pacientes en terapia antiplaquetaria sin diferencia significativa en las tasas de complicaciones (243).

El impacto sobre la función eréctil y la eyaculación retrógrada es comparable entre HoLEP y RTUP / OP (227, 244, 245). La función eréctil no disminuyó desde el inicio en ninguno de los grupos; tres cuartos de los pacientes sexualmente activos tuvieron eyaculación retrógrada después de HoLEP. Los datos han demostrado que la eyaculación y la percepción del orgasmo son los dos dominios más afectados después de HoLEP (246). Los intentos de mantener la función eyaculatoria con HoLEP han mostrado que tener éxito en el 46,2% de los pacientes (247).

*Consideraciones prácticas*

La técnica de HoLEP requiere experiencia y habilidades endoscópicas relevantes. La experiencia de la el cirujano fue el factor más importante que afectó la aparición general de complicaciones (248, 249). Se recomienda una tutoría y asistencia a programas de enseñanza que mejoren el rendimiento de la curva de aprendizaje quirúrgica. (250, 251). Con la llegada de HoLEP y el hecho de que no hay publicaciones relevantes sobre resección de próstata con láser de Holmium (HoLRP) publicadas desde 2004, la HoLRP de la próstata no juega un papel en el tratamiento contemporáneo de laHPB.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La enucleación con láser de la próstata usando el láser Ho: YAG (HoLEP) demuestra una hemostasia y seguridad intraoperatoria más alta en comparación con la RTUP y la PA. Los parámetros perioperatorios como el tiempo de sonda y la estancia hospitalaria favorecen al HoLEP.	1a
La enucleación con láser de la próstata usando el láser Ho: YAG (HoLEP) no afecta negativamente la función eréctil.	1a
Los resultados funcionales a largo plazo de HoLEP son comparables a la PA.	1a

Recomendación	Grado de Recomendación
Ofrezca enucleación láser de la próstata usando láser Ho: YAG (HoLEP) a hombres con SOUB moderados a graves como alternativa a la RTUP o a la prostatectomía abierta.	Fuerte

**4.3.3.2 Vaporización de la próstata con láser de luz verde (Greenlight) de 532 nm**

*Mecanismo de acción*

El láser de potasio-titanil-fosfato (KTP) y el triborato de litio (LBO) funcionan en una longitud de onda de 532 nm. La energía del láser es absorbida por la hemoglobina, pero no por el agua. La vaporización conduce a la eliminación inmediata de tejido prostático. Existen tres láseres "Greenlight", que difieren no solo en la potencia máxima de salida, sino también y de forma más significativa en el diseño de fibra y la interacción de la energía con el tejido. El dispositivo Greenlight estandar es el láser XPS de 180 W, pero la mayoría de la evidencia se publicó con el antiguo KTP de 80 W o los sistemas láser de 120 W HPS (LBO).

*Eficacia y seguridad*

Un metaanálisis de los nueve ECA disponibles que compara la vaporización fotoselectiva del próstata (PVP) utilizando los láseres de 80 W y 120 W con la RTUP se realizó en 2012 (252). No hubo diferencias encontradas en  $Q_{m\acute{a}x}$  e IPSS entre el láser de 80-W PVP y la RTUP, pero solo tres ECAs tuvieron tiempo de seguimiento mínimo de 12 meses que fueron incluidos en el metanálisis (253-255). Otro metaanálisis de 2016, de cuatro ECA que incluyen 559 pacientes, en el láser de 120 W, no mostró diferencias significativas en los parámetros funcionales y sintomáticos a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento en comparación con la RTUP (256).

El láser XPS de 180 W no es inferior a la RTUP en términos de IPSS,  $Q_{m\acute{a}x}$ , volumen de RPM, reducción en el volumen prostático, disminución del PSA y en los cuestionarios de calidad de vida. La prostatectomía con láser XPS de 180 W es superior a la RTUP en términos del tiempo de sonda, estancia hospitalaria y el tiempo hasta el estado de salud estable (257). El ECA más largo que comparó el láser HPS de 120 W con RTUP tuvo un seguimiento de 36 meses y mostró una mejora comparable en IPSS,  $Q_{max}$  y PPM (258). La tasa de reoperación fue significativamente mayor después de PVP (11% vs. 1.8%;  $p = 0.04$ ) (258). En general hubo una mejoría similar en los descensos de IPSS, calidad de vida, el  $Q_{m\acute{a}x}$  o parámetros urodinámicos en dos ECAs con un seguimiento máximo de 24 meses (254, 259).

El único ECA disponible para el láser de 180 W mostró resultados de eficacia y seguridad similares a la RTUP con resultados estables a los 24 meses de seguimiento; sin embargo, hubo una tasa de retratamiento más alta después de 24 meses en el brazo de PVP (257). Un ECA que comparó HoLEP con PVP, en pacientes con próstatas mayores de 60 ml, mostró resultados comparables en mejora de los síntomas, pero tasas de flujo significativamente más altas y menor volumen de RPM con HoLEP en el seguimiento a corto plazo. Además, la PVP mostró una tasa de conversión del 22% a TURP (260).

*Tolerabilidad y seguridad*

Un meta-análisis de los ECAs que comparaban los láseres de 80 W y 120 W con la RTUP mostró un tiempo quirúrgico significativamente más largo, pero un tiempo de sonda más corto y menor tiempo de la estancia hospitalaria después de la PVP(173). Las transfusiones de sangre y la retención por coágulos fueron menores con PVP. No se observaron diferencias en los descensos de retención urinaria, infección, estenosis meatal, estenosis uretral o estenosis del cuello vesical posoperatorios (173). En un meta-análisis que incluyó estudios con el láser de 120 W, los pacientes en el grupo de PVP mostraron un porcentaje de transfusión significativamente

menor, así como menor tiempo de sonda y menor duración de la estancia hospitalaria en comparación con la RTUP. Las tasas de reoperación y el tiempo quirúrgico estuvieron a favor de la RTUP. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de estenosis uretral, contractura del cuello vesical, incidencia de incontinencia e infección (256).

De acuerdo al estudio Goliat, la prostatectomía con láser Greenlight de 180 W no es inferior a la RTUP en términos de complicaciones perioperatorias. La supervivencia libre de reoperación durante 24 meses de seguimiento fue comparable entre el brazo de TURP y el brazo láser XPS 180 W (257).

Basado principalmente en series de casos, el láser Greenlight de 80, 120 y 180 W parece ser seguro en pacientes de alto riesgo sometidos a tratamiento anticoagulante (261-264); sin embargo, pacientes bajo terapia anticoagulante fueron excluidos o representaron una muestra muy pequeña en los ECAs disponibles actualmente. En un estudio, los pacientes anticoagulados tuvieron tasas significativamente más altas de irrigación de la vejiga (17.2%) en comparación con aquellos que no tomaban anticoagulantes (5.4%) (264). Por el contrario, otro estudio retrospectivo centrado en el láser LBO 180-W no encontró diferencias significativas entre los pacientes que recibieron o no anticoagulantes (265). Un estudio retrospectivo de una cohorte mixta de pacientes, tratados con 80-W KTP PVP y 120-W LBO HPS, mostró que la hematuria macroscópica tardía era común en los pacientes (33.8%) durante un seguimiento promedio de 33 meses (266). De estos, el 8,5% se consultó al servicio de urgencias, el 4,8% necesitó hospitalización y se requirió revisión quirúrgica en 4.5%. El análisis multivariado reveló que las probabilidades de sangrado aumentaron con el tamaño de la próstata, el mayor tiempo de seguimiento y el uso de anticoagulantes y disminuyó con el aumento de la edad y el uso de un 5-ARI (266).

Los datos disponibles están limitados por la falta de detalles sobre el manejo de la anticoagulación en la información perioperatoria (es decir, interrupción, puente o continuación). Una revisión retrospectiva de una base de datos de los pacientes sometidos a PVP de 180 W, sin interrupción de la terapia anticoagulante, tuvo una tasa de 30,5% eventos adversos perioperatorios con una ocurrencia significativa de eventos de alto grado de la clasificación Clavien Dindo (267). Teniendo significativamente más comorbilidades, este grupo de pacientes también tuvo estadías en el hospital más largas y mayor tiempo de sonda.

La seguridad en los pacientes con retención urinaria, contractilidad deteriorada del detrusor, en pacientes de edad avanzada o próstatas mayores a 80 ml se documentó en varios

estudios prospectivos no aleatorizados a corto plazo. Ningún ECA que incluya próstatas mayores a 100 ml ha sido reportado; por lo tanto, la comparación de las tasas de retratamiento entre volúmenes de próstata de diferentes tamaños no es posible (268-270). Un ECA con doce meses de seguimiento informó una tasa de eyaculación retrógrada de 49.9% después de PVP con el láser de 80 W versus 56.7% para RTUP, y así mismo, no hubo impacto en la función eréctil en ninguno de los brazos del estudio (271). Los estudios adicionales tampoco han informado diferencias entre PA / RTUP y Greenlight PVP en el descenso de función eréctil (272, 273). Sin embargo, las puntuaciones del cuestionario IIEF-5 disminuyeron significativamente a los 6, 12 y 24 meses en los pacientes con un resultado del cuestionario preoperatorio IIEF-5 mayor que 19 (274).

Consideraciones prácticas: el láser XPS de 180 W representa el estándar actual de los generadores para PVP; sin embargo, el número y la calidad de las publicaciones de soporte son bajos, especialmente para las próstatas grandes (> 100 ml), sin un adecuado seguimiento a largo plazo.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La vaporización con láser de la próstata usando el láser de 80-W KTP y el de 120-W LBO ha demostrado una mayor seguridad intraoperatoria con respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la RTUP. Los parámetros perioperatorios, como el tiempo de sonda y la estancia hospitalaria están a favor de la PVP, mientras que el tiempo quirúrgico y el riesgo de reintervención están a favor de la RTUP. Los resultados a corto plazo para el láser KTP de 80 W y los resultados a mediano plazo para el láser LBO de 120 W fueron comparables a la RTUP.	1a
La vaporización con láser de la próstata usando el láser LBO de 180 W (PVP) demostró una mayor seguridad intraoperatoria con respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la RTUP. Los parámetros perioperatorios tales como el tiempo de sonda y la estancia hospitalaria favorecieron a la PVP, mientras que el tiempo quirúrgico estaba a favor de la TURP. Los resultados a corto y mediano plazo son comparables a la RTUP.	1b
La vaporización con láser de la próstata utilizando los láseres KTP de 80 W y 120 W LBO puede ser segura en el tratamiento de	2

pacientes que reciben terapia antiplaquetaria o anticoagulante.	
La vaporización con láser de la próstata con el láser 180 W LBO puede ser segura en el tratamiento de los pacientes que reciben terapia antiplaquetaria o anticoagulante; sin embargo, el nivel de evidencia disponible es bajo.	3

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrezca la vaporización de la próstata con láser de potasio-titanil-fosfato (KTP) de 80 W a 532 nm a hombres con SOUB moderados a severos con un volumen prostático de 30-80 ml como alternativa a la resección transuretral de la próstata (RTUP).	Fuerte
Ofrezca la vaporización de próstata con láser de 120 W, 532 nm y triborato de litio (LBO) a hombres con SOUB moderados a severos con un volumen de próstata de 30-80 ml como alternativa a la RTUP.	Fuerte
Ofrezca la vaporización de la próstata con láser LBO de 180 W y 532 nm a hombres con SOUB moderados a severos con un volumen prostático de 30-80 ml como alternativa a la RTUP.	Fuerte
Ofrezca la vaporización con láser de la próstata utilizando láser KTP de 80 W, 120 o 180 W LBO para el tratamiento de pacientes que reciben terapia antiplaquetaria o anticoagulante con un volumen prostático menor a 80 ml.	Débil

#### 4.3.3.3 Tratamiento de la próstata con láser diodo

##### Mecanismo de acción

El láser de diodo tiene una longitud de onda de 940, 980, 1,318 y 1,470 nm (dependiendo del semiconductor utilizado) y se comercializa para vaporización y enucleación. Solo algunos de ellos han sido evaluados en estudios clínicos (275).

##### Eficacia

Dos ECAs que evalúan la vaporización de la próstata con láser de diodo de 120 W y 980 nm frente a la RTUP-M están disponibles (276, 277). El primer ECA con un seguimiento de 24 meses mostró parámetros sintomáticos y clínicos iguales a uno y seis meses. Sin embargo, a los 12 y 24 meses los resultados fueron

significativamente mejores a favor de la RTUP, siendo más frecuente la necesidad de repetir la RTUP en el grupo de láser diodo (276). El segundo ECA informó resultados equívocos para ambas intervenciones a los 3 meses de seguimiento (277).

Tres ECAs con un seguimiento de doce meses compararon la enucleación con láser de diodo de 980 nm con la enucleación bipolar y no encontraron diferencias significativas con respecto a los resultados clínicos (278-280). Un pequeño ECA con un seguimiento de seis meses que comparó la enucleación con láser utilizando un láser de diodo de 1.318 nm con la RTUP-B reportó resultados similares en eficacia (281). Un ECA de 154 pacientes sometidos a enucleación con láser de diodo de 1,470 nm de la próstata (DiLEP) vs la resección plasmacínica de la próstata (PKRP) no mostró diferencias en el IPSS postoperatorio, la calidad de vida, la Q<sub>max</sub> y RPM, sin embargo, el DiLEP disminuyó el riesgo de hemorragia, tiempo quirúrgico, tiempo de irrigación vesical, tiempo de sonda y estancia hospitalaria (282).

Un ECA de un año de seguimiento que comparó la enucleación endoscópica transuretral de la próstata utilizando un láser de diodo de 980 nm versus la enucleación plasmocinética bipolar (BEEP) para el tratamiento de los SOUB en 111 pacientes mostró equivalencia para ambos procedimientos. Los resultados postoperatorios para DiLEP fueron comparables a BEEP con respecto al Q<sub>máx</sub> (28.0 ± 7.0 vs. 28.1 ± 7.2 mL / s) e IPSS (3.0 ± 2.2 vs. 2.9 ± 2.6) a los doce meses. Tampoco hubo diferencias significativas en la extracción de tejido (71.8% vs. 73.8%) ni de complicaciones a los doce meses (280).

##### Tolerabilidad y seguridad

Los estudios publicados sobre vaporización con láser de 980 nm indican un alto potencial hemostático, aunque el 24% y 52% de los pacientes tomaron anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria, respectivamente (283, 284). En varios estudios, se evidenció una alta tasa de disuria postoperatoria (276, 283-285). En un ECA al revisar las complicaciones perioperatorias y postoperatorias, no se demostraron diferencias significativas para desenlaces como retención urinaria por coágulos, re-cateterización, incontinencia urinaria de urgencia o infección urinaria (276). Además, para las complicaciones tardías tales como la tasa de reintervención, estenosis uretral, contractura del cuello vesical, disfunción sexual de novo o disuria posoperatoria no hubo diferencias significativas (276).

Las modificaciones de la fibra pueden reducir potencialmente el tiempo quirúrgico (276). Las publicaciones iniciales sobre vaporización con diodo reportaron altas tasas de reintervención (8-33%) e incontinencia urinaria de esfuerzo persistente (9.1%)

(276, 283-285). En contraste, los cuatro ECAs sobre enucleación con láser de diodo mostraron que la pérdida de sangre, la hospitalización y el tiempo de sonda estuvo a favor de la enucleación con láser de diodo, con un resultado clínico equivalente con la enucleación bipolar (278-280) o la TURP (281) durante el seguimiento a corto plazo.

*Consideraciones prácticas*

La vaporización con láser de diodo conlleva mejorías similares en los parámetros clínicos y sintomáticos durante el seguimiento a corto plazo y proporciona buenas propiedades hemostáticas. La enucleación con láser de diodo (DiLEP) parece ofrecer una eficacia y seguridad similares en comparación con la RTUP o la enucleación bipolar. Basado en el número limitado, principalmente de ECA de baja calidad y los datos controversiales sobre la tasa de retratamiento, los resultados para la vaporización y la enucleación prostática con láser de diodo deben evaluarse en ECAs adicionales de mayor calidad.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La vaporización prostática con el láser de 120 W y 980 nm demostró un alto nivel de seguridad intraoperatoria con respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la RTUP. Los parámetros perioperatorios como el tiempo de sonda y la estancia hospitalaria están a favor de los láseres de diodo. Los resultados a corto plazo son comparables a la RTUP.	1b
En varios estudios, las complicaciones postoperatorias graves, como la incontinencia persistente y los síntomas de almacenamiento severos, ocurrieron con la vaporización prostática con láser usando el diodo de 120 W y 980 nm.	3
La enucleación de la próstata con láser de diodo de 980 nm mostró una eficacia comparable a la enucleación endoscópica bipolar a corto plazo. Los parámetros perioperatorios como pérdida de sangre, tiempo de sonda y estancia hospitalaria estuvieron a favor de la enucleación con diodo.	1b
La vaporización con láser de diodo de 120 W y 980 nm parece ser segura con respecto a la hemostasia en pacientes que reciben terapia anticoagulante.	3

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrezca vaporización de próstata con láser de diodo de 120 W a 980 nm a hombres con SOUB moderados como una alternativa comparable a la resección transuretral de la próstata (RTUP).	Débil
Ofrezca enucleación endoscópica con láser de diodo de 980 nm de 120 W o de 1.318 nm a pacientes con SOUB moderados a severos como una alternativa comparable a la RTUP o la enucleación bipolar.	Débil

**4.3.3.4 Manejo con láser de Thulium:yttrio-aluminio-granate (Tm: YAG)**

*Mecanismo de acción*

El láser Tm: YAG emite una longitud de onda entre 1.940 y 2.013 nm en modo de continuo. Se utiliza principalmente en aplicaciones de disparo de fuego frontal (275, 287). Han sido publicadas diferentes aplicaciones, que van desde vaporización (ThuVAP), vaporesección (ThuVARP) y enucleación (vapoenucleación de ThuVEP) [288-290].

*Eficacia*

Dos meta-análisis compararon ThuVARP con RTUP. El primero analizó información de tres ECAs, un estudio cuasialeatorio y dos estudios de casos y controles. Se incluyeron estudios con RTUP mono o bipolar. Ambos tratamientos fueron eficaces con una diferencia en la mejora del IPSS a favor de ThuVARP a los doce meses (291). El segundo metanálisis incluyó datos de seis ECAs y tres estudios retrospectivos con diferentes seguimientos y con solo RTUP-B como comparador. No hubo diferencias significativas en términos de IPSS, Q<sub>máx</sub> y PVR entre los dos tratamientos (292). Un ECA con un seguimiento de cuatro años que comparó ThuVARP con RTUP-M, mostró una eficacia comparable y tasas de reoperación favorables para el grupo ThuVaRP (293). Yang y colaboradores no encontraron diferencias significativas con respecto a los síntomas y los parámetros miccionales en uno, tres y cinco años de seguimiento (294). Un estudio prospectivo multicéntrico sobre ThuVARP, que incluyó 2.216 pacientes, mostró una mejoría posoperatoria duradera en los descensos de IPSS, QoL, Q<sub>máx</sub> y RPM durante los ocho años de seguimiento (295).

En las publicaciones sobre ThuVEP hay principalmente estudios de casos prospectivos que muestran una mejora significativa en el IPSS, Q<sub>máx</sub> y RPM después del tratamiento (296-299). Un ECA

con dieciocho meses de seguimiento mostró resultados comparables en ambos brazos para ThuLEP y HoLEP (300). Además, el ThuLEP y la enucleación bipolar fueron comparados en un ECA con doce meses de seguimiento; el resultado no mostró diferencias con respecto a la eficacia, mientras que la disminución en el nivel de hemoglobina y el tiempo de sonda fueron significativamente menores para ThuLEP (301). Un ECA con cinco años de seguimiento comparó ThuLEP con RTUP bipolar. No se encontraron diferencia entre los dos procedimientos en términos de  $Q_{máx}$ , IPSS, RPM y calidad de vida, sin embargo, la tasa de deserción fue del 50% a los cinco años (294).

#### Tolerabilidad y seguridad

Tanto ThuVARP, como ThuLEP y ThuVEP han mostrado una alta seguridad intraoperatoria en ECAs (293, 302-304), así como en series de casos en pacientes con próstatas grandes [406] y pacientes anticoagulados o con trastornos hemorrágicos (297, 305, 306). El tiempo de sonda, la estancia hospitalaria y la pérdida de sangre fueron más cortos en comparación con la RTUP (302, 304, 307, 308). Estos resultados se confirmaron en los dos metanálisis que comparaban ThuVARP con TURP (291, 292). La tasa de estenosis uretrales postoperatorias después de ThuVARP fue de 1.9%, la tasa de contractura de cuello vesical fue de 1.8% y la tasa de reintervención fue de 0-7.1% durante el seguimiento (302, 307, 309). La estenosis uretral después de ThuVEP ocurrió en el 1,6%, y la tasa de retratamiento general fue del 3,4% (seguimiento medio de 16,5 meses) (289). No se documentaron estrecheces de la uretra ni del cuello vesical después de ThuLEP durante los dieciocho meses de seguimiento (303). Recientemente, un estudio se enfocó en las complicaciones postoperatorias después de ThuVEP e informó eventos adversos en el 31% de los casos, con 6.6% complicaciones mayores Clavien grado 2 (310). Un estudio de casos y controles sobre ThuVEP con seguimiento de 48 meses reportó durabilidad a largo plazo de las mejorías en la micción y tasas de reintervención general del 2,4% (305). Dos estudios (un de casos y controles, y un ECA versus RTUP) abordaron el impacto de ThuVEP en la función sexual, demostrando que no hay efecto sobre la función eréctil pero si una mayor prevalencia de eyaculación retrógrada después de la operación (311,312). Otro estudio de casos y controles evaluó el impacto de la prostatectomía con láser de Thulium (resección y vapoenucleación) sobre la función eréctil, los puntajes del IIEF-5 disminuyeron significativamente durante los primeros tres meses posoperatorio y luego aumentaron de forma gradual volviendo a los niveles preoperatorios a los doce meses de seguimiento (313).

La estrechez uretral y la contractura del cuello vesical ocurrieron en el 2.6% y el 1.6%, respectivamente, en un estudio prospectivo

multicéntrico de ThuVARP. La incontinencia de esfuerzo persistente se encontró en 0.1% mientras que, la reoperación debido a la recurrencia de HPB fue necesaria en el 1,2% de los pacientes (315). En dos ECAs sobre ThuLEP versus RTUP (314), un ECA sobre ThuLEP versus enucleación bipolar (311) y un ECA sobre ThuLEP vs. HoLEP (310), ThuLEP fue superior con respecto a la hemostasia intraoperatoria. Lo mismo se demostró para ThuVEP vs. RTUP en un ECA (314); sin embargo, en otros dos ECA de ThuLEP vs. HoLEP no se pudo demostrar una diferencia significativa a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento (313, 315).

#### Consideraciones prácticas

Como un número limitado de ECAs y solo pocos estudios con seguimiento a largo plazo apoyan la eficacia de la prostatectomía con láser de tulio, es necesario mantener la investigación continua de la técnica.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La enucleación con láser de la próstata mediante vapoenucleación (ThuVEP) o con la técnica (ThuLEP) demostró una alta seguridad intraoperatoria con respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la RTUP. Los resultados a corto plazo son comparables a la RTUP.	1b
La vapoenucleación láser de la próstata usando un láser Tm: YAG (ThuVEP) es segura en pacientes con tratamiento anticoagulante o antiplaquetario.	2b
La vaporesección de la próstata con láser usando el láser Tm: YAG (ThuVARP) demuestra un alto nivel intraoperatorio de seguridad hemostática en comparación con la RTUP. Los parámetros perioperatorios como el tiempo de sonda y la estancia hospitalaria están a favor de los láseres de tulio. Los resultados de efectividad a largo plazo son similares a la RTUP.	1a

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrezca enucleación con láser de la próstata usando la vapoenucleación Tm: YAG (ThuVEP) y Tm: enucleación anatómica asistida por láser YAG (ThuLEP) a hombres con SOUB moderados a severos como alternativas a la RTUP y a la enucleación con láser de Holmium (HoLEP).	Débil

Ofrezca ThuVEP a pacientes que reciben terapia anticoagulante o antiplaquetaria.	Débil
Ofrezca resección de la próstata usando el láser Tm: YAG (ThuVAP) como alternativa a la RTUP.	Fuerte
Ofrezca ThuVAP a pacientes que reciben terapia anticoagulante o antiplaquetaria.	Débil

### 5.3.4 Elevación de la uretra prostática

#### Mecanismo de acción

La elevación de la uretra prostática (EUP) representa una novedosa técnica minimamente invasiva que se realiza bajo anestesia local o general. Los lobulillos laterales que generan una compresión de la luz uretral, son separados por un implante permanente de suturas que se coloca guiado por cistoscopia (Urolift®) dando como resultado una uretra prostática abierta que forma un canal permanente y continuo que se extiende desde el cuello de la vejiga hasta el veru montanum.

#### Eficacia

En general la EUP logra una importante mejoría en la evaluación del IPSS (-39% a -52%),  $Q_{m\acute{a}x}$  (+32% a +59%) y una mejoría significativa en la calidad de vida (-48% a 53%) (321-326). La elevación de la uretra prostática fue inicialmente evaluada con una simulación de un estudio multicéntrico con uno (323) tres (327) y cinco (328) años de seguimiento. El objetivo primario se obtuvo a los tres meses con una reducción del 50% en el IPSS. Adicionalmente el  $Q_{m\acute{a}x}$  se incrementó de 8.1 a 12.4 mL/s comparado con la línea de base a los tres meses, y este resultado se confirmó a los doce meses. La diferencia en la respuesta clínica en el  $Q_{m\acute{a}x}$  entre los dos grupos era estadísticamente significativa. En relación con el RPM no se demostró un beneficio relevante comparado con la línea de base en la simulación. A los tres años se encontraron mejorías significativas comparadas con las mediciones basales del total IPSS, QoL,  $Q_{m\acute{a}x}$  y medición de IPSS individuales. No se presentaron disfunciones eyaculatorias ni disfunción eréctil de novo, y todas las mediciones de la función sexual mostraron estabilidad de la mismas y en algunos casos mejoría. La mejoría en IPSS, QoL, y el  $Q_{m\acute{a}x}$  se mantuvieron durante los cinco años, con tasas de mejoría del 36%, 50%, 52%, y 44% respectivamente. La tasa de re-tratamiento durante los cinco años fue de 13,6%. Los eventos adversos fueron catalogados como leves a moderados y transitorios. La función sexual fue estable en los cinco años sin episodios de novo, o disfunción eréctil o eyaculatoria.

Un estudio clínico aleatorizado realizado en Europa, comparando la EUP con la RTUP. A los doce meses, la mejoría del IPSS era de -11.4 para EUP y de -15.4 para RTUP. No se presentó eyaculación retrógrada en pacientes con EUP, mientras que el 40% de los pacientes sometidos a RTUP perdieron la capacidad de eyacular. La recuperación posterior se midió con un instrumento validado, y se confirmó que la recuperación de la EUP es más rápida en los primeros tres a seis meses (329). Sin embargo, la RTUP resultó tener una mayor mejoría del  $Q_{m\acute{a}x}$  a los doce meses comparada con la EUP. A los 24 meses, una mejoría significativa en el IPSS, IPSS QoL, y  $Q_{m\acute{a}x}$  se encontró en ambos brazos del estudio. Los cambios en el IPSS y en el  $Q_{m\acute{a}x}$  en el brazo de RTUP fueron superiores que en el brazo de EUP (330). La mejoría en la calidad de vida no fue estadísticamente significativa entre los dos brazos del estudio. La EUP se destacó con una mayor mejoría del tiempo de recuperación y en la preservación de la función eyaculatoria. La función eyaculatoria y las escalas de puntuación de incomodidad no cambiaron de manera significativa en cada brazo de tratamiento.

En un metaanálisis de estudios prospectivos y retrospectivos, las estimaciones agrupadas mostraron una mejoría en general posterior a la EUP, entre lo que se incluye el IPSS, el  $Q_{m\acute{a}x}$  y la calidad de vida (326). La función sexual se preservó con una pequeña mejoría a los doce meses.

#### Tolerabilidad y seguridad

Las complicaciones más comúnmente reportadas en el post-operatorio incluyeron hematuria (16-63%), disuria (25-58%), dolor pélvico (5-17.9%), urgencia (7.1-10%), incontinencia transitoria (3.6-16%), e infección urinaria (2.9-11%) (323, 326-328). La mayoría de los síntomas eran leves a moderados en severidad y resolvieron entre dos a cuatro semanas posteriores al procedimiento. La EUP parece no tener impacto en la función sexual. La función sexual medida con el IIEF-5, MSHQED, y el MSHQB aplicados en pacientes que fueron sometidos a EUP mostraron que la función eyaculatoria y eréctil se preservaba (321-326).

#### Consideraciones prácticas

Un lóbulo medio que protruye y genera obstrucción no puede ser tratado de manera efectiva, y en próstatas de gran tamaño la efectividad aún no se ha demostrado. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar la duración del efecto de este tipo de tratamiento comparado con otras técnicas.

Resumen de la evidencia	NE
La EUP mejora el IPSS, el $Q_{m\acute{a}x}$ , y la calidad de vida; sin embargo, éstas mejorías son inferiores a la RTUP a los 24 meses.	1b

La EUP tiene baja incidencia en los efectos adversos a nivel sexual.	1b
Los pacientes deben ser informados que los efectos a largo plazo incluyendo el re-tratamiento, no han sido evaluados.	4

Recomendación	Grado de Recomendación
Ofrecer la EUP (Urolift) a hombres con síntomas del tracto urinario bajo interesados en preservar la función eyaculatoria, con próstatas menores a 80 mL y sin lóbulo medio.	Fuerte

### 5.3.5 Inyecciones intra prostáticas

#### Mecanismo de acción

Diferentes sustancias se han inyectado dentro de la próstata para el tratamiento de los SOUB, éstas incluyen toxina botulínica – A (BoNT-A), triflutato de fexapotid (NX-1207) y PRX302.

El mecanismo de acción primario de la BoNT-A es a través de la inhibición de liberación de neurotransmisores de los nervios pre-sinápticos (331). El detalle acerca del mecanismo de acción de los inyectables NX-1207 y PRX302 no está completamente esclarecido, pero la información experimental ha mencionado la atrofia inducida por apoptosis en el tejido prostático con ambos medicamentos (331).

#### Eficacia

Los resultados de los estudios clínicos solo han mostrado beneficios muy modestos, que no se ven superiores al placebo en el caso de la BoNT-A (332,333). Una revisión sistemática y meta-análisis realizada recientemente no mostró diferencias en la eficacia comparada con el placebo, y concluyó que no existen beneficios clínicos en su uso en la práctica habitual (334). Los resultados positivos en estudios fase II no se han confirmado en los estudios realizados para PRX302 (335,336). Para la molécula NX-1207 se realizó una evaluación en dos estudios multicéntricos controlados doble ciego, aleatorizados paralelos, que incluyeron un total de 995 pacientes con un seguimiento promedio de 3.6 años, en donde se documentaron cambios en el IPSS de manera significativamente elevada, así como una disminución en la tasa de retención urinaria aguda en el brazo de pacientes tratados. Los autores concluyeron que el NX-1207 es un agente inyectable por vía transrectal, para el tratamiento a largo plazo de los SOUB, y que los pacientes tratados redujeron la necesidad de intervenciones adicionales (337).

#### Seguridad

Los estudios que incluyen evaluaciones de seguridad, han reportado únicamente leves efectos adversos en los medicamentos inyectables (341). Un metaanálisis reciente mostró una baja tasa de incidentes relacionados con la administración de los medicamentos (334). Dos estudios multicéntricos controlados doble ciego, aleatorizados, paralelos con seguimiento a largo plazo, evaluando NX-1207 detectaron que no se presentaron diferencias en cuanto a la seguridad en los dos brazos del estudio (337).

#### Consideraciones prácticas

A pesar de que la evidencia experimental para los componentes como la BoNT-A y el PRX302 han sido prometedores para su transición al uso clínico, los resultados positivos de estudios fase II, no se han confirmado en estudios fase III. Se necesitan estudios aleatorizados controlados comparados con tratamientos de referencia para confirmar los resultados prometedores del NX-1207.

Resumen de la evidencia	NE
Los resultados de los estudios clínicos no han mostrado beneficios clínicos de la BoNT-A comparados con placebo en el manejo de los SOUB secundarios a HPB	1a
Los resultados de los estudios clínicos han mostrado beneficios clínicos del NX-1207 comparados con placebo en el manejo de SOUB secundarios a HPB	1b

Recomendación	Grado de Recomendación
No ofrezca la inyección de toxina botulínica-A para el tratamiento de pacientes con SOUB.	Fuerte

### 5.3.6. Técnicas en investigación

Las recomendaciones en nuevas técnicas de intervención serán incluidas únicamente en las guías únicamente cuando se tengan estudios aleatorizados buscando al mismo tiempo eficacia y seguridad, con un tiempo adecuado de seguimiento (> 3 años), y los estudios secundarios que confirmen la reproducibilidad y generalizabilidad de los primeros estudios fundamentales (338). De otra manera, existe el riesgo que un solo estudio fundamental pueda ser sobreexplotado por los fabricantes de los equipos. Los estudios que se necesitan deben incluir (1) prueba de concepto, (2) estudios clínicos aleatorizados de eficacia y seguridad, así como (3) estudios de cohortes con un amplio margen de criterios de inclusión y exclusión para confirmar la reproducibilidad de los beneficios y

los posibles daños (338). El panel evaluará la calidad de todos los estudios clínicos aleatorizados, y si no cumplen los criterios estándar requeridos, dicha intervención continuará sin recomendación favorable, un único estudio clínico aleatorizado no es garantía de inclusión en la guía. En la guía actual, se está dando una recomendación para la hidroablación y para la embolización de las arterias prostáticas, sin embargo, estas dos técnicas se deben considerar bajo investigación mientras se define su ubicación en el armanetario de terapias invasivas para el tratamiento de la HPB y para definir mejor los subgrupos de pacientes que se beneficiarían con estas terapias.

### 5.3.6.1 Prostatectomía simple mínimamente invasiva

#### Mecanismo de acción

El término prostatectomía simple mínimamente invasiva (PSMI) incluye la prostatectomía simple laparoscópica (PSL) y la prostatectomía simple asistida por robot (PSAR). La técnica para la PSL fue descrita inicialmente en 2002 (339), mientras la primera PSAR se reportó en 2008 (340). Ambas, la PSL y la PSAR se realizan utilizando diferentes técnicas personalizadas, basadas en la técnica transcapsular (Millin) o transvesical (Freyer) para la cirugía abierta de próstata (PA). Un abordaje extraperitoneal es el más frecuentemente utilizado para la PSL, mientras el abordaje transperitoneal es más utilizado para la PSAR.

#### Eficacia

Una revisión sistemática y un metaanálisis mostraron que en 27 estudios observacionales que incluyeron 764 pacientes, el incremento promedio del  $Q_{máx}$  fue de 14.3 mL/s (95% IC 13.1-15.6), y la mejoría promedio del IPSS fue 17.2 (95% IC 15.2-19.2) (341). El tiempo quirúrgico promedio fue de 141 minutos (95% IC 124-159), y el sangrado intra operatorio promedio fue de 284 mL (95% IC 243-325). Ciento cuatro pacientes (13.6%) presentaron una complicación quirúrgica. En los estudios comparativos con PA, el tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo de permanencia de la sonda y sangrado estimado fueron significativamente menores en el grupo de PSMI, mientras que el tiempo quirúrgico fue mayor que en la PA. No se encontró diferencia en mejoría del  $Q_{máx}$ , el IPSS y complicaciones peri operatorias entre los dos procedimientos.

Dos series retrospectivas recientes en PSAR no se incluyeron en el metaanálisis que confirmó esos hallazgos (342, 343). La serie retrospectiva más grande, reportó 1,330 casos consecutivos incluyendo 487 por robot (36.6%) y 843 por prostatectomías simples laparoscópicas (63.4%). Los autores confirman que ambas técnicas pueden ser realizadas de manera segura y efectiva en centros seleccionados (342).

#### Tolerabilidad y seguridad

En las series más grandes, la tasa de complicaciones post operatorias fue 10.6% (7.1% para PSL y 16.6% para PSAR), la mayoría de las complicaciones fueron de bajo grado. Las complicaciones más comunes en las series de PSAR fueron hematuria que requirió irrigación, infección urinaria y RUA; en las series de PSL, las complicaciones más comunes fueron infección, íleo y RUA. En los estudios más recientes, se realizaron grandes análisis comparativos entre cirugía robótica VS abierta para próstatas de gran volumen, con análisis de puntuaciones de propensión con cinco covariables. La PSAR comparada con la PA demostró una ventaja en el tiempo de hospitalización (1.5 vs 2.6 días), pero un tiempo operatorio promedio más largo (161 vs. 93 minutos). El abordaje con robot se asoció también a un menor sangrado estimado (339 vs. 587 mL). La mejoría en el  $Q_{máx}$ , el IPSS, la calidad de vida y el RPM, así como los niveles de PSA post operatorios fueron similares antes y después de cirugía para ambos grupos. No se presentaron diferencias en complicaciones entre los dos grupos (344).

#### Consideraciones prácticas

La prostatectomía simple mínimamente invasiva es comparable con la PA en términos de eficacia y seguridad, mostrando mejoría similar en el  $Q_{máx}$  y el IPSS (341). Sin embargo, la mayoría de los estudios son de naturaleza retrospectiva. Se necesitan estudios de alta calidad para comparar la eficacia, la seguridad, y los tiempos de hospitalización entre la PSMI y la PA y los métodos endoscópicos conocidos. También se deben evaluar los resultados a largo tiempo, curvas de aprendizaje y el costo de la PSMI.

Resumen de la evidencia	NE
La prostatectomía simple mínimamente invasiva es factible en hombres con próstatas > a 80 mL que requieren manejo quirúrgico; sin embargo, se deben realizar estudios clínicos aleatorizados.	2

### 5.3.6.2 iTIND Temporary Implantable Nitinol Device (Dispositivo Implantable Temporal en Nitinol) (DITN)

#### Principio básico

El DITN es un dispositivo diseñado para remodelar el cuello de la vejiga y la uretra prostática, que está conformado por tres lazos entrelazados creando un anclaje en nitinol. Bajo visión directa el DITN se acomoda dentro de la próstata y se expande de acuerdo a la configuración previa (en forma de paraguas). El objetivo del mecanismo de acción es realizar un proceso compresivo del tejido obstructivo con el elemento expansivo de su configuración inicial (sombrija abierta), esto ejerce una

fuerza radial produciendo una necrosis isquémica en las áreas de interés. El DITN se deja en esa posición durante 5 a 7 días. El resultado en el tejido es una incisión similar a la incisión de Turner Warwick, posteriormente el dispositivo se retira de manera ambulatoria.

*Eficacia*

Un estudio prospectivo de un solo brazo, 32 pacientes con un seguimiento hasta de 3 años se realizó para evaluar la factibilidad y seguridad del procedimiento (345). Los cambios de la línea basal del IPSS, la calidad de vida y  $Q_{m\acute{a}x}$ , fueron significantivos en cada uno de los tiempos de seguimiento establecidos (346).

*Tolerabilidad y seguridad*

Se han tenido reportes de adecuada tolerabilidad del dispositivo en todos los pacientes. Se reportaron cuatro complicaciones tempranas (12.5%), incluyendo un caso de retención urinaria (3.1%), un caso de incontinencia transitoria debido a desplazamiento del dispositivo (3.1%), y dos casos de infección (6.2%). No se documentaron complicaciones adicionales durante el periodo de seguimiento de 36 meses.

*Consideraciones prácticas*

Se están desarrollando estudios aleatorizados controlados comparando el DITN con un tratamiento de referencia.

**5.3.6.3 Aqua-ablación – ablación con agua guiada por imágenes con robot: AquaBeam**

*Principio básico*

El AquaBeam utiliza el principio de hidro-disección para producir una ablación del parénquima prostático, manteniendo las estructuras del colágeno como los vasos sanguíneos y la cápsula quirúrgica. Un chorro de alta presión de solución salina produce una ablación del tejido prostático sin la generación de una energía térmica bajo tiempo real, guiado por ecografía transrectal. Después de completar la ablación, la hemostasia se realiza con una sonda Foley con una tracción leve, o por energía térmica o fibra laser de baja potencia si es necesario (347).

*Eficacia*

En un estudio clínico aleatorizado dobleciego, se aleatorizaron 181 pacientes entre RTUP o Aqua-ablación (348). El tiempo quirúrgico promedio fue similar para la Aqua-ablación y para la RTUP (33 vs 36 minutos,  $p= 0.2752$ ), pero el tiempo de resección fue menor para la Aqua-ablación (4 vs. 27 min,  $p= < 0.0001$ ). A los seis meses de evaluación los pacientes tratados con ambas técnicas Aqua-ablación y RTUP experimentaron una importante mejoría en el IPSS (-16.9 y -15.1, respectivamente).

En próstatas de gran tamaño (50-80mL) se documentó un mejor beneficio. Al seguimiento de un año, la reducción promedio del IPSS fue 15.1 en el grupo de Aqua-ablación y 15.1 en el grupo de RTUP, con una reducción porcentual del IPSS del 67% en ambos grupos. Noventa y tres por ciento y 86.7% de los pacientes mejoraron por lo menos 5 puntos de la línea de base, respectivamente. No se reportó una diferencia clínicamente significativa en la mejoría del IPSS, QoL,  $Q_{m\acute{a}x}$  y disminución del RPM en los dos grupos. Del grupo de RTUP 1 paciente (1.5%) y del grupo de Aqua-ablación (2.6%) requirieron una nueva RTUP dentro del primer año del estudio (349). En una cohorte de 101 hombres con un volumen prostático entre 80-150 mL, el promedio de IPSS mejoró de 23.2 de base hasta 5.9 a los seis meses. La mejoría en el IPSS, la calidad de vida, el  $Q_{m\acute{a}x}$  y la disminución del RPM fue significativa a los seis meses. No fueron necesarios segundos procedimientos para el retiro del tejido residual hasta los seis meses (350).

*Tolerabilidad y seguridad*

La Aqua-ablación ha mostrado no inferioridad comparada con la RTUP (26% vs. 42%,  $p= 0.0149$ ). Dentro de los pacientes sexualmente activos la tasa de aneyaculación fue menor en los tratados con Aqua-ablación comparados con la RTUP (10% vs. 36%, respectivamente). No se presentaron efectos adversos relacionados con el procedimiento en los primeros seis meses (454). En pacientes con volúmenes prostáticos entre 80-150 mL, se presentaron eventos de sangrado en catorce pacientes (13.9%) de los cuales ocho (7.9%) se presentaron antes del egreso hospitalario y seis (5.9%) se presentaron hasta un mes del egreso. Ocho pacientes (7.9%) requirieron transfusión sanguínea, renigreso al quirófano para fulguración en tres (3.0%) pacientes, y transfusión y fulguración en dos pacientes (2.0%). La disfunción eyaculatoria se presentó en el 19% de los sexualmente activos (350).

*Consideraciones prácticas*

En el seguimiento a corto plazo, la Aqua-ablación no presentó resultados funcionales inferiores comparada con la RTUP en pacientes con SOUB y próstatas de 30-80 mL. Es necesario el seguimiento a largo plazo para poder tener una evaluación clínica más asertiva de la Aqua-ablación.

Resumen de la evidencia	NE
La Aqua-ablación parece ser tan efectiva como la RTUP de manera subjetiva y objetiva; sin embargo, hay algunas preocupaciones para obtener una hemostasia post operatoria adecuada	1b

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrecer la Aqua-ablación* a pacientes con SOUB moderados a severos y volúmenes prostáticos entre 30-80 mL como alternativa a la RTUP	Débil
Se debe informar al paciente acerca de los riesgos de sangrado dada la falta de evidencia de seguimiento a largo tiempo	Fuerte

\*La Aqua-ablación permanece en investigación

### 5.3.6.4 Ablación por energía de vapor de agua convectiva\* (WAVE): El sistema Rezum

\* La convección es una de las tres formas de transferencia de calor y se caracteriza porque se produce por medio de un fluido que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas. La convección se produce únicamente por medio de materiales fluidos.

#### Principio básico

El sistema Rezum utiliza el poder de la radiofrecuencia para crear energía térmica en forma de vapor de agua, que se deposita cuando pasa de la fase gaseosa a la líquida al contacto con las células. El vapor se dispersa a través del tejido intersticial y libera la energía en el tejido prostático generando necrosis celular. El procedimiento puede ser realizado en una sala de procedimientos básica. Usualmente una a tres inyecciones son necesarias para cada lóbulo lateral y una o dos inyecciones se pueden aplicar en el lóbulo medio.

#### Eficacia

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, 197 hombres fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 entre tratamiento con ablación por energía de vapor de agua o un tratamiento simulado (cistoscopia rígida con equipos simuladores de ruido mecánico) (351). A los tres meses, se realizó una medición del IPSS y el  $Q_{máx}$ , y encontraron una mejoría significativa en la evaluación, comparada con el brazo de la simulación, a pesar de que únicamente el seguimiento se realizó en el brazo de tratamiento activo hasta los doce meses. No se encontró un impacto relevante en el RPM. La mejoría en la calidad de vida fue encontrada con una respuesta significativa al tratamiento de 52% a los doce meses ( $p < 0.0001$ ). Las evaluaciones objetivas de resultados con escalas validadas como cuestionario de escala corta de VHA para síntomas de vejiga hiperactiva, y el impacto en la calidad de vida, y la escala corta de la Sociedad Internacional de Continencia Masculina, para incontinencia masculina, demostraron una disminución significativa de los síntomas a los tres meses de seguimiento con una eficacia sostenida

atraves del periodo del estudio, que fue de doce meses. El reporte del seguimiento a dos años de la cohorte del Rezum, y el reporte reciente de resultados del mismo estudio a los cuatro años, confirmaron la durabilidad de los resultados positivos después de la ablación convectiva con energía de vapor de agua (352, 353). La necesidad de re-tratamiento con cirugía fue de 4.4% durante los cuatro años de seguimiento (353).

#### Tolerabilidad y seguridad

El perfil de seguridad fue favorable con eventos adversos leves a moderados documentados, que resolvieron rápidamente. La preservación de la función eréctil y la función eyaculatoria después de la terapia se demostró utilizando escalas validadas como el IIEF y el MSHQ-EDQ (351).

#### Consideraciones prácticas

Se necesitan estudios aleatorizados controlados contra una técnica de tratamiento de referencia para confirmar los resultados clínicos y para evaluar la eficacia y la seguridad a corto y mediano plazo del tratamiento con energía de vapor.

### 5.3.6.5 Embolización de la arteria prostática

#### Principio básico

La embolización de la arteria prostática (EAP) se puede realizar como un procedimiento ambulatorio bajo anestesia local, por un acceso a través de las arterias femorales o radiales. Las angiografías de sustracción digital despliegan la anatomía arterial y el flujo arterial prostático, el cual es selectivamente embolizado generando estasis en los vasos prostáticos tratados. Se han utilizado diferentes técnicas para la EAP. Los obstáculos anatómicos que se han descrito son, aterosclerosis, tortuosidad excesiva y la presencia de arterias colaterales. La tomografía focalizada puede ayudar a identificar las arterias prostáticas, y prevenir la embolización de arterias no selectivas particularmente en pacientes con una anatomía vascular difícil (354).

#### Eficacia

En un estudio multicéntrico prospectivo, en una cohorte de 216 pacientes llevados a EAP y 89 a RTUP, la EAP obtuvo una mejoría de hasta 10 puntos en el IPSS a los 12 meses, comparada con una mejoría de 15 puntos en pacientes llevados a RTUP, y -3.0 en calidad de vida comparado con -4.0 en pacientes llevados a RTUP. Se encontró una reducción del volumen prostático en un 28% en pacientes llevados a EAP (355).

Otra revisión retrospectiva de 93 pacientes llevados a EAP con próstatas con volúmenes mayores a 80 mL, mostraron cambios significativos del volumen, desde 141 mL hasta 98 mL (31%), en el IPSS de 22 a 7 (-68%), en calidad de vida de 4.4 a 1.3 (-71%), mejoría del  $Q_{máx}$  de 7.7 a 12.8 mL/s (+66%) y disminución del

RPM de 196 mL a 61 mL (-69%) a los doce meses. Los autores concluyen que la EAP es un tratamiento alternativo para pacientes en quienes las cirugías convencionales están limitadas y asociadas a comorbilidades (356).

Dos estudios clínicos aleatorizados prospectivos se realizaron para comparar directamente la EAP con la RTUP (357,358). Ambos estudios mostraron una mejoría significativa para ambos tratamientos comparada con la línea de base, pero la RTUP fue superior cuando se consideraron los parámetros urodinámicos de  $Q_{máx}$  y RPM. La mejoría de los SOUB determinados por el IPSS y la calidad de vida fueron levemente superiores después de la RTUP y la disminución del volumen prostático fue significativamente más eficiente después de una RTUP que de la EAP.

Otro estudio clínico aleatorizado comparando EAP con RTUP en 99 pacientes (48 vs. 51) mostró una reducción promedio del IPSS en las primeras doce semanas de -9.23 puntos después de la EAP, y de -10.77 puntos después de la RTUP. A las doce semanas la EAP fue menos efectiva que la RTUP con respecto a mejorías en el  $Q_{máx}$  (5.19 mL/s vs. 15.34 mL/s), el RPM (-86.36 mL vs. -199.98 mL), la disminución de volumen prostático (-12.17 mL vs. -30.27 mL), y la efectividad en la desobstrucción de acuerdo a estudios de flujo presión (56% vs. 93%) cambiando hacia patrones menos obstructivos; ( $p=0.003$ ). Para los resultados secundarios, comparado con la EAP, fue más corto el procedimiento de una RTUP, pero en los pacientes llevados a EAP el tiempo de permanencia de la sonda y la estancia hospitalaria fue significativamente más corta (354).

Una revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios con 1254 pacientes llevados a EAP entre 2014 y 2017 mostraron una mejoría del IPSS del 67%, calidad de vida (64%) y reducción del volumen prostático del 26%. Las mejorías en la calidad de vida, el IPSS, volumen prostático, RPM & IIEF se mantuvieron a los tres años (359).

#### Tolerabilidad y seguridad

En una revisión sistemática previa de estudios comparativos, la EAP presentó más eventos adversos que la RTUP y la cirugía abierta (41.6% vs. 30.4%,  $p=0.044$ ). La frecuencia de RUA fue significativamente mayor en el grupo de pacientes llevados a EAP (9.4% vs. 2.0%,  $p=0.006$ ) (360). Los estudios no comparativos reportaron una mejoría en la escala IIEF después de la EAP (diferencia media ponderada 1.31, 95% IC: 0.82, 1.81). Otro estudio clínico aleatorizado sin embargo, reportó menos eventos adversos después de la EAP que los presentados después de la RTUP (36 vs 70 eventos;  $P=0.003$ ). Para los resultados secundarios, la EAP mostró resultados favorables en términos de sangrado (352). Una revisión sistemática y metaanálisis de cuatro estudios (506 pacientes) comparando la

EAP y la RTUP no encontró diferencias significativas en la tasa de complicaciones post operatorias entre la RTUP y la EAP (361). Existen preocupaciones relacionadas con la embolización de arterias no selectivas, reportadas en estudios previos (362); sin embargo, los estudios más recientes reportan menos incidentes (355,363).

#### Consideraciones prácticas

Es mandatorio un estudio multidisciplinario que involucre urólogos y radiólogos, además de una adecuada selección de pacientes, que debe ser realizada por el urólogo y el radiólogo intervencionista. La evaluación de los pacientes con SOUB, para indicar la pertinencia de técnicas invasivas debe ser realizada por los urólogos únicamente. Este procedimiento técnicamente demandante, debe ser realizado únicamente por un radiólogo intervencionista con un entrenamiento específico en EAP (364). Los pacientes con próstatas de gran tamaño (> 80 mL) son los que más se pueden beneficiar de la EAP. La escogencia de pacientes con SOUB que se benefician de la EAP aún debe ser bien definida. Se necesitan aún estudios adicionales con seguimientos a mediano y largo plazo, que comparen los resultados con otras técnicas mínimamente invasivas. Aunque la evidencia actual de seguridad y efectividad de la EAP parece ser adecuada para apoyar el uso de éste procedimiento en hombres con SOUB moderados a severos, este tratamiento sigue en investigación.

Resumen de la evidencia	NE
La embolización de las arterias prostáticas, es menos efectiva que la RTUP, en la mejoría de los síntomas, y en los parámetros urodinámicos como el flujo máximo.	1a
El tiempo del procedimiento es mayor para la EAP comparada con la RTUP, el sangrado, el tiempo de sonda y de hospitalización están a favor de la EAP.	1b

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Ofrecer la embolización de las arterias prostáticas (EAP)* a hombres con SOUB moderados a severos, que desean un tratamiento mínimamente invasivo y aceptan una mejoría subóptima de los resultados comparados con los obtenidos en una resección transuretral de próstata.	Débil

La EAP se debe realizar únicamente en unidades donde el trabajo el seguimiento sea realizado por urólogos trabajando en conjunto con radiólogos intervencionistas bien entrenados, y se encuentren pacientes susceptibles de ser llevados a la EAP.	Fuerte
---	--------

\*La EAP sigue en investigación

### 5.4 Selección del paciente

La selección del tratamiento depende de los hallazgos encontrados en la evaluación del paciente, las preferencias individuales del paciente, la capacidad del tratamiento para mejorar los hallazgos encontrados, y las expectativas que tanto el médico como el paciente desean cumplir en términos de realización, eficacia, aparición de efectos secundarios, calidad de vida, y progresión de la enfermedad.

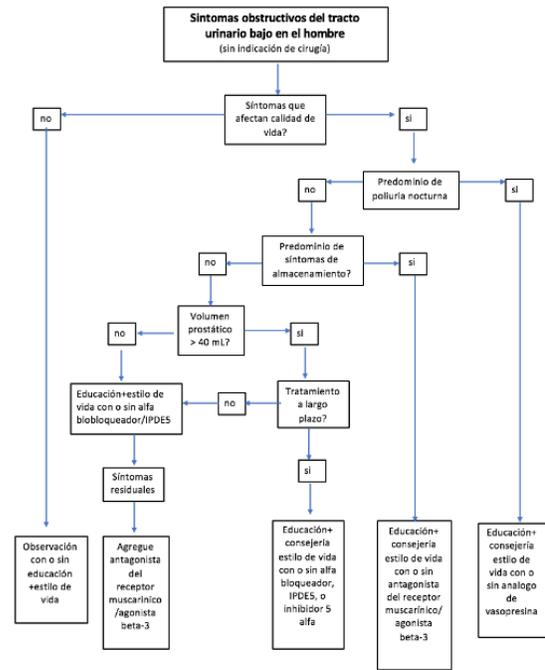
La primera línea de tratamiento son los cambios en los hábitos del paciente, que puede acompañarse o no de manejo médico.

La figura 3 muestra un flujograma que ilustra la selección del tratamiento de acuerdo al perfil del paciente y a la medicina basada en la evidencia. Los tratamientos quirúrgicos usualmente son necesarios cuando los pacientes presentan retención urinaria recurrente o refractaria, incontinencia por rebosamiento, infecciones urinarias recurrentes, cálculos en vejiga o divertículos, hematuria macroscópica refractaria al tratamiento secundaria a HPB, o dilatación del tracto urinario superior secundaria a obstrucción de la vejiga por crecimiento prostático, con o sin falla renal (indicación absoluta de cirugía).

Pero también se debe pensar en el manejo quirúrgico cuando los pacientes no presentan una mejoría adecuada de los SOUB, o disminución del RPM con el manejo médico o cuando hay hallazgos imagenológicos o urodinámicos de descompensación vesical.

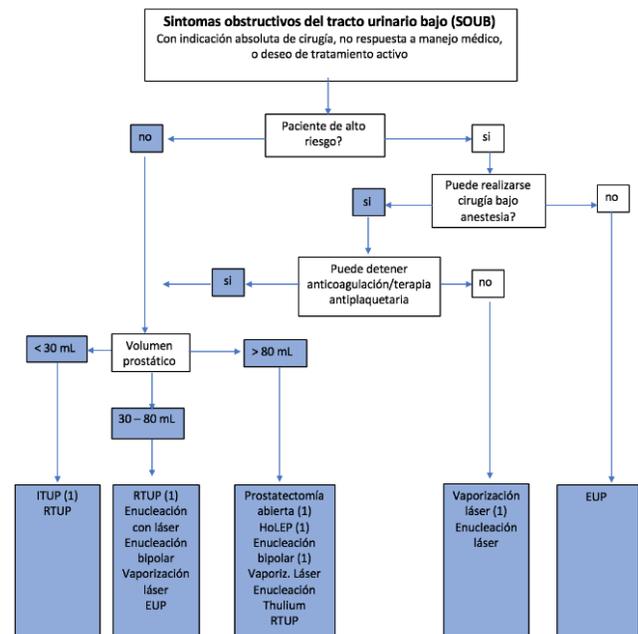
La escogencia de la técnica quirúrgica depende del tamaño de la próstata, las comorbilidades del paciente, el estado funcional para recibir anestesia, las preferencias del paciente, el poder aceptar los posibles efectos secundarios relacionados con la cirugía, la disponibilidad de los equipos quirúrgicos, y la experiencia del cirujano con éstas técnicas quirúrgicas.

Un algoritmo para la aproximación quirúrgica soportado en la medicina basada en la evidencia y el perfil del paciente es presentado en la figura 4.



**Figura 3.** Algoritmo del tratamiento del hombre con SOUB empleando opciones de tratamiento médico y/o conservador. Las decisiones sobre el tratamiento dependen de los resultados encontrados durante las evaluaciones realizadas en la primera valoración.

Note que las preferencias del paciente pueden modificar diferentes decisiones de tratamiento.



**Figura 4.** Algoritmo del tratamiento de los SOUB que afectan la calidad de vida y son refractarios al tratamiento conservador/médico o en los casos de indicación absoluta de cirugía. El diagrama de flujo está estratificado según el estado funcional del paciente para tolerar la anestesia, el riesgo cardiovascular y el tamaño de la próstata.

(1) Estándar actual/primer elección. Los tratamientos alternativos están listados en orden alfabético.

La vaporización con láser incluye Greenlight, Thulium, y vaporización con láser de Diodo.

La enucleación con láser incluye Holmium y Thulium.

*HoLEP= Enucleación con láser holmium; ITUP= incisión transuretral de la próstata; RTUP= prostatectomía transuretral y EUP= elevación de uretra prostática (Urolift)*

### 5.5 Manejo de la nocturia en hombres con síntomas del tracto urinario bajo

La siguiente sección es una revisión sistemática de los tratamientos que se ofrecen para el manejo de la nocturia en hombres con SOUB. Se enfatiza en la importancia de considerar el amplio espectro de causas posibles de nocturia (365).

La nocturia se define como la molestia de tener que levantarse durante la noche para realizar una micción (7). Es un reflejo de la relación entre la cantidad de orina que se produce durante el sueño, y la habilidad de la vejiga para almacenar esta orina producida. La nocturia puede ocurrir como parte de una disfunción del tracto urinario bajo (DTUB), como por ejemplo la vejiga hiperactiva (VA) o el síndrome de dolor pélvico crónico, pero también puede presentarse asociada a otras formas de DTUB, tales como la obstrucción del tracto urinario de salida aunque no es claro si como causa o como coexistencia. Adicionalmente la nocturia puede tener causas comportamentales, estar asociada con alteraciones del sueño (primarias y secundarias) o puede incluso también tener causas sistémicas no relacionadas con una DTUB (tabla 2). Es importante recordar que las diferentes causas pueden coexistir y cada una debe ser considerada en todos los casos. Sólo cuando la disfunción del tracto urinario bajo tiene un papel contributivo importante y se han descartado otras causas médicas, la nocturia se debe denominar como SOUB.

Tabla 2: Categorías de nocturia

Categoría	Producción desproporcionada de orina (todo el tiempo o durante el sueño)	Bajo volumen en cada micción (todo el tiempo, o durante la noche)
Conductual	Inadecuada ingesta de líquidos	“conciencia de la vejiga” debida a un desorden del sueño secundario
Sistémica	Excreción de agua, sal y metabolitos	
Desorden del sueño	Excreción variable de agua, sal y metabolitos	“conciencia de la vejiga” debida a un desorden del sueño primario
DTUB		Capacidad de acumulación limitada y sensación de llenamiento aumentada

#### 5.5.1 Evaluación diagnóstica

La evaluación diagnóstica está resumida en la figura 5:

1. Realizar la evaluación para DTUB de acuerdo a las guía. La severidad e incomodidad individual causada por los SOUB se debe identificar con una escala de síntomas, apoyada por preguntas dirigidas si es necesario. Es obligatorio el registro de un diario miccional validado.
2. Revisar si los factores comportamentales que afectan la ingesta de líquidos y el sueño contribuyen en la causa.
3. Revisar la historia clínica y las condiciones médicas, incluyendo una evaluación directa de condiciones importantes, como insuficiencia renal, diabetes mellitus, falla cardíaca y apnea obstructiva del sueño. Si los factores sistémicos o los desórdenes del sueño son potencialmente importantes, se debe considerar incluir un especialista en el área (ver figura 6). Esto es apropiado cuando una condición conocida está manejada de manera subóptima, o los signos y síntomas sugieren una condición que no ha sido diagnosticada.

#### 5.5.2 Cuidado compartido de condiciones médicas asociadas y trastornos del sueño

Las categorías que causan nocturia comprenden (366):

1. Problemas de almacenamiento vesical
2. Poliuria de 24 h (global) (producción de orina > 40 mL/kg en un periodo de 24 horas)

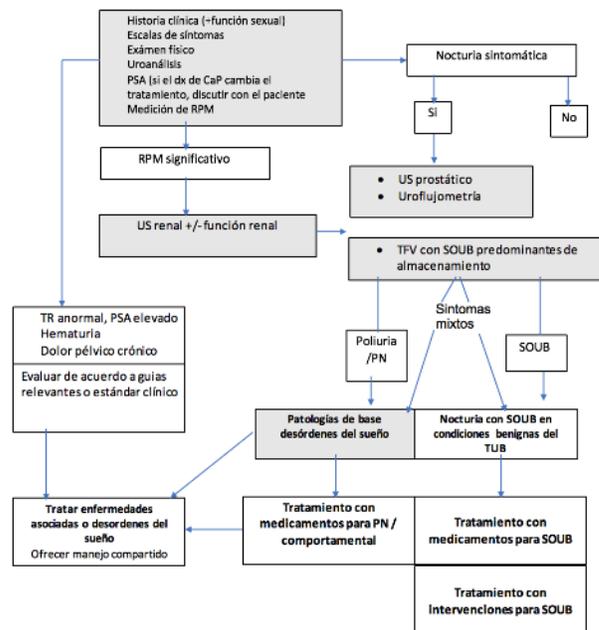
3. Poliuria nocturna (PN, producción nocturna de orina excede el 20% de la producción de orina en los jóvenes, o el 33% de producción de orina en los mayores de 65 años (7))
4. Desórdenes del sueño
5. Etiología mixta.

Las condiciones sistémicas potencialmente relevantes son aquellas que limitan el balance de líquidos fisiológicos, entre éstas se incluyen: niveles de agua libre, sal y otros solutos y presión oncótica plasmática; regulación endocrina (p.ej. hormona antidiurética, péptido natriurético) control cardiovascular y autonómico; función renal; regulación neurológica (p.ej. ciclo circadiano de la glándula pineal) y la innervación renal.

Como la nocturia usualmente es referida al urólogo sin una evaluación profunda de su causa, el urólogo debe revisar los mecanismos subyacentes a la presentación de la nocturia, y debe instigar a otras especialidades relevantes a analizar el caso también. Así el urólogo debe evaluar los pacientes con nocturia en un contexto en el que se requiere la participación de otras especialidades médicas (tabla 3). NO se debe proceder con el manejo de cualquier DTUB a menos de que una causa relacionada con el DTUB se tenga justificada, y se hayan considerado causas sistémicas o se hayan descartado desórdenes del sueño.

En pacientes en los que la nocturia no afecta su calidad de vida, durante la evaluación médica (historia clínica y examen físico) se debe considerar la posibilidad de estar ante estadios tempranos de un compromiso sistémico.

Algunas condiciones no urológicas potencialmente tratables de la nocturia incluyen: apnea obstructiva del sueño SAOS, falla cardíaca congestiva, diabetes mellitus mal controlada, o medicaciones mal controladas (p.ej. diuréticos, o litio).



**Figura 5.** Evaluación de la nocturia en hombres con SOUB no neurogénicos.

La evaluación debe establecer si el paciente tiene poliuria, SOUB, un desorden del sueño o una combinación. La terapia debe ser dirigida para lo que genera los síntomas, pero la nocturia que no genera molestias debe ser confirmada con una tabla de frecuencias y volúmenes (indicado en la línea punteada) dependiendo de la historia y el examen clínico, se deben tener en cuenta condiciones médicas potencialmente serias.

TFV= tabla de frecuencia volumen; TR= tacto rectal, PN= poliuria nocturna, MA= mecanismo de acción;  
 RPM= residuo post miccional; PSA= antígeno prostático específico;  
 US= ultrasonido.

**Tabla 3.** Manejo compartido de la nocturia, resaltar la necesidad de manejar los pacientes potencialmente complejos utilizando la experticia relevante para los factores causales

CONTRIBUCIÓN UROLÓGICA	CUIDADO COMPARTIDO	CONTRIBUCIÓN MÉDICA
<b>Diagnóstico de DTUB</b>  Evaluación urológica/SOUB Escalas de medición de síntomas de nocturia Diario miccional		<b>Diagnóstico de condiciones generadoras de Poliuria Nocturna</b> Evaluar las condiciones conocidas del paciente Evaluar desórdenes del sueño Evaluar causas potenciales de poliuria*
<b>Manejo conservador</b> Terapia comportamental	<b>Manejo conservador</b> Antidiuréticos Diuréticos	<b>Manejo</b> Inicio de terapia para diagnóstico reciente Optimizar el tratamiento de condiciones conocidas

Consejería de hábitos de ingesta de líquidos/sueño Medicamentos para almacenamiento de SOUB Medicamentos para evacuación de SOUB CIL/catéter  Terapia Intervencional Tratamiento para SOUB de almacenamiento refractarios Tratamiento para SOUB de evacuación refractarios	Inductores del sueño	*Potenciales causas de poliuria  ENFERMEDAD NEFROLOGICA Disfuncion tubular Disfunción renal global  ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Enfermedad cardiaca Enfermedad vascular  ENFERMEDAD ENDOCRINA Diabetes insipida/mellitus Hormonas que afectan la diuresis/natriuresis  ENFERMEDAD NEUROLOGICA Inervación pituitaria y renal Disfunción autonómica  ENFERMEDAD RESPIRATORIA Apnea obstructiva del sueño  BIOQUIMICAS Presión oncótica sérica alterada
---	----------------------	--

### 5.5.3 Tratamiento de la Nocturia

#### 5.5.3.1 Terapia antidiurética

La hormona vasopresina antidiurética (ADH) tiene un papel fundamental en la homeostasis del agua corporal y la producción de orina al unirse a los receptores V2 en los túbulos colectores renales. La ADH incrementa la reabsorción de agua y la osmolaridad urinaria, de tal manera que disminuye la excreción de agua y el volumen total de orina. La ADH también tiene un receptor V1 que media los efectos hipertensión/vasoconstricción, y además tiene una vida media sérica muy corta, lo que hace que sea inadecuada para tratar la poliuria nocturna/nocturia.

La desmopresina es un análogo sintético de la ADH con una alta afinidad por el receptor V2 y una afinidad no relevante por el receptor V1. Su uso ha sido investigado en el tratamiento de la nocturia (367), con dosis específicas, dosis tituladas, y opciones para administración continua. La mayoría de los estudios tienen seguimiento a corto plazo. La interpretación global de los estudios existentes es difícil, debido a las limitaciones, imprecisiones, heterogeneidad e inconsistencias de los mismos.

Una revisión sistemática (RS) de varios estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados en hombres con nocturia, encontró que la desmopresina puede disminuir el número de micciones nocturnas en -0.46, comparado con el placebo con un

seguimiento a corto plazo (hasta tres meses); en seguimientos intermedios (tres a doce meses) se encontró un cambio de -0.85 en las micciones nocturnas en un número importante de participantes, sin tener un incremento de los eventos adversos (368).

Otra RS de estudios comparativos en hombres con nocturia como primera presentación y SOUB que incluyen nocturia o poliuria nocturna, encontró que la terapia antidiurética utilizando la titulación de la dosis fue más efectiva que el placebo en relación a la frecuencia de micciones nocturnas y la duración del sueño reparador (365). Los eventos adversos documentados incluyeron cefalea, hiponatremia, insomnio, boca seca, hipertensión, dolor abdominal, edema periférico, y náuseas. Tres estudios que evaluaban la titulación de la dosis de desmopresina, reportaron 7 eventos adversos serios en 530 pacientes (1.3%), con un fallecimiento. Se documentaron diecisiete casos de hiponatremia (3.2%) y siete de hipertensión (1.3%). La cefalea se reportó en 53 (10%) y las náuseas en quince (2.8%) (365). La hiponatremia es la preocupación más importante especialmente en pacientes mayores de 65 años de edad, con consecuencias potencialmente adversas para la salud. Los niveles basales de sodio por encima de 130 mmol/L se han utilizado como criterio de inclusión en algunos estudios de investigación. La medición basal de los niveles séricos de sodio siempre se debe realizar cuando se va a iniciar la medicación o

con la titulación de las dosis durante el tratamiento. La desmopresina no se recomienda en grupos de alto riesgo (365).

Las tabletas de desmopresina de disolución oral (DDO) se han estudiado separadamente en los estudios esenciales por sexo CS41 y CS40 en pacientes con nocturia [369,370]. Casi el 87% de los pacientes incluidos tenían poliuria nocturna y aproximadamente el 48% de los pacientes eran mayores de 65 años. Los desenlaces primarios de ambos estudios eran los cambios en el número de episodios de nocturia por noche comparado con la línea de base, y por lo menos una reducción del 33% en el promedio de episodios de nocturia comparados con la línea de base durante tres meses de tratamiento. El cambio promedio en los episodios de nocturia comparados con la línea de base fue mayor con la DDO comparados con el placebo (diferencia: mujeres = -0.3 [95% IC: -0.5, -0.1]; hombres = -0.4 [95% IC: -0.6, -0.2]). La tasa de respuesta del 33% fue mayor con la DDO comparada con placebo (mujeres: 78% vs. 62%; hombres: 67% vs. 50%).

El análisis de tres estudios controlados con placebo publicados, de DDO para nocturia, mostraron que la hiponatremia clínicamente significativa fue más frecuente en pacientes mayores de 65 años que en aquellos menores de 65 años en todos los grupos de estudio independiente de las dosis, incluyendo aquellos que recibieron la dosis mínima efectiva de desmopresina (11% de los hombres > a 65 años de edad vs. 0% de los hombres < de 65 años, recibieron 50 mcg; 4% de las mujeres > de 65 años vs. 2% de las mujeres < de 65 años recibieron 25 mcg). La hiponatremia severa definida como niveles séricos de sodio > 125 mmol/L, fue rara, afectando a 22/1,431 (2%) de los pacientes (371).

Las dosis bajas de DDO han sido aprobadas en Europa, Canadá y Australia para el tratamiento de la nocturia con más de 2 episodios, con una dosis recomendada por género de 50 mcg para hombres y de 25 mcg para mujeres; sin embargo, inicialmente no fue aprobada por la FDA, citando que el beneficio no era muy claro en comparación con el riesgo. Se realizó una nueva solicitud de aprobación a la FDA en Junio 2018 de las tabletas sublinguales de acetato de desmopresina, 50 mcg para hombres y 25 mcg para mujeres, y finalmente fue aprobada para el tratamiento de la nocturia debida a poliuria nocturna en adultos que se despiertan al menos dos veces por noche a orinar, con una alerta de precaución de riesgo de sufrir hiponatremia.

El acetato de desmopresina nasal en spray es una nueva presentación de baja dosis de desmopresina, y se diferencia de otros tipos de desmopresina debido a su ruta de administración y biodisponibilidad. El acetato de desmopresina en spray nasal

ha sido estudiado en dos estudios clínicos aleatorizados incluyendo hombres y mujeres con nocturia (más de dos episodios por noche) y una edad promedio de 66 años. El beneficio promedio del tratamiento comparado con placebo fue estadísticamente significativo pero bajo, -0.3 y -0.2 para las dosis de 1.5 mcg y 0.75 mcg respectivamente. El número de pacientes con una reducción de más del 50% de los episodios de nocturia fue de 48.5% y 37.9%, respectivamente comparado con el 30% en el grupo placebo (372). La tasa de eventos adversos reportados fue baja y el riesgo de hiponatremia fue de 1.2% y 0.9% para el acetato de desmopresina en dosis de 1.5 mcg y 0.75 mcg respectivamente. El spray nasal de acetato de desmopresina fue aprobado por la FDA en 2017 para el tratamiento de la nocturia secundaria a la poliuria nocturna.

#### *Consideraciones prácticas*

Se debe realizar una evaluación médica completa, para excluir causas potencialmente no urológicas, (ej. apnea del sueño), antes de realizar una prescripción de desmopresina en hombres con nocturia secundaria a poliuria nocturna. La dosis óptima difiere entre pacientes, en hombres menores de 65 años se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas (0.1 mg/día) y se puede elevar gradualmente hasta una dosis de 0.4 mg/día semanalmente hasta lograr su máxima eficacia. La desmopresina se debe tomar una vez al día antes de acostarse. Los pacientes deben evitar la ingesta de líquidos una hora antes y hasta ocho horas después de tomar la dosis.

En pacientes mayores de 65 años se deben administrar dosis bajas de desmopresina y en hombres mayores de 65 años, las dosis bajas de desmopresina no se deben utilizar si las concentraciones séricas de sodio están por debajo de lo normal, es decir, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una hiponatremia potencial. Los urólogos deben tener precaución cuando formulen desmopresina a dosis bajas en pacientes que tengan un riesgo elevado de hiponatremia como es el caso de los mayores de 75 años.

#### **5.5.3.2 Medicamentos para tratar la DTUB**

Cuando se diagnostica una DTUB y se está considerando como causa la nocturia, los medicamentos utilizados para mejorar el almacenamiento (y la evacuación) en SOUB deben ser tenidos en cuenta. Los medicamentos que se pueden utilizar incluyen; antagonistas alfa uno adrenérgicos selectivos (373) anticolinérgicos (374-376), inhibidores de la 5 AR (377) y los inhibidores de 5PDE (378). Sin embargo el tamaño del efecto de esos medicamentos es generalmente bajo, o no presentan una diferencia significativa con respecto al placebo cuando se utilizan para el tratamiento solo de la nocturia (365). La información de los medicamentos para VH (antimcolinérgicos, agonistas beta 3) es predominantemente mayor en la población

femenina. No se han identificado estudios que evalúen el impacto del tratamiento para la VH en hombres con nocturia (365). Las terapias combinadas tampoco han demostrado tener un beneficio.

### 5.5.3.3 Otros medicamentos

Otros medicamentos como inductores del sueño (379), diuréticos (380), AINES (381) y la fitoterapia (388) han sido reportados con algún grado de mejoría en la calidad de vida (365). El tamaño del efecto de estos medicamentos en la nocturia es muy bajo o no significativo comparados con placebo. Se han reportado mayores respuestas con algunos medicamentos, pero faltan estudios a gran escala que sean confirmatorios. Los medicamentos inductores del sueño aparentemente no reducen la frecuencia urinaria en la noche, pero pueden ayudar a los pacientes a volverse a dormir.

Resumen de la evidencia	NE
No se ha realizado ningún estudio clínico de terapias dirigidas a la fisiopatología.	4
No se han realizado estudios robustos de terapia comportamental como intervención primaria	4
La terapia antidiurética disminuye la frecuencia urinaria nocturna en hombres que tienen de base una severidad de síntomas mayor de dos episodios miccionales/noche	1b
Existe un riesgo elevado de hiponatremia en pacientes de 65 años o más con el tratamiento con terapia antidiurética.	1b
La terapia antidiurética incrementa la duración de sueño reparador	1b
El uso de los bloqueadores alfa uno está asociado con una mejoría del sueño reparador y la frecuencia de micciones nocturnas, los cuales tienen un efecto marginal	2
Los medicamentos anticolinérgicos pueden disminuir la severidad de la urgencia urinaria nocturna, pero la reducción de la frecuencia es muy baja o no significativa.	2
El uso de anticolinérgicos está principalmente asociado a boca seca comparado con placebo	2
Los inhibidores de la 5 AR disminuyen la severidad de la nocturia en hombres con una severidad mayor o igual a dos veces en la noche	2
La evaluación de la hiponatremia se debe realizar al principio y durante el tratamiento	1b

Recomendaciones	Grado de Recomendación
-----------------	------------------------

Tratar las causas adicionales de nocturia, incluyendo hábitos, condiciones sistémicas, desórdenes del sueño, disfunción del tracto urinario bajo, o una combinación de factores.	Débil
Discutir los cambios comportamentales con el paciente para reducir el volumen nocturno de orina y los episodios de nocturia, y mejorar la calidad del sueño.	Débil
Ofrecer desmopresina para disminuir la nocturia secundaria a la poliuria nocturna en hombres menores de 65 años de edad.	Débil
Ofrecer bajas dosis de desmopresina a hombres mayores de 65 años de edad que presentan nocturia por lo menos dos veces en la noche secundaria a poliuria nocturna.	Débil
Evaluar la hiponatremia al inicio, al día tres y al día siete, un mes después de iniciar el tratamiento, y periódicamente durante el tratamiento. Medir el sodio sérico más frecuentemente en pacientes mayores de 65 años y en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia.	Fuerte
Discuta con el paciente el beneficio potencial con respecto a los riesgos asociados del uso de la desmopresina, especialmente en hombres > de 65 años.	Fuerte
Ofrecer agonistas alfa uno adrenérgicos para tratar la nocturia en hombres que tienen nocturia asociada a SOUB.	Débil
Ofrecer medicamentos anticolinérgicos para tratar la nocturia en hombres que tienen nocturia asociada a vejiga hiperactiva.	Débil
Ofrecer inhibidores de la 5 AR para el manejo de la nocturia en hombres que tienen nocturia asociada a SOUB y una prostata aumentada de tamaño (< 40 mL).	Débil
No ofrecer inhibidores de 5PDE para el tratamiento de nocturia.	Débil

## Referencias

1. NZGG: Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. New Zealand Guidelines Group; 2001. pp 67 - 76.
2. National Institute for Clinical Excellence (February 2004, updated 2005) Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centers and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk>
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
4. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984 Sep;132(3):474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
5. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671>
6. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20963421>
7. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. , C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013. [https://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICU/D/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](https://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICU/D/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)
8. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med, 2006. 166: 2381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130393>
9. Agarwal, A., et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol, 2014. 65: 1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486308>
10. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged  $\geq$  40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. Int J Clin Pract, 2015. 69: 358. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648652>
11. Taub, D.A., et al. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. Curr Urol Rep, 2006. 7: 272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930498>
12. Gacci, M., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602293>
13. Gacci, M., et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451136>
14. Kogan, M.I., et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 2119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932562>
15. Chapple, C.R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol, 2008. 54: 563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423969>
16. Ficarra, V., et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr Urol Rep, 2014. 15: 463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312251>
17. Martin, R.M., et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. Int J Cancer, 2008. 123: 1924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661522>
18. Young, J.M., et al. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. BJU Int, 2000. 85: 1037. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848691>
19. Barry, M.J., et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 1992. 148: 1549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279218>

20. De Nunzio, C., et al. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191671>
21. Bohnen, A.M., et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 2007. 51: 1645. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320271>
22. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: A department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*. 1998;160:12-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
23. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. 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. *New Engl J Med*. 1995;332:75-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
24. Netto NR, de Lima ML, Netto MR, et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urol*. 1999;53:3146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
25. Yap, T.L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency volume chart measures. *BJU Int*, 2009. 104: 1104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
26. Brown, C.T., et al. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol*, 2004. 46: 254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>
27. Oelke M, De Wachter S, Drake MJ, et al. A practical approach to the management of nocturia. *Int J Clin Pract*. 2017;71(11):e13027. doi:10.1111/ijcp.13027
28. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, et al. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol*. 2014;32:1109-1117.
29. Everaert K, Hervé F, Bower W, et al. : How can we develop a more clinically useful and robust algorithm for diagnosing and treating nocturia? ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(S4):S46-S59. 10.1002/nau.23569
30. Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A, et al. : Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):876-81. 10.1002/nau.23149
31. Tomohiro M, Nakamura Y, Yasuda T, et al. : Effect of restricted salt intake on nocturia. *Eur Urol Suppl*. 2017;16(3):e698 10.1016/S1569-9056(17)30463-3
32. Fruit and Vegetable Intake in Relation to Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction Among Southern Chinese Elderly Men: A 4-Year Prospective Study of Mr OS Hong Kong. Liu ZM, Wong CK, Chan D, Tse LA, Yip B, Wong SY Medicine (Baltimore). 2016 Jan; 95(4):e2557.
33. Siegel AL. Pelvic floor muscle training in males: practical applications. *Urology*. 2014;84(1):1-7. doi:10.1016/j.urology.2014.03.016
34. Dorey G, Speakman MJ, Feneley R, et al. Pelvic floor muscle exercises for treating post-micturition dribble in men with erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *Urol Nurs*. 2004;24:490-512.
35. Yang DY, Lee WK. A current perspective on post-micturition dribble in males. *Investig Clin Urol*. 2019;60(3):142-147. doi:10.4111/icu.2019.60.3.142
36. Lin PH, Freedland SJ. Lifestyle and lower urinary tract symptoms: what is the correlation in men?. *Curr Opin Urol*. 2015;25(1):1-5. doi:10.1097/MOU.0000000000000121
37. Martin S, Lange K, Haren MT, et al. Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men. *J Urol*. 2014;191(1):130-137.
38. Michel, M.C., et al. Alpha1- Alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*, 2006. 147 Suppl 2: S88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
39. Kortmann, B.B., et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology*, 2003. 62: 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
40. Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004. 64: 1081.
41. Michel, M.C., et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1998. 1: 332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
42. Fusco, F., et al. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A

- Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol*, 2016. 69: 1091. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831507>
43. Boyle, P., et al. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001. 58: 717. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711348>
  44. Roehrborn, C.G. Three months' treatment with the alpha-1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006. 9: 121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
  45. Roehrborn, C.G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
  46. Roehrborn, C.G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57: 123.
  47. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet*. 1991;337:1457-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/171075>.
  48. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, et al., ALGEBI Study Group. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 1997;31:190-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
  49. Van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, et al., ALFORTI Study Group. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10mg once daily versus afluzosin 2.5mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2000;37:306-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
  50. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: A systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology*. 2005;66:7808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
  51. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, et al. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2001;87:192-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
  52. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:2387-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
  53. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, et al., European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomised, placebo-controlled, multicenter studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol*. 1996;29:155-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
  54. Lepor H, Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1998;51:892-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
  55. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl*. 2005;4:33-44.
  56. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD002081. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
  57. Brawer MK, Adams G, Epstein H, Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med*. 1993;2:929-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
  58. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al., HYCAT Investigator Group. The Hytrin Community Assessment Trial study: A one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;47:159-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
  59. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, et al. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD003851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>
  60. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized,

- placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98: 1019–24.
61. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634–40.
62. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active- controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59: 342–52.
63. Ding H, Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. *Asian J Androl.* 2013;15(1):121–128. doi:10.1038/aja.2012.102
64. Karavitakis M, Kyriazis I, Omar MI, et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(5):788–798. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.046
65. Yuan J, Liu Y, Yang Z, et al. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. *Curr Med Res Opin* 2013;29(3):279–87.
66. Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, et al. (2014) Comparative Effectiveness of Oral Drug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLOS ONE* 9(9): e107593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107593>
67. Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*, 2008. 62: 1547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
68. Barendrecht, M.M., et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*, 2005. 95 Suppl 4: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
69. Welk, B., et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ*, 2015. 351: h5398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947>
70. Chang, D.F., et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31: 664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
71. Chatziralli, I.P., et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2011. 118: 730. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168223>
72. van Dijk, M.M., et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*, 2006. 66: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
73. Gacci, M., et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2470805>
74. Rittmaster, R.S., et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81: 814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
75. Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*, 2007. 29: 17.
76. McConnell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349: 2387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
77. Roehrborn, C.G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
78. Karavitakis, M., et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019. 75: 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773327>
79. Andersen, J.T., et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*, 1995. 46: 631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
80. Kirby, R.S., et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT)

- trial. Urology, 2003. 61: 119.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
81. Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
82. Nickel, J.C., et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int, 2011. 108: 388.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>
83. Boyle, P., et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology, 1996. 48: 398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
84. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2002. 60: 434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
85. Roehrborn, C.G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol, 2008. 179: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
86. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2002. 60: 434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
87. McConnell, J.D., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
88. Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int, 2008. 101 Suppl 3: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
89. Kirby, R.S., et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. Eur Urol, 1993. 24: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
90. Tammela, T.L., et al. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1995. 154: 1466.
91. Donohue, J.F., et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. J Urol, 2002. 168: 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>
92. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>
93. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
94. Hsieh, T.F., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. PLoS One, 2015. 10: e0119694. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803433>
95. Skeldon, S.C., et al. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. J Urol, 2017. 197: 1309 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866006>
96. Chess-Williams, R., et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. J Auton Pharmacol, 2001. 21: 243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
97. Matsui, M., et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97: 9579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
98. Dmochowski, R., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. Eur Urol, 2007. 51: 1054. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
99. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2005. 174: 2273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
100. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. Jama, 2006. 296: 2319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
101. Roehrborn, C.G., et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in

- men with LUTS, including OAB. *Urology*, 2008. 72: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
102. Kaplan, S.A., *et al.* Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005. 174: 2273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
103. Yokoyama, T., *et al.* Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396723>
104. Abrams, P., *et al.* Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006. 175: 999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
105. Roehrborn, C.G., *et al.* Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int*, 2006. 97: 1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
106. Giuliano, F., *et al.* The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018163>
107. Morelli, A., *et al.* Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*, 2011. 8: 2746. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812935>
108. Vignozzi, L., *et al.* PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*, 2013. 73: 1391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765639>
109. Pattanaik, S., *et al.* Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. 2018: CD010060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480763>
110. Oelke, M., *et al.* Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*, 2012. 61: 917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297243>
111. Porst, H., *et al.* Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology*, 2013. 82: 667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876588>
112. Brock, G.B., *et al.* Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol*, 2014. 191: 405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096120>
113. Roehrborn, C.G., *et al.* Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445278>
114. Oelke, M., *et al.* Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged  $\geq 75$  years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU International*, 2017. 119: 793. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988986>
115. Matsukawa, Y., *et al.* Effects of tadalafil on storage and voiding function in patients with male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A urodynamic-based study. *Int J Urol*, 2018. 25: 246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164680>
116. Gacci, M., *et al.* A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012. 61: 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405510>
117. Pattanaik, S., *et al.* Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. 2018: CD010060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480763>
118. Matsukawa, Y., *et al.* Effects of tadalafil on storage and voiding function in patients with male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A urodynamic-based study. *Int J Urol*, 2018. 25: 246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164680>
119. Casabe, A., *et al.* Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men

- with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096118>
120. Madersbacher, S., *et al.* Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
121. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*, 2004. 172: 1792. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
122. Levin, R.M., *et al.* A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res*, 2000. 28: 201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
123. Habib, F.K., *et al.* Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7: 195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
124. Scaglione, F., *et al.* Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on  $\alpha$ -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*, 2008. 82: 270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
125. De Monte, C., *et al.* Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol*, 2014. 14: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112532>
126. Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta<sub>3</sub>-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*, 2017. 21: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361520>
127. Chapple, C.R., *et al.* Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 296. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283>
128. Herschorn, S., *et al.* A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. 82: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769122>
129. Khullar, V., *et al.* Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182126>
130. Nitti, V.W., *et al.* Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*, 2013. 189: 1388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079373>
131. Yamaguchi, O., *et al.* Efficacy and Safety of the Selective beta<sub>3</sub>-Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*, 2015. 7: 84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663687>
132. Sebastianelli, A., *et al.* Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*, 2018. 25: 196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205506>
133. Liao, C.H., *et al.* Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. *Urology*, 2018. 117: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630956>
134. Kuo, H.C., *et al.* Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a beta<sub>3</sub>-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130281>
135. Abrams, P., *et al.* Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*, 2017. 35: 827. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514371>
136. Ichihara, K., *et al.* A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*, 2015. 193: 921.
137. Matsuo, T., *et al.* The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor blocker monotherapy: Prospective analysis of elderly men. *BMC Urol*, 2016. 16: 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473059>

138. Matsukawa, Y., *et al.* Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: A randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779375>
139. Herschorn, S., *et al.* A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. 82: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769122>
140. Khullar, V., *et al.* Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182126>
141. Nitti, V.W., *et al.* Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*, 2013. 189: 1388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079373>
142. White, W.B., *et al.* Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens*, 2018. 12: 768. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181042>
143. Chapple, C.R., *et al.* Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 296. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283>
144. Lee, Y.K., *et al.* Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*, 2018. 18: 1330. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931793>
145. Wagg, A., *et al.* Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Current medical research and opinion*, 2016. 32: 621. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828974>
146. Herschorn, S., *et al.* Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*, 2017. 120: 562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418102>
147. Chapple, C.R., *et al.* Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*, 2017. 72: 389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196724>
148. Kirby, R.S., *et al.* Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 2003. 61: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
149. Lepor, H., *et al.* The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
150. Debruyne, F.M., *et al.* Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 1998. 34: 169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
151. McConnell, J.D., *et al.* The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349: 2387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
152. Nickel, J.C., *et al.* Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *Cmaj*, 1996. 155: 1251.
153. Roehrborn, C.G., *et al.* The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57: 123.
154. Barkin, J., *et al.* Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*, 2003. 44: 461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
155. Nickel, J.C., *et al.* Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J*, 2008. 2: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
156. Athanasopoulos, A., *et al.* Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet

- obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*, 2003. 169: 2253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
157. Roehrborn, C.G., *et al.* Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*, 2015. 116: 450. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565364>
158. Roehrborn, C.G., *et al.* Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int*, 2014. 113: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127818>
159. Kaplan, S.A., *et al.* Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. *J Urol*, 2016. 195: 1825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678956>
160. Gacci, M., *et al.* Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055>
161. Kaplan, S.A., *et al.* Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006. 296: 2319. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
162. Athanasopoulos, A., *et al.* Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*, 2003. 169: 2253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
163. Chapple, C., *et al.* Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol*, 2009. 56: 534. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070418>
164. Yang, Y., *et al.* Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)*, 2007. 120: 370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
165. Lee, H.N., *et al.* Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *International Journal of Clinical Practice*, 2015. 69: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606>
166. Roehrborn, C.G., *et al.* Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology*, 2008. 72: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
167. Athanasopoulos, A., *et al.* The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol*, 2011. 60: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497434>
168. Kaplan, S.A., *et al.* Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 2011. 65: 487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210910>
169. Kim, H.J., *et al.* Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One*, 2017. 12: e0169248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072862>
170. Van Kerrebroeck, P., *et al.* Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013. 64: 398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537687>
171. Drake, M.J., *et al.* Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*, 2015. 67: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148>
172. Drake, M.J., *et al.* Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int*, 2016. 117: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003>
173. Cornu, J.N., *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract

- Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972732>
174. Reich, O., et al. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol*, 2006. 49: 970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
175. Madersbacher, S., et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol*, 2005. 47: 499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249>
176. Eredics, K., et al. Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade? *Urology*, 2018. 118: 152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733869>
177. Lourenco, T., et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol*, 2010. 28: 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744>
178. Madersbacher, S., et al. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int*, 1999. 83: 227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
179. Reich, O., et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol*, 2008. 180: 246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499179>
180. Rassweiler, J., et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)—incidence, management, and prevention. *Eur Urol*, 2006. 50: 969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429>
181. Riedinger, C.B., et al. The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019. 22: 303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385836>
182. Issa, M.M. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol*, 2008. 22: 1587. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041>
183. Rassweiler, J., et al. Bipolar transurethral resection of the prostate—technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2007. 16: 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673>
184. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*, Protocol 2014. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub3/full>
185. Burke, N., et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology*, 2010. 75: 1015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854492>
186. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol*, 2009. 56: 798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
187. Omar, M.I., et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int*, 2014. 113: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053602>
188. Inzunza, G., et al. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? Reseccion transuretral bipolar o monopolar para hiperplasia prostática benigna?, 2018. 18: e7134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351269>
189. Treharne, C., et al. Economic Value of the Transurethral Resection in Saline System for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in England and Wales: Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-Consequence Model. *Eur Urol focus*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753756>
190. Autorino, R., et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*, 2009. 55: 922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185975>
191. Chen, Q., et al. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 1339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477825>
192. Fagerstrom, T., et al. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol*, 2011. 25: 1043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568691>
193. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP—A prospective, randomized,

- long-term comparison. *Urology*, 2011. 78: 930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802121>
194. Giulanelli, R., et al. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*, 2013. 85: 86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820656>
195. Mamoulakis, C., et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*, 2013. 63: 667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102675>
196. Xie, C.Y., et al. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Yonsei Med J*, 2012. 53: 734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665339>
197. Komura, K., et al. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial. *BJU Int*, 2015. 115: 644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909399>
198. Kumar, N., et al. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 2018. 10: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168018>
199. National Institute for Health and Care Excellence. The TURis system for transurethral resection of the prostate. *NICE Guidelines*, 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg23>
200. Stucki, P., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial focusing on bleeding complications. *J Urol*, 2015. 193: 1371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464004>
201. Akman, T., et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. *BJU Int*, 2013. 111: 129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672229>
202. El-Assmy, A., et al. Erectile and ejaculatory functions changes following bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1569. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30083842>
203. Mamoulakis, C., et al. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int*, 2013. 112: 109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490008>
204. Botto, H., et al. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. *J Endourol*, 2001. 15: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339400>
205. Bucuras, V., et al. Bipolar vaporization of the prostate: Is it ready for the primetime? *Ther Adv Urol*, 2011. 3: 257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164195>
206. Reich, O., et al. Plasma Vaporisation of the Prostate: Initial Clinical Results. *Eur Urol*, 2010. 57: 693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482414>
207. Reich, O., et al. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostate (TUVP), resection of the prostate (TURP), and vaporization-resection of the prostate (TUVRP). *Urol Res*, 2002. 30: 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942320>
208. Gallucci, M., et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol*, 1998. 33: 359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612677>
209. Poulakis, V., et al. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438>
210. Dunsmuir, W.D., et al. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2003. 6: 182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438>
211. Fung, B.T., et al. Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporesction and conventional transurethral resection of the prostate. *Asian J Surg*, 2005. 28: 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691793>
212. Karaman, M.I., et al. Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol*, 2005. 19: 734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053367>
213. Hon, N.H., et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate:

- physiological changes, early complications and long-term followup. *J Urol*, 2006. 176: 205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753403>
214. Kaya, C., et al. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int*, 2007. 99: 845. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378844>
215. Geavlete, B., et al. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int*, 2010. 106: 1695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518763>
216. Nuhoglu, B., et al. The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*, 2011. 87: 400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086154>
217. Zhang, S.Y., et al. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button-type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl)*, 2012. 125: 3811. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23106879>
218. Falahatkar, S., et al. Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 346. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010300>
219. Geavlete, B., et al. Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostate and standard monopolar resection: A prospective, randomised comparison of a new technological advance. *BJU Int*, 2014. 113: 288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053794>
220. Yip, S.K., et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol*, 2011. 25: 1889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21923418>
221. Elsakka, A.M., et al. A prospective randomised controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. *Arab J Urol*, 2016. 14: 280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900218>
222. Lee, S.W., et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis. *Int Neurourol J*, 2013. 17: 59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23869269>
223. Wroclawski, M.L., et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: A systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. *BJU Int*, 2016. 117: 662. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299915>
224. Robert, G., et al. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. *World J Urol*, 2015. 33: 549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159871>
225. Kuntz, R.M., et al. 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. *Eur Urol*, 2008. 53: 160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
226. Naspro, R., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol*, 2006. 50: 563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713070>
227. Skolarikos, A., et al. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol*, 2008. 22: 2333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837655>
228. Varkarakis, I., et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*, 2004. 64: 306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302484>
229. Gratzke, C., et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 2007. 177: 1419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382744>
230. Chen, S., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol*, 2014. 66: 284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502959>
231. Li, M., et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015. 10: e0121265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826453>
232. Lin, Y., et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*, 2016. 34: 1207.
233. Salonia, A., *et al.* Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*, 2006. 68: 302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904441>
234. Ou, R., *et al.* Transurethral enucleation and resection of the prostate vs transvesical prostatectomy for prostate volumes >80 mL: a prospective randomized study. *BJU Int*, 2013. 112: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795788>
235. Rao, J.M., *et al.* Plasmakinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. *Urology*, 2013. 82: 176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601443>
236. Ceavlete, B., *et al.* Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? *J Endourol*, 2015. 29: 323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111385>
237. Tubaro, A., *et al.* A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2001. 166: 172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435849>
238. Gilling, P.J., *et al.* Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol*, 1995. 9: 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476>
239. Tan, A., *et al.* Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg*, 2007. 94: 1201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384>
240. Yin, L., *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol*, 2013. 27: 604. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167266>
241. Gilling, P.J., *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int*, 2012. 109: 408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883820>
242. Elmansy, H.M., *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. *J Urol*, 2011. 186: 1972. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944127>
243. Toohar, R., *et al.* A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004. 171: 1773. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076275>
244. Gilling, P.J., *et al.* Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. *J Urol*, 1997. 157: 149A. [No abstract available].
245. Lourenco, T., *et al.* Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 2008. 337: a449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932>
246. Naqvi, S.A., *et al.* High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. *J Endourol*, 2000. 14: 677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411>
247. El Tayeb, M.M., *et al.* Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. *J Endourol*, 2016. 30: 805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065437>
248. Sun, J., *et al.* Safety and feasibility study of holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) on patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT). *World J Urol*, 2018. 36: 271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29138929>
249. Briganti, A., *et al.* Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol*, 2006. 175: 1817. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600770>
250. Li, Z., *et al.* The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3862. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310968>
251. Elshal, A.M., *et al.* Prospective controlled assessment of men's sexual function changes following Holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostate hyperplasia. *International Urol Nephrol*, 2017. 49: 1741. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780626>

252. Kim, M., *et al.* Pilot study of the clinical efficacy of ejaculatory hood sparing technique for ejaculation preservation in Holmium laser enucleation of the prostate. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007827>
253. Elzayat, E.A., *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. *Eur Urol*, 2007. 52: 1465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498867>
254. Du, C., *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate: the safety, efficacy, and learning experience in China. *J Endourol*, 2008. 22: 1031. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18377236>
255. Robert, G., *et al.* Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int*, 2016. 117: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781490>
256. Aho, T., *et al.* Description of a modular mentorship programme for holmium laser enucleation of the prostate. *World J Urol*, 2015. 33: 497. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271105>
257. Thangasamy, I.A., *et al.* Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol*, 2012. 62: 315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575913>
258. Bouchier-Hayes, D.M., *et al.* A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int*, 2010. 105: 964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196>
259. Capitan, C., *et al.* GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*, 2011. 60: 734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658839>
260. Skolarikos, A., *et al.*, 80W PVP versus TURP: results of a randomized prospective study at 12 months of follow-up. , in Abstract presented at: American Urological Association annual meeting. 2008: Orlando, FL, USA.
261. Zhou, Y., *et al.* Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a metaanalysis of the published results of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2016. 31: 485. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868032>
262. Thomas, J.A., *et al.* A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol*, 2016. 69: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283011>
263. Al-Ansari, A., *et al.* GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol*, 2010. 58: 349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605316>
264. Pereira-Correia, J.A., *et al.* GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int*, 2012. 110: 1184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257240>
265. Elmansy, H., *et al.* Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2012. 188: 216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591968>
266. Chung, D.E., *et al.* Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2011. 186: 977. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791350>
267. Reich, O., *et al.* High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol*, 2005. 173: 158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063>
268. Ruszat, R., *et al.* Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol*, 2007. 51: 1031. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945475>
269. Sandhu, J.S., *et al.* Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J Endourol*, 2005. 19: 1196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359214>
270. Lee, D.J., *et al.* Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral

- Anticoagulation. *Urology*, 2016. 91: 167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829717>
271. Jackson, R.E., *et al.* Risk factors for delayed hematuria following photoselective vaporization of the prostate. *J Urol*, 2013. 190: 903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538242>
272. Knapp, G.L., *et al.* Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. *BJU International*, 2017. 119: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544292>
273. Woo, H., *et al.* Outcome of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with large prostates (>80 ml). *Eur Urol Suppl* 2008. 7: 378. [https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00027-4/pdf](https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056(08)00027-4/pdf)
274. Rajbabu, K., *et al.* Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. *BJU Int*, 2007. 100: 593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771>
275. Ruzsat, R., *et al.* Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. *Eur Urol*, 2006. 50: 1040. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481099>
276. Horasanli, K., *et al.* Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology*, 2008. 71: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308094>
277. Alivizatos, G., *et al.* Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol*, 2008. 54: 427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069117>
278. Bouchier-Hayes, D.M., *et al.* KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol*, 2006. 20: 580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819>
279. Bruyere, F., *et al.* Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol*, 2010. 58: 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466480>
280. Bach, T., *et al.* Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. *Eur Urol*, 2012. 61: 317. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033173>
281. Razzaghi, M.R., *et al.* Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Urology*, 2014. 84: 526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168526>
282. Cetinkaya, M., *et al.* 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. *Urol J*, 2015. 12: 2355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571321>
283. Xu, A., *et al.* A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol*, 2013. 27: 1254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879477>
284. Wu, G., *et al.* A comparative study of diode laser and plasmakinetic in transurethral enucleation of the prostate for treating large volume benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 12-month follow-up. *Lasers in medical science*, 2016. 31: 599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822403>
285. Zou, Z., *et al.* Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. *World J Urol*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459994>
286. Lusuardi, L., *et al.* Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. *J Urol*, 2011. 186: 1967. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944122>
287. Zhang, J., *et al.* 1470 nm Diode Laser Enucleation vs Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Study. *J Endourol*, 2019. 33: 211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489151>
288. Chiang, P.H., *et al.* GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med*, 2010. 42: 624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20806388>

289. Ruzsat, R., *et al.* Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state highintensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2009. 104: 820. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239441>
290. Seitz, M., *et al.* The diode laser: a novel side-firing approach for laser vaporisation of the human prostate--immediate efficacy and 1-year follow-up. *Eur Urol*, 2007. 52: 1717. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628326>
291. Shaker, H.S., *et al.* Quartz head contact laser fiber: a novel fiber for laser ablation of the prostate using the 980 nm high power diode laser. *J Urol*, 2012. 187: 575. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177175>
292. Tiburtius, C., *et al.* A prospective, randomized comparison of a 1940 nm and a 2013 nm thulium: yttrium-aluminum-garnet laser device for Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP): First results. *Indian J Urol*, 2015. 31: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624576>
293. Bach, T., *et al.* Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate. *World J Urol*, 2009. 27: 541. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184038>
294. Herrmann, T.R., *et al.* Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol*, 2010. 28: 45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063164>
295. Bach, T., *et al.* Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. *World J Urol*, 2010. 28: 39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669645>
296. Jiang, H., *et al.* Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Lower urinary tract symptoms*, 2016. 8: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27619781>
297. Zhao, C., *et al.* Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 2016. 26: 789. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500451>
298. Cui, D., *et al.* A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol*, 2014. 32: 683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913094>
299. Yang, Z., *et al.* Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers Med Sci*, 2016. 31: 1797. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677474>
300. Sun, F., *et al.* Long-term results of thulium laser resection of the prostate: a prospective study at multiple centers. *World J Urol*, 2015. 33: 503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487702>
301. Bach, T., *et al.* Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol*, 2011. 186: 2323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014812>
302. Hauser, S., *et al.* Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urol Int*, 2012. 88: 390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627127>
303. Netsch, C., *et al.* Comparison of 120-200 W 2 mum thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. *J Endourol*, 2012. 26: 224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191688>
304. Netsch, C., *et al.* 120-W 2-microm thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. *BJU Int*, 2012. 110: 96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085294>
305. Erol, A., *et al.* High power diode laser vaporization of the prostate: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2009. 182: 1078. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616811>
306. Feng, L., *et al.* Thulium Laser Enucleation Versus Plasmakinetic Enucleation of the Prostate: A Randomized Trial of a Single Center. *J Endourol*, 2016. 30: 665. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886719>
307. Xia, S.J., *et al.* Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2008. 53: 382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566639>
308. Zhang, F., *et al.* Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology*, 2012. 79: 869. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342411>
309. Chang, C.H., *et al.* Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study.

- BMC Urol, 2015. 15: 40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956819>
310. Netsch, C., *et al.* Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. *World J Urol*, 2014. 32: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657354>
311. Sener, T.E., *et al.* Thulium laser vaporessection of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/ anticoagulant therapy? *Invest Clin Urol*, 2017. 58: 192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480345>
312. Fu, W.J., *et al.* Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporessection of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. *Urology*, 2010. 75: 194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819535>
313. Peng, B., *et al.* A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2013. 111: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107074>
314. Szlauer, R., *et al.* Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. *Eur Urol*, 2009. 55: 368. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022557>
315. Gross, A.J., *et al.* Complications and early postoperative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. *Eur Urol*, 2013. 63: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245687>
316. Tiburtius, C., *et al.* Impact of thulium VapoEnucleation of the prostate on erectile function: a prospective analysis of 72 patients at 12-month follow-up. *Urology*, 2014. 83: 175. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24103563>
317. Wang, Y., *et al.* Impact of 120-W 2-mum continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. *Lasers Med Sci*, 2014. 29: 689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828495>
318. Chung, J.S., *et al.* Longitudinal changes in erectile function after thulium:YAG prostatectomy for the treatment of benign prostatic obstruction: a 1-year follow-up study. *Lasers in Medical Science*, 2017. 32: 1517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685201>
319. Swiniarski, P.P., *et al.* Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. *Cent European J Urol*, 2012. 65: 130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578948>
320. Becker, B., *et al.* Thulium vapoenucleation of the prostate versus holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of large volume prostates: preliminary 6-month safety and efficacy results of a prospective randomized trial. *World J Urol*, 2018. 36
321. Chin, P.T., *et al.* Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2012. 79: 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22202539>
322. McNicholas, T.A., *et al.* Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. *Eur Urol*, 2013. 64: 292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357348>
323. Roehrborn, C.G., *et al.* The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol*, 2013. 190: 2161. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764081>
324. Woo, H.H., *et al.* Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*, 2011. 108: 82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154526>
325. Woo, H.H., *et al.* Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*, 2012. 9: 568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172161>
326. Perera, M., *et al.* Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466940>
327. Roehrborn, C.G., *et al.* Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*, 2015. 22: 7772. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068624>
328. Roehrborn, C.G., *et al.* Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*, 2017. 24: 8802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646935>
329. Sonksen, J., *et al.* Prospective, Randomized, Multinational Study of Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate: 12-month

- Results from the BPH6 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937539>
330. Gratzke, C., et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU International*, 2017. 119: 767. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862831>
331. Magistro, G., et al. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195444>
332. Marberger, M., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098762>
333. McVary, K.T., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 192: 150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508634>
334. Shim, S.R., et al. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560471>
335. Elhilali, M.M., et al. Prospective, randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter phase IIb clinical trial of the pore forming protein PRX302 for targeted treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2013. 189: 1421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142202>
336. Denmeade, S.R., et al. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2011. 59: 747. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129846>
337. Shore, N., et al. Fexapotide trifluate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. *World J Urol*, 2018. 36: 801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380128>
338. Speakman, M.J., et al. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31204291>
339. Mariano, M.B., et al. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2002. 167: 2528. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992078>
340. Sotelo, R., et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol*, 2008. 179: 513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076926>
341. Lucca, I., et al. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2015. 33: 563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879405>
342. Autorino, R., et al. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484140>
343. Pokorny, M., et al. Robot-assisted Simple Prostatectomy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Enlargement: Surgical Technique and Outcomes in a High-volume Robotic Centre. *Eur Urol*, 2015. 68: 451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887786>
344. Sorokin, I., et al. Robot-Assisted Versus Open Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Glands: A Propensity Score-Matched Comparison of Perioperative and Short-Term Outcomes. *J Endourol*, 2017. 31: 1164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854815>
345. Porpiglia, F., et al. Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. *BJU Int*, 2015. 116: 278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382816>
346. Porpiglia, F., et al. 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int*, 2018. 122: 106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29359881>
347. MacRae, C., et al. How I do it: Aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. *Can J Urol*, 2016. 23: 8590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995858>
348. Gilling, P., et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 2018. 199: 1252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360529>

349. Gilling, P.J., et al. Randomized Controlled Trial of Aquablation versus Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia: One-year Outcomes. *Urology*, 2019. 125: 169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552937>
350. Desai, M., et al. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 mL): 6-month results from the WATER II trial. *BJU Int*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734990>
351. McVary, K.T., et al. Erectile and Ejaculatory Function Preserved With Convective Water Vapor Energy Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. *J Sex Med*, 2016. 13: 924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27129767>
352. Roehrborn, C.G., et al. Convective Thermal Therapy: Durable 2-Year Results of Randomized Controlled and Prospective Crossover Studies for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 2017. 197: 1507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993667>
353. McVary, K.T., et al. Rezum Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. *Urology*, 2019. 126: 171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30677455>
354. Abt, D., et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ*, 2018. 361: k2338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29921613>
355. Ray, A.F., et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int*, 2018. 122: 270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645352>
356. Bhatia, S., et al. Prostate Artery Embolization in Patients with Prostate Volumes of 80 mL or More: A Single-Institution Retrospective Experience of 93 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 2018. 29: 1392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217744>
357. Gao, Y.A., et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*, 2014. 270: 920. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475799>
358. Carnevale, F.C., et al. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016. 39: 44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506952>
359. Mallin, B., et al. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2019. 29: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948079>
360. Shim, S.R., et al. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Urol*, 2017. 197: 465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592008>
361. Jiang, Y.L., et al. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *BMC Urol*, 2019. 19: 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30691478>
362. Moreira, A.M., et al. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017. 40: 1490. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795212>
363. Zumstein, V., et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292422>
364. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. *NICE Guidelines*, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611>
365. Sakalis, V.I., et al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*, 2017. 72: 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666669>
366. Marshall, S.D., et al. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881866>

367. Cannon, A., et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int*, 1999. 84: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444118>
368. Han, J., et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 10: CD012059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055129>
369. Weiss, J.P., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*, 2013. 190: 965. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454402>
370. Sand, P.K., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*, 2013. 190: 958. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454404>
371. Juul, K.V., et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int*, 2017. 119: 776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862898>
372. Cohn, J.A., et al. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. 10: 1281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048257>
373. Djavan, B., et al. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: Preliminary results of a pilot study. *Eur Urol Suppl*, 2005. 4: 1119. [https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056\(04\)00127-7/fulltext](https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056(04)00127-7/fulltext)
374. Yokoyama, O., et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology*, 2014. 83: 750. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518285>
375. Yokoyama, O., et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol*, 2011. 186: 170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575976>
376. Johnson, T.M., 2nd, et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007. 178: 2045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869295>
377. Oelke, M., et al. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. *World J Urol*, 2014. 32: 1141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903347>
378. Oelke, M., et al. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol*, 2014. 32: 1127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504761>
379. Drake, M.J., et al. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol*, 2004. 171: 1199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767300>
380. Reynard, J.M., et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol*, 1998. 81: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488061>
381. Falahatkar, S., et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*, 2008. 72: 813. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692876>
382. Sigurdsson, S., et al. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. *Scand J Urol*, 2013. 47: 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323790>