

Hiperplasia prostática benigna: evaluación y tratamiento en atención primaria

Cómo identificar y estudiar a los pacientes con síntomas de las vías urinarias inferiores, cómo iniciar el tratamiento y saber cuándo es necesario derivar al especialista

Autor: Unnikrishnan R, Almassi N, Fareed K *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2017; 84: 53-64.

Página 1



≈ INTRODUCCIÓN

El médico de atención primaria está en una posición inmejorable para la pesquisa de hipertrofia prostática benigna (HPB) y síntomas de las vías urinarias inferiores, para efectuar los estudios diagnósticos iniciales y comenzar el tratamiento médico en los casos sin complicaciones. Si bien el tratamiento médico es eficaz, se emplea poco en atención primaria.¹

Este artículo indica cómo identificar y evaluar a los pacientes con síntomas de las vías urinarias inferiores, iniciar el tratamiento y reconocer los factores que justifican la derivación urológica.

≈ DOS MECANISMOS: ESTÁTICO Y DINÁMICO

La HPB es un diagnóstico histológico de proliferación del músculo liso, el epitelio y las células del estroma dentro de la zona de transición de la próstata,² alrededor de la uretra proximal.

Los síntomas se deben a dos mecanismos: **estático**, en el que el tejido prostático hiperplásico comprime la uretra y **dinámico**, con aumento del tono del músculo liso debido al aumento de la actividad adrenérgica del sistema nervioso.³ Ambos mecanismos aumentan la resistencia al flujo urinario a nivel del tracto de salida vesical.

Como adaptación para vencer la resistencia del tracto de salida y mantener el flujo urinario, los músculos detrusores se hipertrofian. Con el tiempo, puede aparecer menor distensibilidad de la vejiga y aumento de la actividad del detrusor, causando síntomas como polaquiuria y tenesmo. La obstrucción crónica del tracto de salida vesical puede causar descompensación vesical y menor actividad del detrusor, que se manifiesta como vaciado incompleto, dificultad para iniciar la micción, intermitencia (iniciar y detener la micción), chorro urinario débil y retención urinaria.

≈ LA MAYORÍA DE LOS HOMBRES A LA LARGA SUFREN HPB

Autopsias indican que la HPB aumenta en frecuencia con la edad. Comienza alrededor de los 30 años y llega a su máxima frecuencia (88%) después de los 80 años.^{4 5}

≈ ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN EL CONSULTORIO

Los síntomas de las vías urinarias inferiores causados por la HPB son de dos clases: almacenamiento y vaciamiento. Los síntomas de almacenamiento son polaquiuria, tenesmo vesical y nicturia. Los síntomas de vaciamiento son chorro débil, dificultad para iniciar la micción, intermitencia vaciamiento incompleto, esfuerzo para orinar y goteo posmiccional.

► Anamnesis y diagnóstico diferencial

La evaluación comienza por la caracterización de los síntomas del paciente, determinando cuáles son los más molestos. Debido a que la HPB es sólo una de las numerosas causas posibles de síntomas de las vías urinarias inferiores, es necesaria una anamnesis detallada para evaluar otros trastornos que pueden causar disfunción de éstas o complicar el tratamiento.

► **Los síntomas urinarios obstructivos** pueden ser por la HPB o por otros trastornos, entre ellos la estrechez uretral y la disfunción miccional neurógena.

► **Síntomas miccionales irritativos**, como tenesmo vesical y polaquiuria se producen por la sobreactividad del detrusor secundaria a la HPB, pero también se pueden deber a enfermedad neurológica, tumor maligno, iniciación de tratamiento con diuréticos, gran consumo de líquidos, o consumo de irritantes vesicales, como cafeína, alcohol y comidas picantes.

► **La polaquiuria** a veces es el síntoma inicial de diabetes mellitus y se debe a glucosuria y poliuria. Entre las causas iatrogénicas de poliuria se hallan los nuevos fármacos hipoglucemiantes canagliflozin y dapagliflozin, que bloquean la reabsorción renal de glucosa y mejoran la disminución de la glucemia por inducción de pérdida de glucosa urinaria.⁷

► **La nicturia** tiene muchas causas no urológicas, entre ellas la insuficiencia cardíaca (donde el exceso de líquido extravascular se desplaza al espacio intravascular cuando el paciente está en decúbito, produciendo poliuria), la apnea obstructiva del sueño. Ciertos síntomas son conductuales, como el gran consumo de líquidos durante la noche, aunque en estos casos es más común la poliuria nocturna que la nicturia.

► **La hematuria** puede aparecer en pacientes con HPB con hemorragia debida a la congestión prostática o a través de los vasos del cuello vesical. La hematuria también puede indicar un tumor maligno o urolitiasis, por lo que están indicados estudios diagnósticos urológicos.

Este amplio diagnóstico diferencial señala la importancia una anamnesis exhaustiva.

► Examen físico

El examen físico debe incluir:

► **Índice de masa corporal.** Los pacientes obesos tienen riesgo de apnea obstructiva del sueño, que puede causar poliuria nocturna.

► **Marcha.** La marcha anormal puede sugerir un trastorno neurológico, como la enfermedad de Parkinson, o un accidente cerebrovascular (ACV) que quizás afecte la función de las vías urinarias inferiores.

► **Parte inferior del abdomen.** La vejiga palpable sugiere retención urinaria.

► **Genitales externos.** Las causas penianas de obstrucción urinaria son la estenosis del meato uretral o una masa uretral palpable.

► **Tacto rectal** puede revelar agrandamiento prostático benigno o nódulos o dureza, que sugieren un tumor maligno.

► **Examen neurológico,** incluye la evaluación del tono del esfínter anal y de la función sensitiva motora de los miembros inferiores.

► **Pies.** El edema bilateral de los miembros inferiores se puede deber a insuficiencia cardíaca o venosa.

► La puntuación internacional de síntomas prostáticos

Todos los hombres con síntomas de las vías urinarias inferiores deberían llenar el Cuestionario internacional de síntomas prostáticos (IPSS por la siglas del inglés), que consiste en siete preguntas sobre síntomas urinarios y una sobre calidad de vida.⁸ Específicamente, pregunta al paciente, “Durante el mes pasado, Con qué frecuencia ...”

- ¿Tuvo la sensación de no vaciar por completo la vejiga tras terminar de orinar?
- ¿Debió orinar nuevamente menos de 2 horas después de haber terminado de orinar?
- ¿Observó que paraba y comenzaba de nuevo varias veces cuando orinaba?
- ¿Halló que le era difícil postergar la micción?
- ¿Tuvo un chorro urinario débil?
- ¿Tuvo que empujar o hacer fuerza para comenzar a orinar?

Cada una de estas preguntas recibe 0 (nunca), 1 (menos de 1 vez en 5), 2 (menos de la mitad de las veces), 3 (alrededor de la mitad de las veces), 4 (más de la mitad de las veces) o 5 (casi siempre).

• Durante el último mes ¿Cuántas veces debió levantarse a orinar desde el momento de acostarse hasta que se levantó a la mañana siguiente?

Esta pregunta recibe desde 0 (nunca) hasta 5 (5 veces o más).

- Si Ud tuviera que pasar el resto de su vida con el estado urinario que tiene ahora, ¿Cómo se sentiría?

Esta pregunta recibe 0 (encantado), 1 (satisfecho), 2 (más que nada satisfecho), 3 (mixto: tan satisfecho como insatisfecho), 4 (más que nada insatisfecho), 5 (desdichado), o 6 (terrible).

El puntaje de 1 a 7 se clasifica como leve, de 8 a 19 moderado y de 20 a 35 grave.

El cuestionario también se puede emplear para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El cambio de 3 puntos es significativo.⁹

► Análisis de orina

El análisis de orina se recomienda para evaluar la infección de las vías urinarias, la hematuria, proteinuria o glucosuria.

► Diario de consumo de líquidos

El diario de consumo de líquidos es útil para los pacientes que sufren polaquiuria o nicturia. El paciente debe anotar por períodos de 24 horas, registrando la hora y el volumen de consumo líquido y cada micción. Esto contribuye al diagnóstico de poliuria (> 3 l de orina en 24 horas), poliuria nocturna y causas conductuales de los síntomas, entre ellas el consumo excesivo de líquidos o un gran consumo por la noche antes de acostarse, que contribuyen a la nicturia.

► No se recomienda medir la creatininemia

No se recomienda medir la creatininemia en los estudios iniciales para la HPB, ya que los hombres con síntomas de las vías urinarias inferiores no tienen más riesgo de insuficiencia renal que los que están asintomáticos.¹⁰

► Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (APE) es una glucoproteína producida por las células epiteliales de la zona prostática luminal. Se lo analiza más comúnmente cuando se efectúa la pesquisa de cáncer de próstata, pero también es útil para orientar el tratamiento de la HPB.

Las cifras de APE se relacionan con el volumen prostático y su crecimiento ulterior.¹¹ Además, los riesgos de sufrir retención urinaria aguda o necesitar intervención quirúrgica aumentan con el aumento del APE.¹² Entre los hombres en el *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*, el riesgo de retención urinaria aguda o cirugía relacionada con la HPB tras 4 años en la rama de actitud expectante fue del 7,8% en hombres con APE de 1,3 ng/dl o menos, en relación con el 19,9% en hombres con APE mayor de 3,2 ng/dL.¹¹ Por lo tanto, la expectativa no es para hombres con HPB y APE aumentado, quienes necesitan tratamiento médico.

Además las recomendaciones de la *American Urological Association* aconsejan medir el APE en los hombres con expectativa de vida mayor de 10 años en quienes el diagnóstico de cáncer de próstata cambiaría el tratamiento.¹⁰

► Indicaciones para la derivación urológica

- Hematuria
- Infección urinaria recurrente
- Cirugía urológica anterior
- APE aumentado
- Cálculo vesical
- Tacto rectal patológico
- Presunción clínica de una causa neurológica
- Retención urinaria
- Antecedentes de instrumentación o traumatismo urinario
- Síntomas de las vías urinarias inferiores resistentes al tratamiento médico
- Deseo del paciente de evaluación urológica

► Pruebas complementarias

Los pacientes derivados para evaluación urológica quizás necesiten otras pruebas para el diagnóstico y para orientar el tratamiento.

► **Volumen residual posmiccional.** Se lo determina fácilmente con la ecografía abdominal o el cateterismo y con frecuencia se lo incluye en la evaluación urológica de la HPB. El volumen residual varía considerablemente entre los pacientes, con escasa relación con la HPB, la intensidad de los síntomas o el éxito quirúrgico. No obstante, aquellos con volumen residual >100 ml tienen una tasa de fracaso ligeramente superior con la actitud expectante.¹³

El volumen residual posmiccional no se investiga sistemáticamente en pacientes con bajo volumen residual a menos que se halle un cambio significativo en los síntomas urinarios. A la inversa, se debe controlar estrechamente a los pacientes

con volumen >200 ml en busca de empeoramiento de la retención urinaria, especialmente si se considera el tratamiento anticolinérgico.

No existe un umbral para el volumen residual posmiccional por encima del cual se deba tratar al paciente. La decisión se basa sobre la intensidad de los síntomas y la presencia de secuelas de la retención urinaria (como incontinencia, infección urinaria, hematuria, hidronefrosis, disfunción renal).

► **Uroflujometría.** Es una prueba no invasiva que mide el flujo urinario durante la micción y se la recomienda en la evaluación por el especialista de hombres con síntomas de las vías urinarias inferiores y presunta HPB.¹⁰ Aunque es posible detectar disminución del flujo urinario en hombres con obstrucción del tracto de salida vesical debida a HPB, no se puede diferenciar entre la obstrucción y la disminución de la actividad del detrusor, ya que en ambas hay disminución del flujo urinario. Los estudios urodinámicos pueden ayudar a diferenciar entre ambas entidades. La uroflujometría puede ser útil para seleccionar los candidatos a cirugía, ya que los pacientes con flujo urinario máximo de 15 ml/segundo o más tienen menores tasas de buenos resultados quirúrgicos.¹⁴

► **Estudios urodinámicos.** Los estudios urodinámicos permiten medir simultáneamente el flujo urinario y la presión del detrusor y así diferenciar entre la obstrucción (manifestada como disminución del flujo urinario con presión normal o alta del detrusor) y la escasa actividad del detrusor. (disminución del flujo urinario con disminución de la presión del detrusor). Los nomogramas¹⁵ y el índice de obstrucción del tracto de salida vesical¹⁶ son herramientas sencillas para diferenciar estas dos causas de disminución del flujo urinario.

► **La cistouretroscopia no se recomienda** para la evaluación sistemática de la HPB. Las Indicaciones para la cistouretroscopia son la hematuria y la presencia de un factor de riesgo para estrechez uretral, como la uretritis, la instrumentación uretral previa o el traumatismo perineal.

≈ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA HPB

Si bien la HPB no es grave, puede disminuir significativamente la calidad de vida. El objetivo del tratamiento no es sólo aliviar los síntomas molestos, sino también prevenir la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

► La HPB tiende a progresar

Conocer la evolución natural de la HPB es esencial para aconsejar a los pacientes sobre las opciones terapéuticas: actitud expectante, modificaciones conductuales, farmacoterapia y cirugía.

En un estudio aleatorizado,¹⁸ hombres con HPB moderadamente sintomática fueron sometidos a cirugía o, en el grupo control, actitud expectante. A 5 años, la tasa de fracaso fue del 21% con la actitud expectante vs el 10% con cirugía ($P < 0,0004$). (El fracaso fue un compuesto de muerte, retención urinaria repetida o intratable, volumen urinario residual > 350 ml, cálculos renales, nueva incontinencia persistente, puntaje de síntomas de grado grave [> 24 en una visita o de 21 o más en dos visitas consecutivas, siendo 27 la puntuación máxima], o aumento de la creatinemia inicial al doble.) En el grupo de actitud expectante, el 36% de los hombres pasaron a cirugía.

En un estudio longitudinal de hombres con HPB y síntomas leves (IPSS < 8), el riesgo de progresión a síntomas moderados o intensos (IPSS ≥ 8) fue del 31% a 4 años.¹⁹

El *Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men*²⁰

Halló que el flujo urinario máximo disminuye una media de 2,1% por año y se reduce más rápidamente en las personas de edad avanzada que tenían un menor flujo urinario máximo al inicio al inicio. En esta cohorte la IPSS aumentó una media de 0,18 puntos por año con aumento mayor en ancianos.²¹

Los ancianos con próstatas más grandes, mayor puntaje de síntomas y menor flujo urinario máximo, tienen mayor riesgo de retención urinaria aguda y progresión de la HPB hasta necesitar tratamiento de la HPB.^{22,23}

Existe evidencia de que los pacientes que progresan hacia la necesidad de cirugía tras un período inicial de conducta expectante tienen peor evolución posquirúrgica que los hombres tratados quirúrgicamente desde el principio.¹⁸ Los candidatos ideales son los pacientes que tienen síntomas de leves a moderados.¹⁰ Los pacientes que eligen la conducta expectante merecen un seguimiento anual con anamnesis, examen físico y evaluación de los síntomas con el IPSS.

► Modificaciones de los hábitos

Estas modificaciones deben aplicarse independientemente de la estrategia terapéutica que elija el paciente, e incluyen:

- Reducir el consumo de líquidos total o por la tarde en los pacientes con polaquiuria o nicturia.
- Disminuir al mínimo el consumo de irritantes vesicales como alcohol y cafeína.
- Abandonar el tabaquismo.
- Los pacientes con edema de miembros inferiores que sufren nicturia, deben usar medias compresivas o mantener elevadas las piernas durante la tarde para movilizar el edema y estimular la diuresis antes de dormir. Si no hay respuesta a estas medidas se recomienda iniciar o aumentar el tratamiento con diuréticos durante la mañana para evitar la diuresis antes de acostarse.

≈ TRATAMIENTO MÉDICO

Los fármacos para la HPB son los bloqueantes alfa adrenérgicos, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, los anticolinérgicos, los agonistas beta-3 y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.

► Bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos

Estos receptores modulan el tono del músculo liso. En el cuello vesical y en la próstata predomina el subtipo de receptores alfa-1a que constituyen el blanco terapéutico. Al antagonizar al receptor alfa-1a, los alfa bloqueantes relajan el músculo liso de la próstata y la vejiga mejorando el flujo urinario.²⁶

Estos fármacos mejoran un 30% - 45% el puntaje de síntomas y aumentan el flujo urinario máximo un 15% - 30%.²⁷ Comienzan a actuar a los pocos días y todos tienen eficacia similar (**Table 3**),²⁸⁻³⁶

En el estudio MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*),³⁷ hombres aleatorizados para recibir el alfa bloqueante doxazosina redujeron en un 39% el riesgo de progresión de HPB en relación con placebo. Sin embargo, doxazosina no redujo la progresión hacia la retención urinaria aguda o la necesidad de cirugía.

La monoterapia con alfa bloqueantes no siempre es la mejor opción en hombres con riesgo aumentado de progresión de HPB.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los efectos adversos como mareos, fatiga, edema periférico, hipotensión ortostática y trastornos de la eyaculación. Para aumentar la eficacia de los alfa bloqueantes es necesario conocer las variaciones de las dosis entre ellos.

Los alfa-bloqueantes se clasifican en uroselectivos y no uroselectivos según la especificidad del subtipo de receptor alfa-1a. Doxazosina y terazosina son no selectivos y se deben ajustar en forma escalonada ya que a mayor dosis mayor eficacia, pero también hay mayor aumento de efectos adversos, en especial hipotensión.²⁵ Alfuzosina, que no es uroselectiva, no afecta la presión arterial y no necesita ajuste de la dosis. Asimismo, los uroselectivos tamsulosina y silodosina se pueden iniciar a dosis terapéuticas.

Terazosin, puede causar hipotensión y mareos y se debe administrar en dosis de 2 mg y ajustarla de acuerdo a los efectos colaterales o la eficacia hasta una dosis máxima de 10 mg/día.²⁸

Doxazosina tiene más efectos adversos y se la debe ajustar comenzando con 1 mg hasta un máximo de 8 mg.³⁰

Alfuzosina, tamsulosina y silodosina no necesitan ajustes y se pueden iniciar a dosis terapéutica.

Antes de iniciar el tratamiento con un alfa-bloqueante el médico debe determinar si el paciente planea cirugía de cataratas, porque el tratamiento con estos fármacos puede producir síndrome de iris flácido.

► Inhibidores de la alfa-5 reductasa

El crecimiento de la próstata es andrógeno dependiente y está regulado por la dihidrotestosterona que se genera a partir de la testosterona por acción de las 5-alfa reductasas, de las cuales hay dos isoenzimas, el tipo 1, expresado por el hígado y la piel y el tipo 2 expresado por la próstata.

Dutasterida inhibe ambas isoenzimas, mientras que es selectiva para el para el tipo 2. Dutasterida al inhibir ambas enzimas reduce la concentración plasmática y prostática de dihidrotestosterona en mayor medida que finasteride.

⁴¹⁻⁴³. Ambos fármacos inducen la apoptosis del estroma prostático, disminuyendo entre el 20% y el 25% el volumen de la próstata.^{41,42} También disminuyen el componente estático de la HPB con mejoría similar del flujo urinario y del puntaje de (-2,7 a - 4,5 puntos). Los pacientes que más se benefician son los que tienen volumen de la próstata \geq 30 gramos o PSA \geq 1.5 ng/ml.³⁷ La máxima mejoría sintomática se alcanza después de 3 - 6 meses de tratamiento. Finasteride además, reduce el riesgo progresión de la enfermedad en próstatas > 30 gramos.⁴⁴ Comparados con placebo, ambos fármacos reducen en forma significativa el riesgo de retención urinaria aguda o la necesidad de cirugía, beneficios que

no se observan con los bloqueantes alfa.³⁷ Aunque el tacto rectal es menos preciso que la ecografía transrectal, es muy práctico para identificar a los pacientes con agrandamiento prostático significativo que se pueden beneficiar con este tratamiento.

Se debe informar a los pacientes sobre los efectos adversos: disfunción eréctil (5%–8%), reducción de la libido (5%), trastornos de la eyaculación (1%–5%) y ginecomastia (1%).

► **Tratamiento asociado**

El estudio MTOPS 37 aleatorizó pacientes para recibir doxazosina, finasteride, ambas o placebo.

La asociación de doxazosina (alfabloqueante) y finasteride (inhibidor de la 5-alfa reductasa), redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en mayor grado que la monoterapia con cada uno por separado. También redujo más el IPSS y aumentó más el flujo urinario máximo. Resultados similares se observaron con la asociación de dutasterida y tamsulosina.⁴⁵

En vista de estos resultados, el tratamiento asociado se debe considerar en hombres con agrandamiento prostático y síntomas de las vías urinarias inferiores de moderados a intensos.

► **Fármacos anticolinérgicos**

Estas moléculas bloquean los receptores muscarínicos que se encuentran en el músculo detrusor, produciendo relajación. Están indicados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva que produce síntomas de tenesmo, polaquiuria e incontinencia.

Los anticolinérgicos estaban contraindicados en hombres con HPB, debido al riesgo de retención urinaria. Sin embargo, en hombres con volumen residual posmiccional < 200 ml, los anticolinérgicos no aumentan el riesgo de retención urinaria.⁴⁶ Se demostró mayor mejoría sintomática con el agregado de anticolinérgicos al tratamiento con alfa-bloqueantes en hombres con HPB, síntomas irritativos de las vías urinarias inferiores y volumen residual posmiccional bajo.⁴⁷

► **Agonistas beta-3**

Los efectos colaterales limitan el empleo de los anticolinérgicos y la alternativa es el agonista beta-3 mirabegron. Mediante la activación de los receptores adrenérgicos beta-3 de la pared vesical, mirabegron favorece la relajación del detrusor e inhibe su hiperactividad.⁴⁸ Mirabegron carece de efectos colaterales y es bien tolerado, pero está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial.

► **Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) son la primera línea del tratamiento de la disfunción eréctil. Actúan sobre las células del músculo liso peniano y producen la acumulación cíclica de guanosina monofosfato y la relajación del músculo liso. Los estudios aleatorizados demostraron mejoría significativa de los síntomas de las vías urinarias inferiores con los inhibidores de PDE5 y un promedio de mejoría de 2 puntos en IPSS en relación con el placebo.⁴⁹

El único fármaco de este tipo autorizado por la FDA es el tadalafil, aunque hay otros con efectos similares.

El tratamiento combinado de un inhibidor de PDE5 con un bloqueante alfa tiene mayor eficacia que la monoterapia con cualquiera de ellos. Además, mejoran la disfunción sexual que suele estar presente en estos pacientes.

≈ **CIRUGÍA EN LA HPB**

Aún con tratamiento médico eficiente la enfermedad progresa en algunos pacientes. En el estudio MTOPS,³⁷ la incidencia de progresión con 4 años de tratamiento fue del 10% en hombres con inhibidores de la 5-alfa reductasa o un alfa bloqueante como monoterapia y del 5% en el tratamiento asociado. Entre el 15 y el 3% de aquellos en los diversos grupos terapéuticos necesitaron cirugía.

Existen varias técnicas quirúrgicas para estos casos que aportan un 70% de reducción del IPSS y una mejoría de 12 ml/seg en el flujo urinario máximo al año de tratamiento.⁵⁰

En vista de la eficacia del tratamiento quirúrgico, los pacientes que no mejoran con el tratamiento médico deben ser evaluados por el urólogo.

Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas:

1. **Wei JT, Miner MM, Steers WD, et al; BPH Registry Steering Committee.** Benign prostatic hyperplasia evaluation and management by urologists and primary care physicians: practice patterns from the observational BPH registry. *J Urol* 2011; 186:971–976.
2. **McNeal J.** Pathology of benign prostatic hyperplasia. insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17:477–486.
3. **Roehrborn CG, Schwinn DA.** Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171:1029–1035.
4. **Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL.** The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474–479.
5. **Platz EA, Smit E, Curhan GC, Nyberg LM, Giovannucci E.** Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in US men. *Urology* 2002; 59:877–883.
6. **Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ.** Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179(suppl):S75–S80.
7. **Scheen AJ, Paquot N.** Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014; 40(suppl 1):S4–S11.
8. **Barry MJ, Fowler FJ Jr, O’Leary MP, et al.** The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148:1549–1564.
9. **Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al.** Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995; 154:1770–1774.
10. **McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al.** Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185:1793–1803.
11. **Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al.** Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol* 2000; 163:13–20.
12. **Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, et al.** Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 53:473–480.
13. **Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG.** 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. *N Engl J Med* 1995; 332:75–79.
14. **Jensen KM, Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO.** Spontaneous uroflowmetry in prostatism. *Urology* 1984; 24:403–409.
15. **Abrams PH, Griffiths DJ.** The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol* 1979; 51:129–134.
16. **Lim CS, Abrams P.** The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol* 1995; 13:34–39.
17. **Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J; International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases.** Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2013; 189(suppl 1):S93–S101.
18. **Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC.** 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998; 160:12–17.
19. **Djavan B, Fong YK, Harik M, et al.** Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64:1144–1148.
20. **Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM.** Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000; 163:107–113.
21. **Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM.** Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol* 1996; 155:595–600.
22. **Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al.** Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999;162:1301–1306.
23. **Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al.** Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481–487.
24. **Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, Lepor H.** Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol* 1993;150:2002–2006.
25. **Kirby RS, Pool JL.** Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Br J Urol* 1997; 80:521–532.
26. **Kirby RS, Pool JL.** Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Br J Urol* 1997; 80:521–532.
27. **Milani S, Djavan B.** Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU Int* 2005; 95(suppl 4):29–36.
28. **Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al.** A randomized, placebo controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign

29. **Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, et al.** The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996; 47:159–168.
30. **Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, et al.** Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995; 154:110–115.
31. **Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, et al.** A three month double blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994; 74:50–56.
32. **Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC.** Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997; 31:190–198.
33. **van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P.** Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000; 37:306–313.
34. **Narayan P, Tewari A.** A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. *J Urol* 1998; 160:1701–1706.
35. **Lepor H.** Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998; 51:892–900.
36. **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; 15:121–128.
37. **McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group.** The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:2387–2398.
38. **Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P.** Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991; 337:1457–1461.
39. **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; 181:2634–2640.
40. **Chang DF, Campbell JR.** Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:664–673.
41. **Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al.** The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:1185–1191.
42. **Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators.** Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60:434–441.
43. **Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S.** Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2179–2184.
44. **Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW; MTOPS Research Group.** Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *J Urol* 2011; 185:1369–1373.
45. **Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group.** 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;57:123–131.
46. **Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R.** Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175:999–1004.
76. **Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z.** Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:2319–2328.
48. **Suarez O, Osborn D, Kaufman M, Reynolds WS, Dmochowski R.** Mirabegron for male lower urinary tract symptoms. *Curr Urol Rep* 2013; 14:580–584.
49. **Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L.** 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; 61:917–925.
50. **Welliver C, McVary KT.** Minimally invasive and endoscopic management of benign prostatic hyperplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:2504–2534.