urol.colomb. Vol. XIX, No. 3: pp 69-76, 2010

Evaluación económica del tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna en Colombia

Pablo Gómez[1]; Mauricio Plata[2], Alexander Carreño[3]; Felipe Guzmán[4]; Luz Adriana Jiménez[5], Claudia Calderón[6], Diego Rosselli[7]

MD, Urólogo, Profesor de Urología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia, gcusnir@yahoo.com[1]
MD, Urólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC, Colombia, mail@mauricioplata.com[2]
Médicos especialistas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC, Colombia[3]
Médicos especialistas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC, Colombia[4]
Economía de la Salud, GSK[5]
Médica independiente[6]
Médico neurólogo, profesor de epidemiología clínica y bioestadística Universidad Javeriana[7]

Diseño del estudio: Integrativo
Nivel de evidencia: IIB
Conflicto de intereses: Este estudio es patrocinado por la industria farmacéutica

Resumen

Introducción: La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una condición de elevada prevalencia y de impacto significativo sobre la calidad de vida de los pacientes. A su tratamiento convencional, la resección quirúrgica, se han agregado con el tiempo otras opciones de manejo. **Materiales y métodos**: Este modelo de Markov, de costo-utilidad, pretende representar, en el entorno colombiano, la decisión de tratar a un paciente hipotético de 60 años con cirugía, bloqueador alfa (Bα), inhibidores de la 5 alfa reductasa (I5AR) o terapia combinada (TC). Se empleó la perspectiva de un tercero pagador (una EPS) y el horizonte de tiempo fue de cinco años. La efectividad de los medicamentos se obtuvo de los respectivos estudios clínicos mientras que las complicaciones de cirugía (resección transuretral o RTU) se obtuvieron de las guías de la AUA (American Urological Association). A estos datos se les aplicaron costos locales (tarifas ISS y costos de facturación de una EPS). Se emplearon utilidades y disutilidades en AVAC (años de vida ajustados por calidad) obtenidos de registros internacionales. **Resultados**: El modelo muestra que, en valores netos, la RTU es el tratamiento menos costoso ($3,25 millones). Con respecto a la RTU, el tratamiento con I5AR es el más costo-efectivo como terapia inicial ($17,41 millones por AVAC adicional ganado), por encima de la TC ($25,0 millones por AVAC) y del Bα ($51,0 millones por AVAC). Conclusiones: El tratamiento médico con I5AR es "costo-efectivo" según los

Recibido: 22 de septiembre de 2010.
Aceptado: 11 de octubre de 2010.

estándares internacionales (menos de tres veces el PIB per cápita pagado por cada año de vida ajustado por calidad adicional ganado). La razón incremental de costo-utilidad de la TC es altamente sensible a su precio; si este igualara al del I5AR, se pagarían $5,65 millones por AVAC adicional ganado.

Palabras clave: Hiperplasia prostática, testosterona 5-alfa-reductasa, alfa-antagonistas adrenérgicos resección transuretral de la próstata, economía farmacéutica, análisis costo-beneficio, Colombia.

Economic Evaluation of the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Colombia

Abstract

Benign prostatic hyperplasia has a high prevalence and represents an important burden on the quality of life of the affected patients. New medical interventions have been added to the traditional surgical approach. This Markov cost-utility model, adjusted to the Colombian health care environment, represents the decision to treat a hypothetical 60-year-old patient either with surgery (transurethral resection or TUR) or with either alpha blockers (αB), 5 alpha reductase inhibitors (5ARI) or combined therapy (CT). We used a third party payer perspective, as well as a 5-year timeframe. Effectiveness data were taken from international clinical trials, and surgical complications were obtained from the AUA (American Urological Association) practice guidelines. All costs were local, combining Colombian Social Security Institute prices as well as real costs from a local private clinic. Utilities and disutilities were measured in QALY, obtained from international registries. The model shows that, over the 5-year timeframe, surgery has the lowest overall cost (Col$3.25 million, aprox. US$1573 in September 2009 official exchange rate of Col$2066 per US$). Compared with surgery, treatment with 5ARI is the most cost-effective (Col$17.41 million [US$8426] per additional QALY gained) followed by CT (Col$25.0 million per QALY) and αB (Col$51.0 million [US$24,695] per QALY). We conclude that treatment with 5ARI is "cost-effective" according to international standards (less than three times per capita GDP paid for each additional QALY gained). The incremental cost-utility ratio of CT is highly sensitive to price of therapy; if price of CT was equal to the price of 5ARI, the cost of each additional QALY gained would be Col$5,65 million (US$2733).

Key Words: Prostatic hyperplasia, testosterone 5-alpha-reductase , adrenergic alpha-antagonists, transurethral resection of prostate, economics, pharmaceutical**,** cost-benefit analysis**,** Colombia.

Introducción

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una de las condiciones médicas de más alta prevalencia de vida en los hombres, y es la causa más común de consulta urológica[1,2]. Su prevalencia histológica así como los síntomas del tracto urinario inferior que ésta genera, están íntimante ligados a la edad, que es su principal factor de riesgo[3-8]. Con el aumento en la expectativa de vida se ha ido generando una mayor demanda de consultas médicas relacionadas con los síntomas urinarios atribuibles al crecimiento prostático[9].

Hasta la década de los 80, el tratamiento de la HPB se fundamentaba en la cirugía, tanto abierta como transuretral (RTU), bus-

cando aliviar los síntomas urinarios al retirar el tejido prostático que ocluye la luz uretral. La cirugía sigue siendo el patrón de referencia para comparar cualquier opción nueva en el tratamiento de los síntomas urinarios. Sin embargo, como toda intervencion, la cirugía no está excenta de complicaciones[10].

La introducción en la década de los noventa de la terapia médica con inhibidores de la 5 alfa reductasa y, posteriormente, con bloqueadores alfa, creó nuevas opciones para el tratamiento de los síntomas urinarios [11, 12], generando un cambio de paradigma en HPB[13].

Los bloqueadores del receptor alfa actúan sobre el componente dinámico de la próstata generando relajación del musculo liso, y reduciendo los síntomas del tracto urinario inferior. Los inhibidores de 5 alfa reductasa disminuyen el tamaño de la próstata, y actúan así sobre el componente pasivo o estático de la obstrucción, lo cual alivia a largo plazo los síntomas urinarios y potencialmente disminuyen la progresión de la enfermedad. La combinación de bloqueadores alfa con inhibidores de 5 alfa reductasa busca incidir en la sintomatología por los dos mecanismos, disminuyendo adicionalmente la necesidad de cirugía[14-19].

Una de las preocupaciones con la terapia combinada es su costo. Hasta la fecha no existe un estudio económico formal que permita evaluar la razón de costo-efectividad de cada una de las terapias en HPB.

Este estudio pretende comparar, mediante un modelo teórico de costo-efectividad y costo-utilidad, de tipo Markov, las cuatro opciones terapéuticas disponibles: cirugía prostática (RTU), terapia con bloqueadores alfa (Bα), terapia con inhibidores de 5 alfa reductasa (I5AR) y terapia combinada (TC). Se busca responder a la pregunta ¿es costo-efectivo (y costo-útil) el tratamiento farmacológico de la HPB al compararlo con la RTU?

Materiales y métodos

El modelo busca simular la toma de una decisión, por parte de un médico tratante, en un paciente "tipo", de 60 años de edad, con HPB susceptible de ser manejado con una cualquiera de las siguientes cuatro opciones terapéuticas: 1. Cirugía (se asume una resección transuretral o RTU); 2. Tratamiento médico con Bα; 3. Con I5AR, o 4. Con TC. El paciente al que le hace seguimiento con manejo expectante (*watchful waiting*) estaría excluido de este análisis.

Para elaborar el modelo de Markov se empleó el software TreeAge Pro Healthcare 2009, con diez ciclos de Markov de seis meses cada uno (lo que da un horizonte temporal de cinco años). Se escogió un horizonte intermedio dado que para uno más prolongado (por ejemplo toda la vida del paciente) carecemos de estudios clínicos, es poco atractivo para un pagador y adicionalmente presenta algunas dificultades metodológicas. Un modelo a más largo plazo requeriría incluir otros desenlaces del paciente mayor como, en este caso, el cáncer de próstata. Un desenlace corto perjudicaría a la RTU, dado que tanto los costos como las principales complicaciones ocurren a acorto plazo.

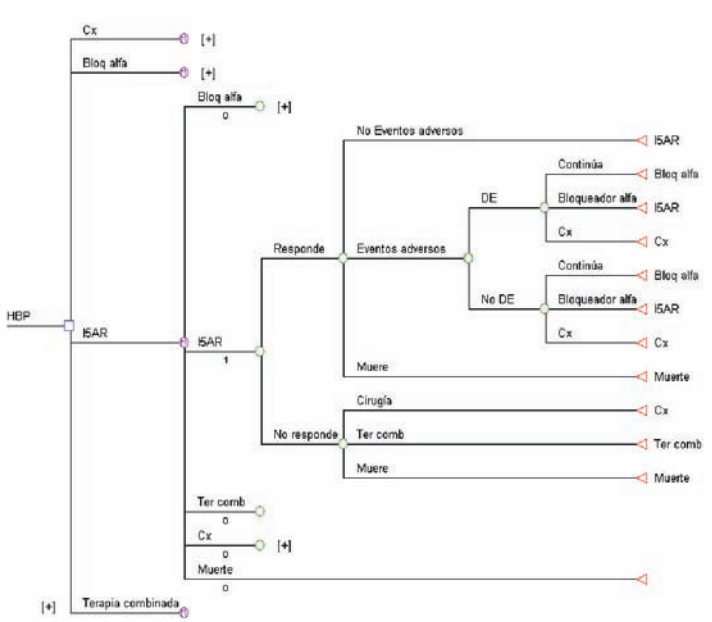
Se utilizó la perspectiva de un tercero pagador (que para el caso colombiano sería una EPS, una empresa de medicina prepagada o un régimen "especial" de atención en salud) y se empleó una tasa de descuento de 5% anual, tanto para costos como para utilidades futuras. Para cada ciclo se aplicó la tasa de mortalidad para hombres de la respectiva edad en Colombia, obtenidas de tablas actuariales del Dane (Departamento Administrativo Nacional de Estadística). Ello asume que la enfermedad no incide sobre la expectativa global de vida, más allá del riesgo quirúrgico (ver **Figura 1**).

Para obtener los costos de los medicamentos se empleó el listado de Farmaprecios (que tiende a sobreestimar los precios que pagan los aseguradores), para costos de procedimientos se emplearon tarifas del Instituto de Seguros Sociales (denominadas localmente "tarifas ISS") y para las complicaciones se obtuvo información de los costos de dos IPS privadas con un alto volumen de pacientes urológicos. En algunas circunstancias los costos se estimaron de manera indirecta, por cálculos de expertos de diferentes centros naciona-

les de Bogotá, Medellín y Cali (p. ej: costo mes de una disfunción eréctil, costo total de una estrechez uretral postquirúrgica). Se calcularon costos en pesos colombianos de 2009.

Figura 1.

Representación esquemática del modelo de Markov. Se ilustra tan solo la rama correspondiente a I5AR.



Manejo quirúrgico. La frecuencia de complicaciones de la cirugía se obtuvo de las guías de manejo de la AUA (ver **Tabla 1**).

El modelo asume que algunas de estas complicaciones son únicas y limitadas al período perioperatorio (infección, sangrado, Sindrome post RTU y tromboembolismo), otras se controlan en los seis meses siguientes al procedimiento (estrechez, urgencia urinaria) y otras son permanentes o semipermanentes (disfunción eréctil, incontinencia y -evidentemente- muerte). Para la incontinencia, se asumió que uno de cada cuatro pacientes es sometido a cirugía correctiva con esfínter artificial (cuyo costo se estimó en $28 millones).

Manejo farmacológico. El modelo asume que los pacientes son iniciados con un Bα, un I5AR, o directamente con TC. No se asumen moléculas específicas sino medicamentos "tipo" de cada grupo farmacológico ponderando sus efectividades clínicas (que, según los estudios clínicos, no difieren significativamente).

Tabla 1 :

Probabilidad de complicaciones en RTU y rangos empleados en el análisis de sensibilidad (10)

	Valor	Mínimo	Máximo
Disfunción eréctil	**0,1**	0,05	0,15
Estrechez	**0,07**	0,05	0,1
Incontinencia	**0,03**	0,02	0,05
Infección	**0,06**	0,05	0,09
Sangrado	**0,06**	0,04	0,1
Tromboembolismo pulmonar	**0,002**	0,002	0,006
Sindrome post RTU	**0,02**	0,01	0,03
Urgencia urinaria	**0,15**	0,05	0,25
Muerte	**0,01**	0,01	0,05

Por "respuesta" al medicamento se asumió una reducción de 3 puntos en la escala IPSS (que justificara así seguir tomando la medicación). La falta de respuesta lleva, en este modelo, a cambio de esquema de medicación o a cirugía. El concepto de "respuesta" involucra la progresión de la enfermedad, que es retrasada parcialmente por los I5AR (y por la TC) pero no modificada por los Bα.

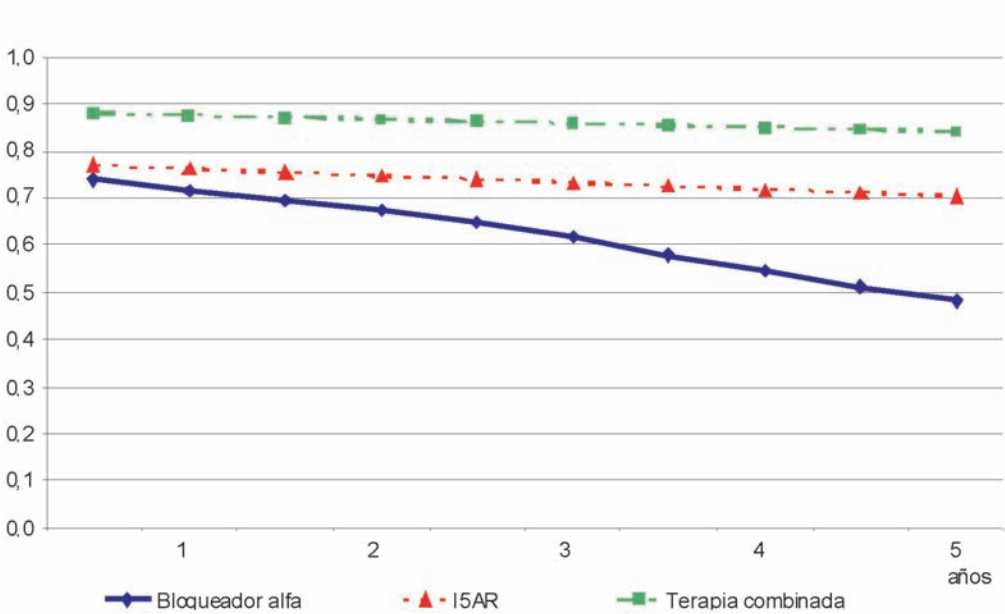
Las tasas de respuesta a los seis meses, basadas en el estudio CombAT[18] fueron: Bα 0,74; I5AR 0,77; y TC 0,88. En los pacientes que responden a una de estas terapias, se asume que la respuesta continúa, con una ligera reducción a lo largo del tiempo (en parte dada por progresión de la enfermedad). Si el paciente no responde a Bα o a I5AR, en el modelo recibirá ya sea el otro medicamento o la TC en proporciones similares, antes de considerar la opción quirúrgica. El paciente iniciado con TC no regresará a monoterapia, excepto por eventos adversos de uno de los dos tipos de medicamentos (ver **Figura 2**).

Costos. La **Tabla 2** presenta los principales costos, en pesos colombianos, utilizados en el modelo.

Calidad de vida. Las utilidades y disutilidades se obtuvieron del registro de análisis de costo efectividad de la Universidad de Tufts[20]. Las disutilidades son valores que se restan ya sea una única vez (como la disutilidad de un procedimiento quirúrgico) o permanentemente, como la disutilidad de una incontinencia duradera. La **Tabla 3** presenta las utilidades empleadas en el modelo.

Figura 2.

Respuesta al tratamiento médico (a los seis meses) y mantenimiento de dicha respuesta a lo largo de cinco años, extrapolados a partir del estudio CombAT a dos años[18] y CombAT a 4 años (datos no publicados).



Resultados

Análisis de costos. La **Tabla 4** presenta los costos totales, a cinco años, previstos por el modelo para cada una de las cuatro opciones terapéuticas.

En la opción quirúrgica, el primer año acarrea el 81% de los costos, mientras que en las opciones farmacológicas el costo se encuentra relativamente distribuido a lo largo de los cinco años.

Costo-utilidad. En la **Tabla 5** se presentan los resultados del análisis de costo-utilidad.

Análisis de sensibilidad. Se realizó un análisis de sensibilidad de una sola vía para cada una de las variables del modelo.

Entre las variables de costos, el costo de la cirugía no es una variable crítica, pero al incrementarse éste, se acorta la diferencia en costos con las terapias medicamentosas. Sin embargo, se necesitaría que la cirugía costara

Tabla 2.

Costos utilizados en el modelo.

	Valor	Mínimo	Máximo
Consulta especializada	**50**	20	100
Día de hospitalización	**131,5**	93	170
Procedimiento quirúrgico (neto)	**1061**	746	3000
Procedimiento quirúrgico (bruto*)	**1632**	1147	4614
Mes de tratamiento Bα	**152**	10	200
Mes de tratamiento I5AR	**90**	20	200
Mes de tratamiento TC	**242**	30	300
Eventos adversos (promedio por mes)	**50**	20	100
Infección quirúrgica	**5000**	2000	10000
Sangrado quirúrgico	**1000**	500	2000
Síndrome post RTU	**4000**	2000	5000
Tromboembolismo pulmonar	**5600**	2800	7500
Estrechez uretral (total)	**1616**	1000	2500
Incontinencia (mes)	**217**	100	400
Disfunción eréctil (mes)	**100**	50	200

Fuentes: ponderación tarifas ISS y SOAT

* Incluye dos consultas, laboratorios, medicamentos durante el perioperatorio y una estancia hospitalaria promedio de 1,3 días.

Tabla 3.

Utilidades y disutilidades en años de vida ajustados por calidad (AVAC).

	Utilidad mes	Equivalente año
Paciente controlado	0,083	1
Sintomatología urinaria baja	-0,017	-0,2
Cirugía *	-0,057	-0,7
Sangrado quirúrgico *	-0,067	-0,81
Síndrome post RTU *	-0,067	-0,81
Tromboembolismo pulmonar *	-0,067	-0,81
Infección *	-0,067	-0,81
Disfunción eréctil	-0,013	-0,16
Estrechez	-0,010	-0,125
Urgencia urinaria	-0,016	-0,19
Incontinencia	-0,030	-0,355

Fuente: registro de costo efectividad de Tufts University. https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx

* Disutilidades que se aplican una única vez.

Tabla 4.

Costo total y costo incremental, en millones de pesos colombianos, traídos a valor presente (2009), de cada una de las cuatro opciones terapéuticas.

	Costo total	Costo incremental *
Cirugía	$3,20	-
Bloqueador alfa	$8,09	$4,89
I5AR	$6,52	$3,32
Terapia combinada	$10,81	$7,61

* Con referencia a la cirugía.

cinco millones de pesos para que -manteniendo las demás variables constantes- el pagador ahorrara dinero con los medicamentos. El ahorro con respecto a los medicamentos tampoco se logra al llevar los costos de las complicaciones quirúrgicas a los valores máximos

Tabla 4.

	Avac neto	Avac incremental*	C/U neta	C/U incremental *
Cirugía	4,06	-	$800	-
Bloqueador alfa	4,16	0,10	$2007	$24,7 m
I5AR	4,26	0,20	$1565	$8,4 m
Terapia combinada	4,38	0,32	$2569	$12,1 m

* Con referencia a la cirugía.

(ver **Tabla 2**). Si se maximizan todos los costos de las complicaciones el costo total de la rama "Cirugía" pasa de $3,25 millones a $3,78 millones.

Los costos mes de los medicamentos sí son variables críticas. Si el costo mes del Bα se redujera por debajo de $18.000, sería menos costoso (y por ende dominante) sobre la cirugía. Con un costo mes de $95.000 el Bα ahorraría dinero al compararse con el I5AR (asumiendo que el precio de éste no se modificara), pero se necesitaría un costo mes de $75.000 para que fuera igual de costo-útil. De otro lado, el I5AR tendría que costar $140.000 por mes para que se igualaran los costos con el Bα, y $155.000 para que se igualaran las razones de costo-utilidad incremental (con respecto a la cirugía).

El costo de la TC es también una variable crítica. Si el precio se redujera a $106.000 por mes, el costo total de la terapia sería igual al de I5AR (pero sería dominante por tener mayor efectividad). Las razones netas de costo-utilidad se igualarían con un costo mes de $111.000, y sería la opción más costo-útil incluso con un precio mes de $160.000.

Las modificaciones de los valores de utilidades y disutilidades (datos no mostrados) no alteran significativamente los resultados.

Análisis de costo-efectividad (cirugías evitadas): Al hacer una simulación de Monte Carlo, el modelo concluye que por cada 1000 pacientes del grupo Cirugía se habrían efectuado, al cabo de 5 años, 1039 procedimientos quirúrgicos (incluyendo reintervenciones o corrección de complicaciones). En los otros tres grupos, el número de cirugías sería el siguiente: para Bα 221 cirugías, para I5AR 127 cirugías y para TC 54.

De otro lado, en el mismo período, el número de muertes por cada 1000 sujetos sería de 151 para el grupo de cirugía, 135 para Bα, 132 para I5AR y 127 para TC. Esta mortalidad relativamente elevada (entre 12 y 15%) se explica por el grupo etáreo en cuestión.

Con esos datos en mente, lo que se pagaría, a lo largo de cinco años, para evitar una cirugía adicional serían $3,74 millones con I5AR, $6,23 millones con Bα y $8,13 millones con TC (en el escenario de TC al mismo costo del I5AR se pagarían $1,84 millones por cirugía adicional evitada). Para evitar una muerte adicional se pagarían $179,6 millones de pesos adicionales con I5AR, $318,9 millones con un Bα y $333,5 millones con TC (nuevamente, en el escenario de TC al mismo precio del I5AR, el costo por muerte adicional evitada con TC se reduciría a $75,3 millones).

Discusión

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, está basado fundamentalmente en datos foráneos, tanto para estimar la efectividad clínica de los medicamentos como las tasas de complicaciones de la RTU. Los costos, a pesar de reflejar de alguna manera la realidad nacional, también pueden variar significativamente de un lugar a otro dentro del país, incluso en una misma ciudad.

La primera conclusión del estudio es que, en un paciente "tipo" de 60 años, la cirugía sigue siendo no sólo la terapia menos costosa, sino también la más costo-efectiva. Con tratamientos farmacológicos se puede lograr en muchos casos una mejor calidad de vida, dentro de los límites usualmente considerados "costo-efectivos", pero a expensas de un costo global mayor.

Al asumir la frecuencia de complicaciones de la RTU citadas por la AUA es probable que estemos subestimando la verdadera frecuencia de estas complicaciones en nuestro medio. Moncada y Donoso[21] revisaron las historias clínicas de una muestra de 225 pacientes del hospital San Pedro Claver de Bogotá. Aunque no encontraron fallecimientos atribuibles a la cirugía, sí observaron, en general, una tasa de complicaciones superior a las de las guías de la AUA (complicaciones intraoperatorias en 11.4%, y postoperatorias en 31.6% de los sujetos de su muestra). Si la verdadera tasa de complicaciones es en realidad mayor a la de nuestro modelo, se esperaría que los índices de costo-efectividad de los medicamentos fueran aún más favorables.

En este estudio excluimos el cáncer de próstata, que es un desenlace relativamente común en este grupo poblacional. Esto es importante porque los resultados de estudios clínicos recientes muestran una reducción significativa de cáncer de próstata, asociada tanto con la terapia con I5AR como con TC[22-24]. Al excluir el cáncer de nuestro modelo podemos estar subestimando los beneficios recibidos con estas dos terapias.

Este trabajo ilustra también cómo en nuestro medio el costo de los medicamentos suele ser una variable crítica, en mayor grado que en los países desarrollados. Ello se explica por el menor costo relativo que tienen los procedimientos quirúrgicos, las consultas médicas o las hospitalizaciones atribuibles a complicaciones, en comparación con el costo de los productos farmacéuticos.

Tanto los Bα, por la rapidez relativa de su acción, como los I5AR, por su efecto a me-

diano y largo plazo, tienen ventajas terapéuticas que se reúnen en la TC. Si el costo de esta terapia combinada se reduce, fácilmente se convierte en la terapia farmacológica más costo-efectiva.

Conflictos de interés y agradecimientos: este trabajo fue financiado por GSK; los autores, sin embargo, tuvieron la libertad para expresar sus opiniones. Los detalles del modelo y sus resultados fueron discutidos con un panel de expertos conformado por los doctores…

Referencias

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132(3): 474-9.
2. Roehrborn CG, McConnell,J.D. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik, AB, Vaughan, ED Jr., Wein, AJ, editor. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1297-330.
3. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. Br J Urol 1995; 75(5): 622-30.
4. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150(1): 85-9.
5. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991; 338(8765): 469-71.
6. Hunter DJ, Berra-Unamuno A, Martin-Gordo A. Prevalence of urinary symptoms and other urological conditions in Spanish men 50 years old or older. J Urol 1996; 155(6): 1965-70.
7. Sagnier PP, MacFarlane G, Richard F, Botto H, Teillac P, Boyle P. Results of an epidemiological survey using a modified American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in France. J Urol 1994; 151(5): 1266-70.
8. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, et al. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. J Urol 1995; 154(2 Pt 1): 391-5.
9. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005; 173(4): 1256-61.
10. Association AAU. Management of BPH ('03/Updated '06). 2003; Disponible en: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph: Consultado octubre 28, 2009
11. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol 1986; 136(1): 1-4.
12. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992; 327(17): 1185-91.
13. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJ, Leufkens HG, Herings RM. Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. Eur Urol 2003; 43(5): 528-34.
14. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. 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(4): 461-6.
15. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. 1992. J Urol 2002; 167(2 Pt 2): 1102-7.
16. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, 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(1): 119-26.
17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, 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(8): 533-9.
18. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, 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(2): 616-21.
19. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, 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(25): 2387-98.
20. Tufts Utility Registry. Disponible en: https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx. Consultado septiembre 4, 2009.
21. Moncada JPD, W. Resección transuretral de próstata para hiperplasia prostática benigna en una institución de cuarto nivel. Urol Colomb 2008; 17(2): 55-62.
22. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. J Urol 2004;172(4 Pt 1): 1314-7.
23. Goodman PJ, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Ford LG, Coltman CA, Jr. The prostate cancer prevention trial: design, biases and interpretation of study results. J Urol 2006;175(6): 2234-42.
24. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Urol 2009; 181(4): 1642-57.