



TRATAMIENTO DE LA H.B.P. REALIDADES PRESENTES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

J. VICENTE RODRÍGUEZ

Servicio de Urología. Fundación Puigvert. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

H.B.P. Tratamiento medicamentoso/quirúrgico. Alternativas. Perspectivas terapéuticas futuras.

KEY WORDS:

B.P.H. Drug/surgical treatment. Alternative options. Future therapeutic perspectives.

Actas Urol Esp. 26 (7): 481-490, 2002

RESUMEN

Artículo de revisión que ofrece una visión de presente y una predicción evolutiva de futuro de una patología sometida en los últimos años a una progresiva rigurosidad en su evaluación científica.

Se aborda secuencialmente la historia natural de la enfermedad, la incorporación a esta patología de conocimientos básicos que proceden de otras disciplinas y se establece la trascendencia de la valoración terapéutica de los resultados alcanzados con las alternativas médicas y quirúrgicas para el abordaje de esta patología.

El análisis de esta revisión de la hiperplasia prostática benigna se establece a partir de las realidades presentes en esta patología y las perspectivas de futuro e incluye las contribuciones más relevantes procedentes de las recomendaciones y consensos internacionales, evaluación del impacto del tratamiento farmacológico, descrédito de los tratamientos alternativos, contribución de las ciencias básicas a la comprensión de la evolución de la neoplasia prostática y al futuro del tratamiento quirúrgico (RTU) y sus alternativas.

ABSTRACT

Review article offering an up-to-date view and a forecast for the future evolution of a disease which over the last few years has been the subject of increasingly scientific thoroughness.

It deals with the natural history of the disease and the application of basic knowledge from other fields. It establishes the importance of a therapeutic evaluation of the results obtained with alternative medical and surgical approaches in the management of this entity.

This review of benign prostate hyperplasia analyses the present realities and the future perspectives of the disease. It includes the most important contributions from international consensus and recommendations, an evaluation of the impact of drug treatment, the discredit of alternative options, the contribution of basic sciences to the understanding of the development of prostate cancer and the future of surgical management (TUR) and its alternatives.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década el estudio de la HBP, se ha sometido a un estricto rigor científico. Se han realizado serios trabajos epidemiológicos en Estados Unidos¹, Europa² y España^{3,4}; se ha avanzado en el conocimiento de su Historia Natural⁵⁻⁷; se han aplicado conocimientos básicos (biología molecular, genética) en el estudio de la transformación hiperplásica benigna: importancia de las hormonas androgénicas⁸ y no androgénicas⁹, papel de los factores de crecimiento¹⁰ y su relación con la angiogénesis, células neuroendocrinas y apoptosis¹¹, etc...

Contemporáneamente ha aumentado la exigencia en la valoración terapéutica y sus resultados: implantación del criterio de medicina basada en la evidencia¹², aplicación del meta-análisis en grandes estudios multicéntricos^{13,14}, recopilación crítica de trabajos controlados y randomizados¹⁵ y comparación entre la bibliografía foránea y la propia experiencia¹⁶.

Al mismo tiempo se han puesto en marcha grandes estudios observacionales, como el proyecto europeo Triumph¹⁴, el recopilatorio alemán¹⁷, el GPRD del Reino Unido¹⁸, el Thales en Francia¹⁹ y el Consejo Nacional de Salud Prostática en España²⁰.

También durante la última década se han realizado múltiples reuniones, jornadas y congresos dedicados al estudio y tratamiento de la HBP, destacando por su importancia los cinco International Consulting on BPH celebrados en París entre 1991 y 2000.

Todo ello nos permite resaltar los logros actuales y aventurar las orientaciones futuras en el tratamiento de la HBP.

A. REALIDADES PRESENTES

I. Recomendaciones y consensos

– Terminología homologada: el respeto a los conceptos urodinámicos de obstrucción y el impacto de la bibliografía en inglés²¹, han motivado la aceptación mayoritaria de los nuevos términos en sustitución de los clásicos: en lugar de “prostatismo”: síntomas del aparato urinario inferior (LUTS), “síntomas irritativos” por síntomas de llenado (SS), “síntomas obstructivos” por síntomas de vaciado (V.S); el clásico “adenoma de próstata” por Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) y

“obstrucción prostática benigna” por obstrucción infravesical (B.O.O.).

– Cuestionarios de cuantificación de síntomas: la OMS (a través del International Consulting on BPH)²² y las Guidelines Europeas²³, incluyen los cuestionarios que deben realizarse en todos y cada uno de los pacientes con STUI. Ambas instituciones recomiendan los cuestionarios IPSS, validado en nuestro idioma²⁴; el DAN-PSSS, en vías de validación en nuestro país y el ICS male. A pesar de las dificultades, estos cuestionarios, permiten establecer criterios diagnósticos homogéneos, consiguen evaluar los síntomas de forma estandarizada, obtienen datos reproducibles y son útiles en la valoración de la respuesta terapéutica.

- Pruebas diagnósticas recomendadas: actualmente disponemos de un algoritmo diagnóstico útil y realizable por la comunidad urológica. La división entre pruebas subjetivas y objetivas, se ha consensuado^{22,23} agruparlas en dos categorías. Evaluación inicial: historia clínica, cuestionario sintomatológico, exploración clínica incluyendo tacto rectal, valoración del PSA y diario miccional. En la evaluación especializada: flujometría (Q.max), valoración de residuo post-miccional y ecografía del aparato urinario. Como pruebas condicionadas a ciertas circunstancias clínicas: estudio presión flujo, urografía intravenosa y exploración endoscóptica.

– Indicaciones y propuestas terapéuticas consensuadas: tras varios intentos de establecer “guías de decisión” de aceptación mayoritaria²⁵⁻²⁸, los International Consulting on BPH²² y su asunción por las EAU Guidelines²³, han establecido las indicaciones quirúrgicas, que se corresponden con nuestra experiencia (Tabla I)²⁹.

Es importante incluir en nuestras decisiones la elección compartida con el paciente y el concepto de “indicación relativa de cirugía”, que debe instaurarse tras el intento fallido del tratamiento medicamentoso. En nuestra experiencia²⁹ las indicaciones relativas representaron el 25,7% de los pacientes ingresados en nuestro Centro, para solución quirúrgica definitiva.

Los casos en que se recomienda la “espera vigilada”, se corresponden con pacientes de sintomatología leve (IPSS 0-7), que apenas altera su calidad de vida y sin anomalías detectadas en la primera evaluación²⁶.

TABLA I

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN HBP

Recomendaciones: OMS 2000 - EAU 2001	*F.P. nº casos (1038 RTUs en 1484 c.)	%
Retención urinaria: RAO y R. Crónica (RPM > 100 M)	RAO: 450 c. R. crónica 247 c	76,7
Litiasis vesical (+ obstrucción)	142 c.	13,6
Divertículo vesical (+ obstrucción)	67 c.	6,4
Infección urinaria recurrente	30 c.	3,0
Hematuria recurrente (causa prostática)	9 c.	0,8
Fallo renal (creatinina > 1,5)	59 c.	5,6
Sintomatología: IPSS = 20-25 Q.L. 5-6	-	42
Flujometría: Q.max < 10 ml/seg.	-	74

*Fundació Puigvert (F.P.): basado en 2412 c. De tto. de HBP: RTU 1482 c.; TUIP 341 c.; C. abierta 473 c.; alternativas: 116 c.

Con estas indicaciones podemos establecer, en los pacientes de HBP sintomáticos y con patología obstructiva, un algoritmo terapéutico como se refleja en la Figura 1.

Siguiendo este algoritmo la selección del tratamiento quirúrgico sería establecido no sólo por el tamaño prostático, sino también por su forma y crecimiento¹⁶: incisión prostática: próstatas menores de 30-35 gramos, crecimiento cervical y bilobuladas. RTU: próstatas de 30-60 gramos (o más de 60 g. si hay lóbulo medio), crecimiento endouretral-vesical y bi-trilobulada o con lóbulo medio. Cirugía abierta: próstatas más de 60 g, crecimiento endorectal o lateral y bi o trilobuladas. Las indicaciones del tratamiento medicamentoso y las alternativas instrumentales, serán expuestas a continuación.

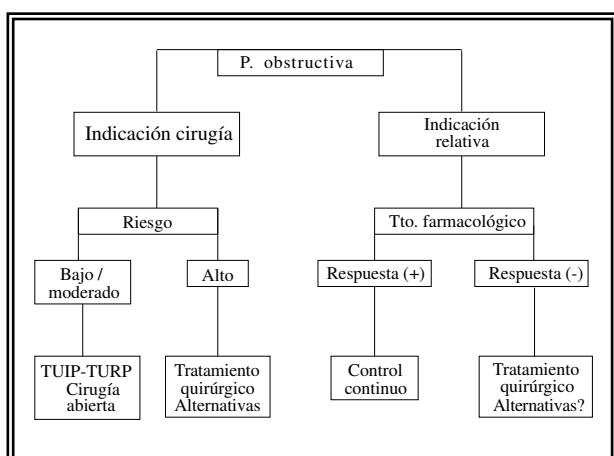
II. Impacto del tratamiento medicamentoso

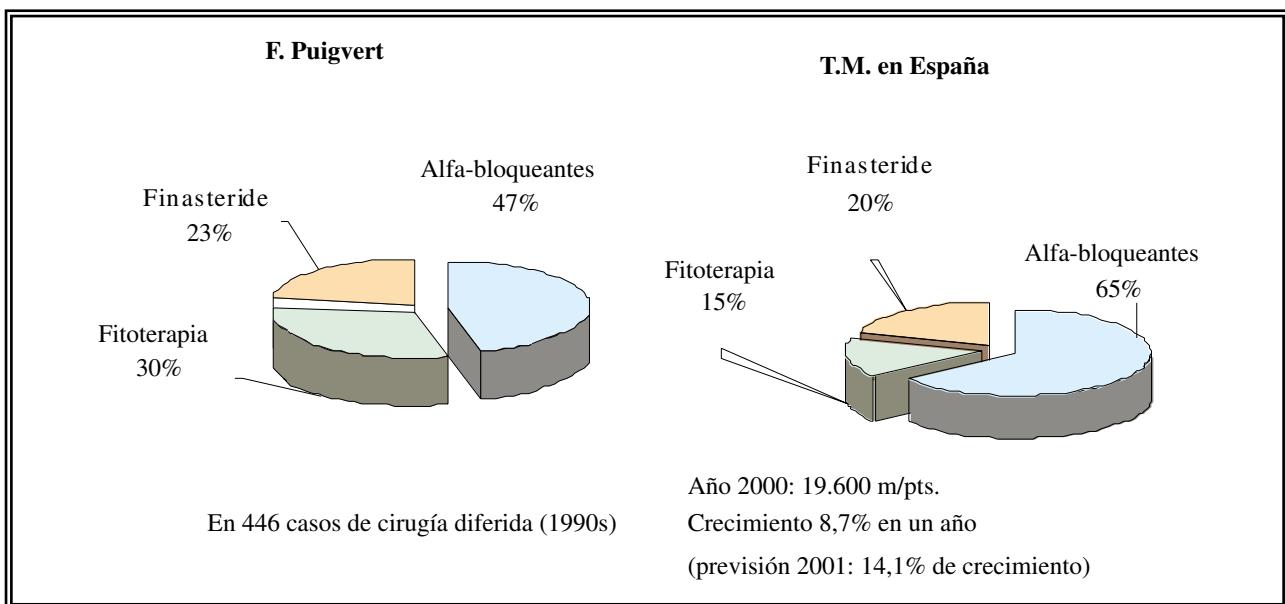
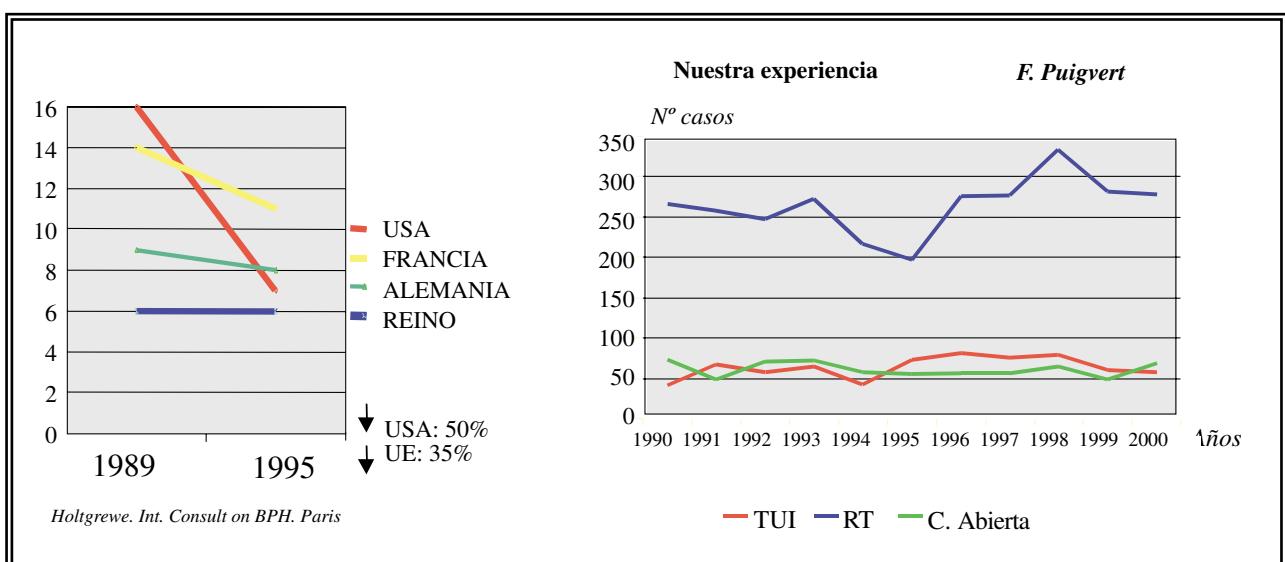
– Beneficios y eficacia: durante la última década el tratamiento medicamentoso se ha sometido al rigor científico, ha cambiado de ser sintomático a etiopatogénico³⁰, de ser valorada su respuesta con empirismo clínico a ser estudiada en grandes estudios observacionales^{17,18} y extensos grupos de pacientes basados en metaanálisis³¹⁻³³.

Como consecuencia de estos estudios, se han limitado las opciones terapéuticas en la práctica clínica a: α bloqueantes, inhibidores de la 5-α reduc-tasa y fitoterapia, con preferencias según países y centros (Fig. 2)^{34,35} y regulado por las recomendaciones del Comité de Expertos²² y EAU Guidelines²³.

Los α-bloqueantes mejor valorados y mayoritariamente aceptados son: alfusocina, doxazosina, terazosina y tramsulosina, sin que se hayan encontrado diferencias significativas en eficacia/tolerancia entre uno y otro^{36,37}, en su asociación con finasteride^{38,39}, ni se han observado modificaciones en el volumen prostático ni en los niveles del PSA⁴⁰.

Los α-bloqueantes actúan en la fracción dinámica miccional, consiguiendo reducciones sintomáticas (preferentemente síntomas de llenado) de 30 a 45% y un incremento del 15 al 30% en el flujo urinario (Qmax)⁴¹⁻⁴³, desde las primeras semanas en que se instaura el tratamiento⁴⁴. Las recomendaciones de la OMS y las Guías Europeas^{22,23} recomiendan este tratamiento medicamentoso como primer paso terapéutico en pacientes sintomáticos sin indicación quirúrgica, orientando a instaurarlo de forma discontinua.

**FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de la HBP.**

**FIGURA 2.** Impacto del tratamiento medicamentoso.**FIGURA 3.** Disminución de número de RTUPs entre 1989 y 1995.

Los inhibidores de la 5α reductasa, interfieren el paso de testosterona a dehidrotestosterona, reduciendo esta a nivel plasmático en el 75% y celular al 80% esta disminución comporta el menor tamaño/función de las células epiteliales consiguiendo reducción del volumen prostático entre el 20-30%⁴⁵; basándose en estas premisas, las indicaciones del finasteride deben orientarse a pacientes sintomáticos con próstatas de mediano/gran volumen (superiores a 40 gr)³². Sus beneficios clínicos deben valorarse tardíamente (máxi-

mo efecto a los 6 meses): mejoría clínica 3-20% y disminución de flujo máximo 20-25%⁴⁶. Estudios a largo plazo (superiores a cinco años)⁴⁷⁻⁴⁹ han mostrado que el finasteride puede modificar en parte la historia natural de la HBP: pospone la retención aguda de orina, la necesidad de actuación quirúrgica y disminuye la hematuria ligada a HBP. Sus efectos colaterales se encuentran en la esfera sexual: trastornos de eyaculación 7%, disfunción eréctil 15% y en la disminución al 50% del PSA; este último se obvia multiplicando por dos la

cifra original. El Comité Internacional de Expertos y las Guías Europeas^{22,23}, recomiendan el finasteride como tratamiento de primera línea aceptable en próstatas aumentadas de tamaño y síntomas que no han desarrollado complicaciones serias, debiendo esperar al menos tres meses para valorar sus resultados.

La fitoterapia, con diferente aceptación en diferentes países, se ha sometido a extensos, aunque cortos, estudios observacionales³³, se han comparado con finasteride⁵⁰ y transulosina (estudio PERMAL) y se han realizado estudios in vitro, demostrando disminución de la concentración de DHT, inhibición de ciertos factores de crecimiento y actividad antiinflamatoria⁵¹. Clínicamente la fitoterapia tiene excelente tolerancia y aceptable eficacia sintomática (37% en la reducción de síntomas y 1,5 a 3 de incremento del Qmax). Sin embargo el Comité Internacional²², sugiere mayor y más prolongados estudios para recomendarla.

El tratamiento medicamentoso en su conjunto ha progresado en aceptación por parte del urólogo y del paciente. Representa en la actualidad el primer paso terapéutico en casos de indicación relativa de cirugía y su impacto ha hecho descender el número de RTUs, aunque de forma diferente según países y centros (Fig. 3).

III. Descrédito de los tratamientos alternativos

Es un hecho asumido por la comunidad urológica, que las alternativas instrumentales han descendido drásticamente. En una encuesta⁵², sobre las preferencias terapéuticas en 1994 y 1998, las alternativas descendían significativamente, mientras que la RTU permanecía casi invariable.

Alternativas como el TUPI, Hipertermia transrectal y divulsión en balón, han sido excluidas por su fracaso terapéutico⁵³, otras como el HIFU han quedado restringidas como grupos de estudio.

TABLA II

ALTERNATIVAS A LAS ALTERNATIVAS = TURP

%	TURP	TUIP	VLAP	CL	IL	HOL	TUNA	TUMT	TUV
1 año	2,6	(4,4)	6 (15)	8 (6)	5 (9,7)	2	20 (18,2)	12	2
2-3 años	(2,3)	14	23	189	6	ND	18,3	29	ND
3-4 años	5,5	ND	43,8	23	ND	ND	ND	41	ND

Los tratamientos alternativos, que florecieron en la época de los 90, se han desacreditado por tres razones:

1. No han alcanzado los niveles de eficacia, preferentemente objetiva, y han superado los índices de retratamiento al compararla con la RTU (Tabla II)⁵⁴.

2. Se han realizado recopilaciones críticas de trabajos observacionales⁵⁵, evaluación por establecimientos asociativos²³, estudios controlados randomizados (47 trabajos)⁵⁶ y evaluaciones comparativas entre bibliografía y experiencias personales^{16,57,58}. Todos ellos han contribuido a sentar científicamente los datos objetivos y aclaratorios del verdadero papel de las alternativas.

3. Las complicaciones inherentes a la RTU, justificaron la búsqueda y desarrollo de tratamientos alternativos con la finalidad de reducir su morbilidad; esto se ha conseguido preferentemente en hemorragia operatoria, incidencia de estenosis y de eyaculación retrógrada. Sin embargo la cérvico-prostatotomía en próstatas pequeñas y la elección estricta de las indicaciones quirúrgicas, han reducido la morbilidad de la RTU, como hemos demostrado en nuestra experiencia⁵⁸.

Basándonos en los estudios comparativos randomizados⁵⁶ y nuestra propia experiencia (que expresamos entre paréntesis), hemos confeccionado las Tablas III y IV, de las que se puede deducir nuestro criterio actual:

a) *Descartamos* (no las consideramos verdaderas alternativas):

• Como alternativas a la RTU:

– Descartamos el TUPI, hipertermia y divulsión con balón que han sido abandonadas por la comunidad urológica.

– VLAP (láser de no contacto): peores resultados objetivos que la RTU. Mayor morbilidad (síntomas irritativos), elevado número de días de sonda uretral. Alto índice de re-tratamiento.

TABLA III

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS A LA RTU-TUIP

DESCARTAMOS					
RTU/ Alternativas	↓ síntomas %	↑ flujo (qmax) %	Re-tto. % (1 año)	S. irritativos %	Días de sonda
RTU	78 (70)	125 (144)	2,6 (2,3)	20 (-)	3,2 (3,4)
VLAP	61 (78)	85 (106)	6 (15)	34 (21,5)	14 (11,5)
TUNA	55 (51)	72 (21)	20 (18,2)	20 (-)	7 (-)
TUIP / ALTERNATIVAS					
TUIP ()	82	91	4,4	2,4	1,3
Láser contacto	58 (51)	80 (85)	8 (6)	ND (6)	2 (2,9)
E. vaporización	80 (78)	152 (173)	2 (2)	37 (32)	2,3 (1,2)

TABLA IV

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS A LA RTU

ACEPTAMOS					
RTU- Alternativas	↓ síntomas %	↑ flujo (Qmax) %	Retratamiento % (1 año)	S. irritativos %	Días de sonda
RTU	78 (70)	125 (144)	2,6 (2,3)	20 (-)	3,2 (3,4)
L. intersticial	58 (56)	70 (69)	5 (9,7)	16 (12,6)	8 (4,7)
TUMT	57	62	12	18,5	15
Prótesis Ø	74,3	80	11	12	-
L. Holmium	81	180	2	10	1,2

– TUNA: peores resultados subjetivos (descenso de IPSS) y objetivo (elevación de Qmax y descenso del residuo post-micccional) que la RTU. No resolutivo en pacientes portadores de sonda uretral. Mayor número de días de sonda uretral. Elevado número de re-tratamientos.

- Como alternativas a la incisión cérvico-prostática (TUIP):

– Láser de contacto: peores resultados subjetivos y objetivos que la TUIP. Mayor índice de re-tratamiento. Tiempo quirúrgico más prolongado. Mayor coste.

– Electrovaporización: similares resultados subjetivos y objetivos que la TUIP en próstatas de similar tamaño. Mayor tiempo quirúrgico. Mayor índice de síntomas irritativos. Tampoco se obtiene tejido prostático para estudio patológico.

b) Aceptamos (alternativas en casos de cirugía condicionada o como sustituto de la enucleación por cirugía abierta):

– Láser intersticial. Menores resultados en reducción de síntomas y aumento del flujo urinario, pero baja morbilidad (excepto infección urinaria), que indican su empleo en pacientes con riesgo quirúrgico aumentado.

– TUMT. Peores resultados objetivos (Qmax RPM) que la RTU, mayor índice de retratamiento y días de sonda uretral, pero sería útil en casos de indicación relativa de cirugía (tras fracaso del tratamiento medicamentoso) y puede realizarse con anestesia local y en régimen ambulatorio.

– Prótesis uretrales. Buenos resultados desobstructivos pero con alta intolerancia, complicaciones y coste; solamente asumible en pacientes con elevado riesgo quirúrgico que contraindica la intervención quirúrgica.

– Láser Holmium. Como ventajas: resultados similares a los de la RTU y cirugía abierta, pero con menor morbilidad y días de sonda uretral. Como desventajas: desconocida efectividad a largo plazo. Técnica que sugiere larga curva de aprendizaje. Tiempo quirúrgico elevado (por tiempo de fragmentación prostática intravesical y altísimo coste).

B. PERSPECTIVAS FUTURAS

– Ayuda de las Ciencias Básicas en el conocimiento y frenado de la evolución de la HBP.

La investigación básica, la medicina genética y la farmacogenómica, permitirán en el futuro conocer e influir selectivamente sobre la historia natural de la HBP, frenando su desarrollo hiperplásico⁵⁹.

La irrupción genética, medicamentosa, etc., capaz de romper el equilibrio entre factores de proliferación y de apoptosis celular, condicionarán el futuro terapéutico⁶⁰.

Entre los factores que influyen en la proliferación celular es conocido el papel de la dehidrotestosterona, por lo que se buscarán tratamientos que suprimirán su producción inhibiendo la 5 α-reductasa 1 y 2; no es tan conocido el papel de los estrógenos pero se sabe que se generan desde los andrógenos por la acción de la enzima aromatasa, por lo que serán desarrollados nuevos inhibidores de la

aromatasa sin interferencia en la esfera sexual. Ambos grupos hormonales precisan de mediadores locales ligados a receptores específicos, entre los que se encuentran los factores de crecimiento: EGF, FGF, etc.; en la actualidad se están ensayando diversos fármacos antagonistas de los F.C. e inhibidores de la angiogénesis: suramina, somatostatina, betabucilo, etc, que en un futuro previsible serán específicos sobre la próstata.

Otro enfoque en investigación será la potenciación de factores apoptósicos o inhibición de los (61) antiapoptóticos. Entre los primeros están las sustancias (similares a la thapsigargina) que aumentan la concentración de calcio intracelular, las que provocan una depleción selectiva del glutation citosólico; influencia futura sobre las caspasas potenciando su capacidad apoptósica o neutralizando la actividad antiapoptósica de la proteína Bcl-2, NAIP, survivina, etc.

– Desarrollo innovador en el tratamiento medicamentoso.

A parte la perspectiva terapéutica de frenadores del desarrollo y promotores de la apoptosis celulares, en un futuro más próximo se prevé la potenciación de tratamientos medicamentosos derivados de los conocimientos actuales.

En los α-bloqueantes se buscará el equiparar la uroselectividad farmacológica con la clínica y su acción selectiva sobre receptores α₁ y también α₂^{40,62}; es previsible que se investigará sobre su capacidad apoptósica celular, partiendo de los conocimientos actuales⁵³ y de la alteración en la evolución hiperplásica, que en la actualidad se limita a la prevención de la “segunda retención aguda de orina”⁶⁴. La ingerencia en la historia natural de la HBP, está demostrada en grandes grupos observacionales con largo seguimiento, tratados con inhibidores de la 5α-reductasa⁴⁷⁻⁴⁹; en el futuro se desarrollarán compuestos con mayor capacidad inhibitoria en sus distintas isomorfas⁶².

En resumen, en el presente siglo se progresará en el tratamiento medicamentoso⁶⁵ y éste adquirirá sin duda un protagonismo terapéutico mayor del que se vislumbra en la actualidad.

– Futuro del tratamiento quirúrgico (RTU) y sus alternativas:

Dependerá de cuatro factores: 1) aplicación clínica y coste asumibles, de nuevos medicamentos capaces de influir selectivamente sobre la historia natural de la HBP, frenando el desarrollo hiperplásico prostático; 2) preferencia de los pacientes y orientaciones de la política sanitaria, entre tratamientos medicamentosos mantenidos durante años a un simple y único acto terapéutico; 3) exigencia en las indicaciones de la terapéutica, preferente en casos de complicaciones derivadas de la HBP, que reducirán el número global de actos quirúrgicos, pero asegurará su parcela terapéutica en el futuro; 4) facilidad y transformación de la "cirugía mínimamente invasiva", en cirugía "mínimamente agresiva", reduciendo drásticamente las complicaciones inherentes a su técnica: hemorragia per/post-operatoria que será reducida con nuevos desarrollos derivados de los actuales: energía por radiofrecuencia superpulsada⁶⁶, Holmium láser como fuente de energía⁶⁷, asas de nuevo diseño de sección cortante/coagulante. Desaparición del síndrome de reabsorción, mediante sistemas digitalizados de irrigación⁶⁸. Reducción de la estenosis uretral iatrógena: ausencia de dispersión eléctrica utilizando nuevas fuentes de energía (Holmium láser), nuevos resectores de menor calibre y excelente aislamiento⁶⁹. Facilidad y reducción del tiempo quirúrgico, ayudándose de sistemas robotizados⁷⁰, etc.

Las "verdaderas alternativas" del futuro, deberán obtener una respuesta subjetiva superior al tratamiento medicamentoso y desobstructiva similar al tratamiento quirúrgico, pero sin necesidad de anestesia y con menor índice de complicaciones. Las alternativas competirán con nuevos desarrollos, tratamientos medicamentosos más efectivos y tratamientos quirúrgicos menos iatrogénos; su campo de maniobra estará más limitado que en la actualidad.

En resumen, partiendo de una comunidad urológica concienciada científicamente, que asume principios clínicos consensuados y se implica en estudios básicos de investigación, en un futuro se dispondrán de nuevos tratamientos que interferirán en la historia natural de la HBP, se potenciarán los tratamientos medicamentosos y se dispondrá de nuevos desarrollos técnicos, que reducirán sensiblemente la iatrogenia quirúrgica.

REFERENCIAS

- CHUTE CG, PANSER LA, GIRMAN CJ, OESTERLING JE, GUESS HA, JACOBSEN SJ, LIEBER MM.: The prevalence of prostatism: a population - based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; **150**: 85-89.
- SAGNIER PP, GIRMAN CJ, GARRAWAY M, KUMAMOTO Y, LIEBER MM, RICHARD F, MACFARLANE G, GUESS HA, JACOBSEN SJ, TSUKAMOTO T, BOYLE P.. International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries. *Eur Urol* 1996; **29**: 15-20.
- HUNTER DJ, BERRA-UNAMUNO A, MARTÍN GORDO A.: Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older. *J Urol* 1996; **155**: 1.965-1.970.
- CHICHARRO JA, BURGOS R.: Epidemiología e historia natural. En: J. Vicente. HBP 2001: 3-19. *Acción Médica*. Barcelona 2001.
- GIRMAN CJ, JACOBSEN SJ, GUESS HA, OESTERLING JE, CHUTE CG, PANSER LA, LIEBER MM.: Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995; **153**: 1.510-1.515.
- GUESS HA.: Benign prostatic hyperplasia: antecedents and natural history. *Epidemiol Rev* 1992; **14**: 131-153.
- BERRY MJ, BEEKLEY S, BOYLE P et al.: Importance of understanding the epidemiology and natural history of BPH. In: proceedings of the International Consultation on BPH. Paris, 1991. Edited by Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C. et al. *S.C.I.* Paris 1992: 13-21.
- ISAACS JT.: Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984; **5**: 545-557.
- KREIG M, NASS R, TUMS S.: Effect of ageing on endogenous level of 5 alpha dehydrotestosterone, testosterone, estradiol and stine in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **77**: 375-381.
- WANG Q, STAMP GW, POWELL S, ABEL P, LANIA DO M, MAHONY C, LALANI EN, WAXMAN J.: Correlation between androgen receptor expression and FGF8mRNA levels in patients with prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *J Clin Pathol* 1991; **52**: 29-34.
- DI SILVERO F, SCIARRA A.: Etiopatología: aspectos novedosos. En: J. Vicente. HBP 2001: 21-39. *Acción Médica*. Barcelona, 2001.
- CARBALLIDO JA, RODRÍGUEZ VALLEJO JM, DEL LLANO JE.: Hiperplasia benigna y medicina basada en la evidencia: su aproximación a la práctica clínica. *Med Clin* 2000; **114** (supp. 2): 96-104.
- MADERSBACHER S, MARBERGER M.: Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 199; **83**: 227-237.
- ROEHRBORN CG.: Standard surgical interventions: TUIP/TURP/OPSU. En: Kirby R., McConnell JD, Fitzpatrick JM et al. Textbook of benign prostatic hyperplasia. *ISIS. Medical Media*. Oxford 1996: 341-378.
- CHAPPLE CR.: Randomised controlled trials versus real life practice in BPH. Introduction and concluding remarks. *Eur Urol* 2000; **38** (supp S1): 1-6.

16. VICENTE J.: Cirugía endoscópica de la próstata. En: J. Vicente. Tratado de Endourología. *Editorial Pulso*. Barcelona 1996: 303-411.
17. MICHEL MC, BRESSEL HU, MEHLBURGER L, GOEPEL M.: Tamsulosin: real life clinical experience in 19365 patients. *Eur Urol* 1998; **34 (Suppl. 2)**: 37-45.
18. LUKACS B.: Using a large clinical database to assess the effectiveness of alfuzosin. *Eur Urol* 1997; **32 (Suppl 2)**: 45-47.
19. DE MEY C.: α -blocker therapy for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: what are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol* 2000; **38 (Suppl S1)**: 25-39.
20. RESEL L, VELA R, CONEJERO J, JIMÉNEZ F, VICENTE J, RIOJA LA.: Hiperplasia Benigna de Próstata. Bases diagnósticas y terapéuticas (2^a Edición). *Ed. Merck Sharp Dohme*. Madrid, 1993.
21. ABRAMS P.: New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *Br Med J* 1993; **308**: 929-930.
22. CHATCLAIN CH, DENIS L, FOO JKT et al.: Recomendations of the International Scientific Comitee: evaluation and treatment of LUTS in older men. In Bening Prostatic Hiperplasia Editors: C. Chatelain, L. Denis, K.T. Foo et al.. *Health Publication* 2001: 519-531.
23. DE LA ROSETTE J, PERACHINO M, THOMAS D et al.: Guidelinenes on benign prostatic hyperplasia. In *EAU guidelines* 2001: 1-63.
24. VELA NAVARRETE R, MARTÍN ROMERO JM, CALAHORRA FJ, DAMIAN MORENO J, HERNÁNDEZ CORONADO A, BUYLE P. Validación cultural y lingüística, en castellano del baremo internacional de síntomas prostáticos (I-PSS). *Actas Urol Esp* 1994; **18**: 841-847.
25. PUPPO P.: Techniques for the prostate ablation: critical review and indication tuning in ESU postgraduate course 17. Brussels, 2000: 19-34.
26. MCCONELL JD, BARRY MJ, BRUSKEWITZ RC et al.: B.P.H: diagnosis and treatment. Quick reference guide for clinicians. Rockville: department of health and human services. *AHCPR publication* 1994; **94**: 0583.
27. TAMMELA T.: Benign prostatic hyperplasia. Practical treatment guidelines. *Drugs Aging* 1997; **10**: 349-366.
28. CAHORRAL L, BERRA A, MARTÍN A, RODRÍGUEZ A, LEIVA O, LÁZARO P.: Resultados del panel de expertos sobre indicaciones de cirugía en la HBP (II). En: LX Congreso Nacional de Urología. Santiago de Compostela, 1995: 24.
29. VICENTE J.: Tratamiento endoscópico: RTU/incisión prostática. En: J. Vicente. *HBP 2001. Acción Médica*. Barcelona, 2001: 153-182.
30. VELA-NAVARRETE R, CALAHORRA J, GONZÁLEZ C, CABRERA J, GARCÍA JV, RAMÍREZ M.: Tratamiento con hormonoterapia y fitoterapia. En: J. Vicente. *HBP 2001. Acción Médica*. Barcelona, 2001: 139-150.
31. DEBRUYNE FM, WITJES WP, FIRTZPATRICK J, KIRBY R, KIRK D, PREZIOSO D.: The International Terazosin Trial: a multicenter study of the long term efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The ITT Group. *Eur Urol* 1996; **30**: 369-376.
32. BOYLE P, GOULD AL, ROEHRBORN CG.: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; **48**: 398-405.
33. LOWE F, ROBERTSON C, ROEHRBORN C, BOYLE P.: Meta-analysis of clinical trials of Permixon. *J Urol (Abst. 986)* 1998.
34. CLIFFORD GM, LOGIE J, FARMER RD.: How do symptoms indicative of BPH progress in real life practice? The U.K. experience. *Eur Urol* 2000; **38 (Suppl 1)**: 48-53.
35. VALLANCIEN G.: How are lower urinary tract symptoms managed in real life practice? The French experience. *Eur Urol* 2000; **38 (Suppl)**: 54-59.
36. BUZELIN JM, FONTEYNE E, KONTTURI M, WITJES WP, KHAN A.: Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of paients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The european Tamsulosin study group. *Br J Urol* 1997; **80**: 597-605.
37. LEE E, LEE C.: Clinical comparison of selective and non-selective α_{1A} adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. *Br J Urol* 1997; **89**: 606-611.
38. LEPOR H, WILLIFORD WO, BARRY MJ, BRAWER MK, DIXON CM, GORNEY G, HAAKenson C, MACCHI M, NARAYAN P, PADLEY R.: 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**: 533-539.
39. DEBRUYNE FM, JARDIN A, COLLOI D, RESEL L, WITJES WP, DELAUCHE-CAVALLIER MC, MCCARTHY C, GEFFRIAUD-RICOUARD C.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN study group. *Eur Urol* 1998; **34**: 169-175.
40. FOURCADE RO.: Tratamiento con bloqueantes α_1 adrenérgicos. En: J. Vicente, *HBP 2001. Acción Médica*. Barcelona 2001: 125-137.
41. LUKACS B, GRANGE JC, COMET D, MCCARTHY C.: History of 7093 patients with lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin in general practice up to 3 years. *Eur Urol* 2000; **37**: 183-190.
42. MCNEILL SA, DARUWALA PD, MITCHELL ID, SHEARER MG, HARGREAVE TB.: Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo controlled. *BJU Int* 1999; **84**: 622-627.
43. MICHEL MC, BRESSEL HU, MEHLBURGER L, GOEPEL M.: Tamsulosin: real life clinical experience in 19365 patients. *Eur Urol* 1998; **34 (Suppl. 2)**: 37-45.
44. JARDIN A, BENSADOUN H, DELAUCHE-CAVALLIER MC, ATTALI P.: Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 jun 15; **337 (8755)**: 1.457-1.461.

45. RITTMMASTER RS, NORMAN RW, THOMAS LN, ROWDEN G.: Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 814-819.
46. STONER E.: Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. The finasteride study group. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 83-88.
47. ANDERSEN JT, EKMAN P, WOLF H, BEISLAND HO, JOHANSSON JE, KONTTURI M, LEHTONEN T, TRETER K.: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH study group. *Urology* 1995; **46**: 631-637.
48. MARBERGER MJ.: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled multicenter study. Prowess study group. *Urology* 1998; **51**: 677-686.
49. MCCONNELL JD, BRUSKEWITH R, WALSH P, ANDRIOLE G, LIEBER M, HOLTGREWE HL, ALBERTSEN P, ROEHRBORN CG, NICKEI JC, WANG DZ, TAYLOR AM, WALDSTREICHER J.: 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**: 557-563.
50. CARRARO JC, RAYNAUD JP, KOCH G, CHISHOLM GD, DISILVERIO F, TEILLAC P, DA SILVA FC, CAUQUIL J, CHOPIN DK, HAMDY FC, HANUS M, HAURI D, KALINTERIS A, MARENCAK J, PERIER A, PERRIN A.: Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; **29**: 231-242.
51. LOWE FC, FAGELMAN E.: Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology* 1999; **53**: 671-678.
52. BRUSKEWITZ R.: Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; **36 (suppl 3)**: 7-13.
53. VICENTE J.: Crítica a la crítica de la RTU de la HBP. *Actas Urol Esp* 1992; **16**: 677-681.
54. MADERSBACHER S.: Why so many surgical "alternatives" have been abandoned? En: 5º Curse ESU: surgical alternatives for BPH. *EAU Congress*. Geneva 2001: 16-24.
55. PUPPO P.: Surgical alternatives for BPH. 5º Curso ESU. *EAU Congress*. Geneve 2001.
56. TUBARO A, VICENTINI C, RENZETTI R, MIANO L.: Invasive and minimally treatment modalities for lower urinary tract symptoms: what are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol* 2000; **38 (suppl 1)**: 7-17.
57. PONCE DE LEÓN J.: Tratamientos alternativos instrumentales. En J. Vicente. *HBP 2001. Ed. Acción Médica*. Barcelona 2001: 203-218.
58. VICENTE J.: Estrategias terapéuticas quirúrgicas en la Fundació Puigvert. En: J. Vicente. *HBP 2001. Ed. Acción Médica*. Barcelona 2001: 233-254.
59. GÓMEZ SANCHA F.: El futuro de la hiperplasia benigna de próstata. *Rev Urol* 2000; **2**: 33-40.
60. BOTT SRJ, KIRBY RS.: Estrategias terapéuticas futuras. En: J. Vicente. *HBP 2001. Edit. Acción Médica*. Barcelona 2001: 247-262.
61. HEGARTY PK, FITZPATRICK JM.: Estrategias terapéuticas medicamentosas. En: J. Vicente. *HBP 2001. Edit. Acción Médica*. Barcelona 2001: 221-232.
62. CARBALLIDO RJ.: Futuro del tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna. *Urol Integr Invest* 1998; **3**: 99-105.
63. CHON JK, BORKOWSKI A, PARTIN AW, ISAACS JT, JACOBS SC, KYPRIANOU N.. Alpha -1 adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999; **161**: 2.002-2.008.
64. MCNEILL SA.: Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? *Eur Urol* 2001; **39 (suppl 6)**: 7-12.
65. WESTERBERG A, WHITFIELD HN.: The role of transurethral resection of the prostate in the next century. *Urol Integr Invest* 2001; **6**: 224-232.
66. DIMITRI M.: TURP with the new superpulsed radiofrequency energy: more than a gold standar. *Eur Urol* 1999; **36**: 331-334.
67. TEICHMAN JMH.: The use of Holmium YAG Laser in Urology. *AUA Update Series* 2001; **20**: 153-160.
68. DAOU N, EGHAZARIAN CH, LUCIANIM. Advantages of using the new Endo FMS® Urology fluid management system during TURP: comparative study with the gravity technique. *Eur Urol Today* 2000; **11 (2)**: 4-5.
69. MADERSBACHER S, MARBERGER M.: Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999; **83**: 227-237.
70. HARRIS SJ et al.: The Probot- an active robot for prostate resection. *Proc Inst Mech Eng [H]* 1997; **211**: 317-325.

Dr. J. Vicente Rodríguez
Pº San Juan, 116-6º 1^a
08037 Barcelona

(Trabajo recibido el 27 de noviembre 2001)