



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Evaluación de efectividad y seguridad de
finasterida, para el tratamiento en
Hiperplasia Benigna de Próstata**

Julio de 2014

TABLA DE CONTENIDO

Lista de abreviaturas y siglas.....	5
Grupo desarrollador e involucrados.....	6
Fuentes de financiación.....	6
Revisión por pares.....	6
Conflicto de intereses	6
Resumen Ejecutivo	7
Introducción.....	8
1.Condición de salud y tecnologías de interés	9
1.1 Condición de salud de interés.....	9
1.2 Tecnología en salud de interés:.....	11
1.2.1. Código ATC	11
1.2.2. Registro INVIMA.....	11
1.2.3. Información de la tecnología:	12
2.Evaluación de efectividad y seguridad	16
2.1 Pregunta de evaluación	16
CUADRO 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.....	16
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	16
3.....	Métodos
.....	17
3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	17
3.1.1. Criterios de inclusión	17
3.1.1.1 Población	17
3.1.1.2. Subgrupos	17
3.1.1.3. Tecnología de interés.....	17
3.1.1.4. Comparadores	17

3.1.1.5. Desenlaces.....	18
3.1.1.5. Tiempo.....	18
3.1.1.6. Tipo de estudios.....	18
3.2. Criterios de exclusión.....	19
3.2.1. Población.....	19
3.2.2. Tipos de estudio.....	19
3.3. Búsqueda de evidencia.....	20
3.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	20
3.3.2. Otros métodos de búsqueda.....	20
3.3.3. Gestión documental.....	21
3.4. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	21
3.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
3.7. Métodos de síntesis de la evidencia.....	22
4. Resultados.....	22
4.1. Búsqueda de evidencia.....	22
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	22
4.3. Calidad de la evidencia.....	22
4.4. Síntesis de la evidencia.....	22
4.5. Descripción de los estudios.....	23
4.6. Efectividad y seguridad.....	23
4.6.1. Finasterida comparada con terazosina.....	23
4.6.2. Finasterida comparada con tamsulosina.....	23
4.6.3. Finasterida comparada con doxazosina.....	24
4.6.4. Finasterida comparada con alfuzosina.....	24
4.6.5. Finasterida comparada con dutasterida.....	24
4.6.6. Finasterida comparada con terapia combinada.....	25
5. Discusión.....	26
6. Conclusiones.....	29
Referencias bibliográficas.....	30

ANEXOS.....	34
ANEXO1. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad o validez diagnóstica de tecnologías en salud	34
ANEXO 2. INFORME DEL PROCESO PARTICIPATIVO	38
ANEXO 3. Registros sanitarios de INVIMA	46
ANEXO 4.Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Revisiones sistemáticas.	58
ANEXO 5.Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Ensayos Clínicos Aleatorizados.....	60
ANEXO 6. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.....	63
ANEXO 7. Listado de estudios incluidos.	64
ANEXO 8. Listado de estudios excluidos.....	64
ANEXO 9.Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).....	67
ANEXO 10. Calidad de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo).....	68
ANEXO 11. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	69
ANEXO 12. Características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la evaluación.	71
ANEXO 13 estudios encontrados.....	73
ANEXO 14 otros métodos de búsqueda.....	89

Lista de abreviaturas y siglas

HPB	Hiperplasia prostática benigna
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPSS	International Prostate Symtoms Score
SCU	Sociedad Colombiana de Urologia
STUI	Síntomas del Tracto Urinario Inferior
ECA	Ensayos controlados aleatorizados
RSL	Revisiones sistemáticas de la literatura

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Fredy Eberto Lizarazo Lozano (FL)

Angela Viviana Pérez Gómez (AP)

Egdda Vanegas (EV)

Sociedad Colombiana de Urología – SCU.

Herney García

Hugo Enrique López

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Revisión por pares

El reporte fue sometido a revisión por pares interna, tanto expertos temáticos como metodológicos, quienes estuvieron de acuerdo con todos los contenidos del documento, tanto desde la perspectiva metodológica, como de los resultados reportados en este.

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

No se identificaron conflictos de interés que limitaran o impidieran la participación de los expertos.

No hubo limitaciones que afectaran el desarrollo de la evaluación. (Ver Anexo 2)

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.

Resumen Ejecutivo

Introducción: La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una enfermedad cuya incidencia se ha incrementado con el aumento de la esperanza de vida conseguido en las últimas décadas. En Colombia alrededor del 30% de los hombres mayores de 50 años presentan hiperplasia prostática benigna. El objetivo del tratamiento en HPB va dirigido a aliviar o mejorar los síntomas del tracto urinario inferior. Los medicamentos que más frecuentemente se utilizan son los antagonistas alfa-adrenérgicos (doxazosina, alfuzosina, terazosina y tamsulosina) y los inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasterida y dutasterida)

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de finasterida para el tratamiento de HPB en comparación con dutasterida, terazosina, alfuzosina, tamsulosina, doxazosina y terapia combinada.

Metodología: se realizó una evaluación crítica a través de una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, diseñadas con vocabulario controlado y no controlado, además, de indagar con expertos sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados, en inglés y español, la tamización de los resultados fue llevada a cabo por 2 revisores expertos. Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Resultados: La efectividad de la finasterida comparada con la terazosina y doxazosina, mostró una mejoría en la puntuación de la escala IPSS a favor de terazosina -2.80 (IC 95% -3.88 a -1.72) ($p < 0.01$) y a favor de doxazosina (N = 489, DM: 1.70, IC 95%: 0.58, 2.82), ($P=0,001$), no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa con tamsulosina, alfuzosina y dutasterida. En relación a la seguridad, se presenta una mayor probabilidad de hipotensión en los pacientes tratados con terazosina que en los tratados con finasterida, pero no se presentan diferencias en seguridad con respecto a doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y dutasterida.

Conclusiones: La finasterida fue menos efectiva que la terazosina y la doxazosina en la disminución de puntos de la escala IPSS, pero igualmente efectiva que la tamsulosina, alfuzosina y dutasterida.

Seguridad: La finasterida tuvo un menor riesgo de hipotensión postural al compararla con terazosina, pero no se presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y dutasterida.

Introducción

La evaluación de efectividad y seguridad de Finasterida para Hiperplasia Prostática Benigna se desarrolla en el marco de la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Luego de que el IETS recibiera el listado de tecnologías priorizadas para evaluación, se dio inicio a la evaluación de tecnologías en salud, la cual consiste en un documento técnico, elaborado con base en la mejor evidencia disponible, sobre los beneficios y posibles daños de una tecnología en salud, la cual se compara con todas las tecnologías relevantes en el contexto de una indicación específica. El proceso incluye la participación de un amplio grupo de expertos clínicos y otros actores relevantes en diferentes etapas del proceso. Se espera que este reporte de efectividad y seguridad se constituya en uno de los insumos para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud.

El tratamiento de la Hiperplasia prostática Benigna va dirigido a mejorar la sintomatología del tracto urinario inferior por lo que dependiendo de la sintomatología del paciente se decide el tipo de manejo farmacológico o quirúrgico. El tratamiento farmacológico se considera en pacientes en los cuales se considera que los síntomas no son lo suficientemente molestos.

El tratamiento farmacológico de la HPB considera principalmente a los antagonistas alfa-adrenérgicos, en Colombia se consideran de primera línea para el tratamiento de esta enfermedad. Los más utilizados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna son alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina(7). En los últimos años se han utilizado los inhibidores de la 5 alfa reductasa como la finasterida y dutasterida, estos actúan mediante la supresión de crecimiento de la próstata. Este agente en teoría parece ser más beneficioso cuando el volumen de la próstata es 40 ml o mayor(7, 13, 17, 19), y tiene relación con la disminución del crecimiento prostático.

Se debe recordar que la HPB afecta del 50 al 80% de los hombres mayores de 70 años. En Colombia según la Sociedad Colombiana de Urología el 30% de los hombres mayores de 50 años sufren de sintomatología urinaria baja relacionada con el crecimiento de la próstata.

En esta evaluación de tecnologías se realizará una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de Finasterida para el tratamiento de la HPB. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud. Con base en las conclusiones de esta evaluación, podrán llevarse a cabo estudios de costo-utilidad o análisis de impacto presupuestal. Éste último permite estimar las consecuencias financieras de la adopción de una tecnología en salud en el contexto específico del sistema de salud colombiano.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

Definición: La HPB es una de las enfermedades benignas más comunes en el hombre. Se define histológicamente como el crecimiento de la glándula de la próstata a partir de la hiperplasia progresiva de sus células y estroma. Clínicamente, se refiere a los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) los cuales se caracterizan por la presencia de síntomas urinarios como los de vaciado (dificultad de inicio miccional, disminución de calibre y fuerza del chorro, micción intermitente y prolongada y retención urinaria e incontinencia por rebosamiento), síntomas posmiccionales (sensación de vaciado incompleto y goteo posmiccional) y síntomas de llenado (urgencia miccional, nicturia, poliaquiuria, dolor supra púbico e incontinencia por urgencia miccional); lo anterior asociado al crecimiento benigno de la próstata que causa eventualmente obstrucción del tracto urinario inferior(1-5).

Epidemiología: Esta es una enfermedad cuya incidencia ha ido incrementando con el aumento de la esperanza de vida conseguido en las últimas décadas. Afecta del 50 al 80% de los varones en la séptima década de la vida y esta frecuencia aumenta posteriormente (6). Según la Sociedad Colombiana de Urología (SCU), en Colombia alrededor del 30% de los hombres mayores de 50 años presentan dificultades para orinar debido al crecimiento de la próstata. Igualmente, para la SCU la cifra sigue en aumento con el pasar de los años. Estimaciones de la OMS, muestran que el 80% de los hombres recibe tratamiento para la HBP en algún momento de su vida y el 25% de los que alcanzan los 80 años ha requerido algún tipo de cirugía(6, 7).

Historia Natural: Aunque la historia natural y otros eventos relacionados con el desarrollo de los STUI no han sido del todo comprendidos, se cree que el agrandamiento de la glándula prostática es la principal causa de estos síntomas en la población masculina adulta(8).

Fisiopatología: a causa del agrandamiento de la próstata, se producen por una serie de cambios en cadena que ocasionan un incremento en la presión hidrodinámica, que ejercida sobre la vejiga produce un incremento rápido y progresivo de la micción, seguido de un periodo de presión sostenida y luego el retorno de la presión al tono basal de la vejiga, lo que conlleva a una hipertrofia compensadora, que de acuerdo a la capacidad de adaptabilidad de la vejiga influye en el desarrollo de los síntomas(4, 5, 9-12).

Diagnóstico: El diagnóstico principalmente es clínico, es subjetivo y depende de la calificación de los síntomas y entrenamiento para la misma por parte del clínico, luego de esta aproximación

clínica se realiza la confirmación diagnóstica con herramientas como la urodinamia, las curvas de flujo, uroimágenes como ecografía transrectal y ultrasonografía de vías urinarias y renal(11, 13).

Dentro de los posibles diagnósticos diferenciales encontramos: hiperplasia benigna de próstata (HBP) con obstrucción del detrusor, hipo contractilidad del detrusor, (debilidad muscular y / o inestabilidad), infección del tracto urinario (ITU), prostatitis crónica, litiasis vesical, tumores malignos de próstata o vejiga, enfermedades neurológicas (por ejemplo, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, síndrome de cauda equina, secuelas de eventos cerebrovasculares, entre otros)(11, 12, 14).

Sintomatología y curso clínico: La sintomatología es un concepto que se centra primordialmente en la subjetividad del paciente, por lo tanto se hace necesario acercarse a una evaluación objetiva, y es aquí donde reside la importancia de los instrumentos de evaluación, encuestas validadas, un ejemplo de ello, el cuestionario IPSS (International Prostate Symtoms Score) que en la actualidad es aplicado por sociedades médicas urológicas y guías de práctica médica(14, 15). Se caracteriza por síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como la presencia de síntomas urinarios como los de vaciado (dificultad de inicio miccional, disminución de calibre y fuerza del chorro, micción intermitente y prolongada y retención urinaria e incontinencia por rebosamiento), síntomas posmiccionales (sensación de vaciado incompleto y goteo posmiccional) y síntomas de llenado (urgencia miccional, nicturia, poliaquiuria, dolor supra púbico e incontinencia por urgencia miccional).

Tratamiento El objetivo del tratamiento en HPB es aliviar o mejorar los STUI, y dependiendo de la sintomatología del paciente se decidirá el manejo, ya sea farmacológico o quirúrgico(16). La conducta expectante es recomendada en los hombres que tienen síntomas leves (IPSS de 7 o menos) o que no consideran sus síntomas lo suficientemente molestos o que sus síntomas clínicos no afectan su calidad de vida(17). La cirugía se indica en los pacientes que presentan retención urinaria, infección urinaria, cistolitiasis, hematuria macroscópica de causa prostática, falla renal de origen postrenal o con divertículos intravesicales, además se sugiere en los pacientes que no presentan mejoría con el tratamiento farmacológico(18).

El tratamiento farmacológico de la HPB considera principalmente a los antagonistas alfa-adrenérgicos, en Colombia se consideran de primera línea para el tratamiento de esta enfermedad. La próstata contiene altos niveles de receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos, 98% de receptores α_1 -adrenérgicos están asociados con los elementos del estroma de la próstata y son por lo tanto los que tienen la mayor influencia sobre el tono del músculo liso prostático(6). Los principales fármacos utilizados para el tratamiento de los STUI en los hombres son alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina(7).

Pronóstico: En los últimos años han mostrado su utilidad los inhibidores de la 5 alfa reductasa que producen una reducción de dehidrotestosterona (DHT), que debería inhibir el crecimiento de la próstata, por lo tanto conducir a la apoptosis y así a una reducción del tamaño prostático, la finasterida y la dutasterida inhiben ésta conversión y logra la supresión de crecimiento de la próstata. Este agente en teoría parece ser más beneficioso cuando el volumen de la próstata es 40 ml o mayor(7, 13, 17, 19), y tiene relación con la disminución del crecimiento prostático.

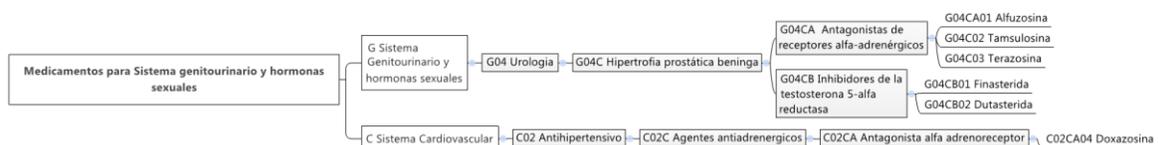
1.2 Tecnología en salud de interés:

El tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna prostática incluye varios tipos de fármacos: fitofármacos, inhibidores de la 5a-reductasa, antagonistas de ADR-a1, y terapias combinadas (29, 30). Los inhibidores de la 5a-reductasa, reducen el tamaño de la próstata y actúan de manera modesta y lenta. Los antagonistas de ADR-a1, reducen el tono del músculo liso y mejoran la hipertonia u obstrucción dinámica de la glándula prostática debido a que están presentes en el músculo liso del cuello de la vejiga y de la próstata (29).

1.2.1. Código ATC

Los siguientes corresponden a los códigos ATC los antagonistas de receptores alfa adrenérgicos e inhibidores de la testosterona, se muestran los diferentes niveles del código ATC:

Figura 1 Descripción de niveles ATC



Fuente : Construcción propia (3)

1.2.2. Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia (32), se encontraron 36 registros disponibles vigentes para la indicación de hiperplasia prostática benigna; 8 de terazosina, 13 de tamsulosina, 2 de dutasterida, 1 de alfuzosina y 12 de Doxazosina y 6 de finasterida, dos de ellos combinados con terazocina. La búsqueda se realizó en el periodo comprendido entre abril y junio de 2014.

1.2.3. Información de la tecnología:

1.2.3.1. Alfuzosina (33)

1.2.3.1.1. Mecanismo de acción

La Alfuzosina, es un racemato, derivado de la quinazolina que actúa bloqueando de manera selectiva los receptores alfa1 post-sinápticos situados a nivel de próstata, trigono de la vejiga urinaria y de la uretra prostática. Por estimulación post-sináptica de los receptores alfa, aumentan el tono del músculo liso del tracto urinario inferior mejora los parámetros miccionales reduce el tono del músculo uretral y la resistencia vesical de salida y facilita el vaciado de la vejiga.

1.2.3.1.2. Dosificación

En adultos y mayores de 65 años, se recomienda 10mg una vez al día, todos los días después de la misma comida, se debe tragar entero con una cantidad suficiente de líquido. La primera dosis debe tomarse antes de acostarse. En niños no se ha demostrado la eficacia, por tanto, no está indicada para utilizarse en población pediátrica.

1.2.3.1.3. Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a alfuzosina, otras quinazolininas (ej. terazosina, doxazosina) o a alguno de los excipientes. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática. Asociación con otros agentes bloqueantes de los receptores alfa1. Administrar con precaución en pacientes que usan antihipertensivos o nitratos; pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca y pacientes próximos a intervención quirúrgica de cataratas.

1.2.3.2. Tamsulosina (34)

1.2.3.2.1. Mecanismo de acción

La tamsulosina se une selectiva y competitivamente a los receptores alfa 1-adrenérgicos post sinápticos, en particular a los subtipos alfa1A y alfa1D, produciéndose la relajación del músculo liso de la próstata y de la uretra.

1.2.3.2.2. Dosificación

Se recomienda una cápsula de 0,4mg al día, después de la primera comida del día, debe ingerirse entera y no debe romperse ni masticarse. No tiene indicación de uso en pediatría.

1.2.3.2.3. Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a tamsulosina, hipotensión ortostática, insuficiencia hepática, insuficiencia renal. Precaución en pacientes próximos a intervención quirúrgica de cataratas; pacientes que usan antihipertensivos o nitratos; pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca

1.2.3.3. Terazosina (35)

1.2.3.3.1. Mecanismo de acción

Agente bloqueante alfa-1- adrenérgico selectivo derivado de la quinazolina, produce bloqueo de los receptores alfa-1- adrenérgicos en la próstata, cuello de la vejiga y cápsula prostática, mejorando el perfil urodinámico.

1.2.3.3.2. Dosificación

Lo recomendado es iniciar el tratamiento con 1mg en la noche antes de acostarse; después de tres o cuatro días, aumentar la dosis a 2mg por 15 días y continuar con 5mg como dosis de mantenimiento. La dosis puede aumentar hasta 10mg día si es necesario. La dosis debe ajustarse de acuerdo a cada paciente. No se recomienda el uso en pediatría.

1.2.3.3.3. Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a la terazosina o sustancias análogas. Pacientes con historial de síncope durante la micción.

1.2.3.4. Dutasterida (36)

1.2.3.4.1. Mecanismo de acción

La Dutasterida inhibe las isoenzimas 5 alfa reductasas de tipo 1 y 2 que convierten la testosterona en 5 alfa dihidrotestosterona.

1.2.3.4.2. Dosificación

Se recomienda 0,5mg de dutasterida, 30 minutos después de la misma comida cada día.

1.2.3.4.3. Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a la dutasterida, hipertensión ortostática, insuficiencia hepática grave. Precaución en pacientes próximos a intervención quirúrgica de cataratas.

En relación a la asociación dutasterida/tamsulosina, está indicada en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, y para disminuir la retención aguda de orina. Los mecanismos de acción de los dos principios activos son complementarios. Se ha demostrado bioequivalencia entre la asociación de estos dos fármacos y la administración conjunta, por separado de los dos principios activos. Y en cuanto a la posología se recomienda una cápsula de 0,5mg de tamsulosina y 0,4mg de dutasterida, cada 24h 30 minutos después de la misma comida

1.2.3.5. Doxazosina (37)

1.2.3.5.1. Mecanismo de acción

Derivado quinazolínico que ejerce su actividad vasodilatadora mediante bloqueo competitivo y selectivo de los receptores post sinápticos α_1 .

1.2.3.5.2. Dosificación

Se recomienda administrar una vez al día. Iniciar con de 1 mg, dependiendo de la respuesta, se puede aumentar la dosis a 2 mg tras 1-2 semanas. Si es necesario, la dosis puede doblarse a intervalos de 1-2 semanas, hasta máximo 16 mg una vez al día.

La doxazosina pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con un diurético tiazidicos o un agente beta bloqueante.

1.2.3.5.3. Contraindicaciones y advertencias

Hipersensibilidad a la doxazosina, hipertensión ortostática, congestión del tracto urinario superior, infección crónica o piedras en la vejiga pacientes con vejiga de desbordamiento, anuria, con o sin insuficiencia renal progresiva. Precaución en pacientes próximos a intervención quirúrgica de cataratas.

1.2.3.6. Finasterida

Está indicada en el tratamiento y control de la hiperplasia benigna prostática. También es empleada en el tratamiento de e hombres con el patrón masculino de pérdida del cabello (alopecia androgénica) para incrementar el crecimiento de cabello y evitar que este se siga cayendo (1).

1.2.3.6.1. Mecanismo de acción

Es una sustancia de tipo a-azateroide, que inhibe la enzima 5 α reductasa (5ARI) tipo II, cuya función es metabolizar la testosterona a otro andrógeno con mayor potencia., esto permite reducir la concentración de DHT, causando reversión del agrandamiento de la próstata, mejorando el flujo urinario y la sintomatología asociada a la hiperplasia prostática benigna(2) .

1.2.3.6.2. Dosificación

Se recomienda administrar un comprimido y/o tableta de 5mg una vez al día con las comidas. Puede administrarse solo o en combinación con doxazosina (α -bloqueador). No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos y con insuficiencia renal(2).

1.2.3.6.3. Contraindicaciones y advertencias

No emplear en mujeres y en niños., así como tampoco en pacientes que sean hipersensibles a este medicamento, en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no se recomienda su uso. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión ortostática sintomática, existe un riesgo de trastornos isquémicos cerebrales en pacientes con alteraciones circulatorias cerebrales previas sintomáticas o asintomáticas. No se debe administrar conjuntamente alfuzosina con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol, itraconazol o ritonavir, debido a que puede aumentarse entre 2 y 3 veces de la concentración plasmática de este medicamento. Se deben vigilar a los pacientes con insuficiencia coronaria debido a que la administración conjunta de alfuzosina con nitratos puede aumentar el riesgo de aparición de hipotensión (2).

1.2.3.6.4. Otras fuentes

Se revisaron las bases de datos de INVIMA, EMA, FDA y no se evidenciaron alertas o reportes relacionados con la seguridad de esta tecnología.

La búsqueda se realizó en el periodo comprendido entre abril y junio de 2014.(Anexo 3)

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de finasterida, en comparación con dutasterida, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina y terapia combinada (dutasterida + tamsulosina), para el tratamiento de Hiperplasia Benigna de Próstata?

CUADRO 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Pacientes con Hiperplasia Benigna de Próstata
I	Finasterida,
C	Dutasteride, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa y terapia combinada (dutasterida + tamsulosina)
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mejoría de síntomas <ul style="list-style-type: none"> ➢ Mejoría clínica medida a través de escala. ➢ Mejoría clínica medida a través de urodinamia o uroflujometria ▪ Progresión de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> ➢ Retención urinaria ➢ Necesidad de cirugía ▪ Calidad de vida ▪ Eventos Adversos
T	▪ No aplica

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces; T: tiempo

En el Anexo 2 se detalla cada uno de los aspectos de la definición de los componentes de la pregunta con PICO, la participación de actores claves (expertos clínicos y expertos metodológicos) y la definición de la población, la intervención, comparadores y desenlaces. En el anexo 3 se detalla la revisión de registros sanitarios INVIMA, el medicamento Tadalafilo, no se tuvo en cuenta dentro de la pregunta PICO dado que no tiene indicación para HPB.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de las tecnologías para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Resolución 5521 de 2013), revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC: Anatomical,

Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc), estudios de carga de enfermedad y consulta con expertos temáticos (especialista clínico). Todo este proceso tuvo la participación de expertos temáticos de la Sociedad Colombiana de Urología. Ver anexo 2.

Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica identificadas en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
- Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una revisión rápida de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo a un protocolo de búsqueda realizado a priori, revisado por pares, que fue publicado en la página web del IETS.

3.1. Criterios de elegibilidad de la evidencia

3.1.1. Criterios de inclusión

3.1.1.1 Población

Pacientes con diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata.

3.1.1.2. Subgrupos

No aplica

3.1.1.3. Tecnología de interés

Finasterida

3.1.1.4. Comparadores

Dutasterida, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina y terapia combinada (dutasterida + tamsulosina).

3.1.1.5. Desenlaces

- Mejoría de síntomas
 - Mejoría clínica medida a través de Escala.
 - Mejoría clínica medida a través de urodinamia o uroflujometría
- Progresión de la enfermedad
 - Retención urinaria
 - Necesidad de cirugía
- Calidad de vida
- Eventos adversos.

3.1.1.5. Tiempo

No aplica

3.1.1.6. Tipo de estudios

A continuación se describen los criterios de inclusión relacionados con el tipo de estudio

- El estudio debe estar disponible como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no son considerados porque la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final en un medio impreso.
- Estudios en inglés o en español, independientemente de su estado de publicación (publicado, en prensa o literatura gris).
- Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.

Esta decisión se tomó considerando que este tipo de estudios son el diseño más adecuado para determinar la efectividad de las intervenciones en salud, pues minimizan los sesgos y reducen los efectos encontrados por azar. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (24). Se limitó la búsqueda a publicaciones en inglés y español con un rango de fecha de 1 de enero de 2000 a 15 de junio de 2014.

Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, a continuación se describen los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (24), así:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
 - Una metodología explícita y reproducible.
 - Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
 - Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo, mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
 - Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.
- Ensayos Controlados aleatorizados.

La inclusión de ECA está limitada a la ausencia de RSL que permitieran dar respuesta la pregunta PICO. Se tomaron en cuenta para la búsqueda, ECA fase IV, con registro en al menos una base de datos internacional, con bajo riesgo de sesgo (evaluación de calidad de la evidencia), y con pérdidas de seguimiento menores aun 20%, además, con un tiempo de seguimiento suficiente para medir los desenlaces de efectividad o seguridad. Esta información se contrastó con el concepto de los expertos temáticos del grupo desarrollador de la evaluación. Sin límites de fecha.

Los criterios de inclusión en relación a la población, la intervención, desenlaces y comparadores se definieron teniendo en cuenta la opinión de los expertos temáticos invitados al consenso (anexo 2)

3.2. Criterios de exclusión

3.2.1. Población

- Ninguna

3.2.2. Tipos de estudio

- Estudios no recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación.

3.3. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva en bases de datos electrónicas, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de evaluación. El proceso de búsqueda se documentó y reportó para garantizar su reproducibilidad y transparencia (Anexo 4). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura.

3.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el diseño definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE(plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations(plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update(plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley). Contenida en EMBASE Y MEDLINE
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx). Conenida en EMBASE y MEDLINE

En caso que se requiera buscar ECA, se realizará en las siguientes bases de datos:

- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.
- ClinicalTrials.gov.
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid).

Inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings MeSH <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> y Emtree) y vocabulario no controlado (lenguaje libre), incluyendo sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros validados de acuerdo al tipo de estudio. La pregunta PICO y la estrategia fueron validadas mediante consulta virtual y por los expertos temáticos de la Sociedad Colombiana de Urología (anexo 2).

3.3.2. Otros métodos de búsqueda

Se realizó la publicación de la pregunta PICO y protocolo de búsqueda en la página web del IETS y a través de otras redes sociales, con el objetivo de obtener estudios publicados o no publicados

que otros actores como productores, comercializadores de las tecnologías, expertos temáticos y sociedad en general pudiesen remitir para ser incluidos en la evaluación. (Anexo 2). Se contactó a los expertos temáticos de la Sociedad Colombiana de Urología. Con los artículos relevantes se realizó búsqueda manual “en bola de nieve” en sus respectivas referencias bibliográficas. Ver anexo 14.

Se revisaron las bases de datos de INVIMA, EMA, FDA y no se evidenciaron alertas o reportes relacionados con la seguridad de esta tecnología.

3.3.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 4 y 5). Los resultados de las búsquedas realizados a través de bases electrónicas o por otros métodos, fueron almacenados en el programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas. Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 6).

3.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (FL/AP) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se revisó el texto completo para orientar la decisión. En caso de discrepancia entre los dos evaluadores, se llamó a un tercero para la toma de la decisión en este caso específico a la Dra. Lorena Cañón. Se realizó revisión por pares temáticos (representantes de la Sociedad Colombiana de Urología) y por pares metodológicos).

En los Anexos 5, 6, 7, 8 y 14 se detallan el proceso descrito previamente junto con los resultados de cada paso.

Aquellos estudios que no pudiesen ser recuperados en texto completo al momento de la publicación del reporte de evaluación se clasificarán como estudios excluidos.

3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia.

La calidad de las revisiones sistemáticas fue evaluada por un experto metodólogo (FL) de acuerdo con los criterios de la herramienta AMSTAR, los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron con los criterios de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. (Anexo 9 y 10).

3.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por un revisor (FL), aplicando un formato estándar diseñado en Word®. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente. (Anexo 11, 12)

Se realizó un control de calidad confrontando la información incluida en el reporte de evaluación con la presentada en los estudios seleccionados para la síntesis de la evidencia (AP).

El reporte fue sometido a revisión por pares interna, tanto expertos temáticos como metodológicos, quienes estuvieron de acuerdo en los resultados del reporte.

3.7. Métodos de síntesis de la evidencia

Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Para la síntesis de la evidencia se utilizaron 3 revisiones sistemáticas de literatura a las cuales se les realizó calificación de calidad para el cuerpo de la evidencia por medio de la metodología AMSTAR, lo cual dio como resultado, 2 revisiones sistemáticas de alta calidad, 1 revisión sistemática de baja calidad. En el caso específico del ensayo clínico aleatorizado se utilizaron los criterios de riesgo de sesgo de Cochrane dando como resultado bajo riesgo de sesgo. (Anexos 9 y 10).

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

En los Anexos 4, 5, 6 y 7 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias se realizó de manera duplicada e independiente, se presentan en los anexos 7, 8, 13 y 14, se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos, así como listado total de estudios y los encontrados por búsqueda en bola de nieve.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en los anexos 9 y 10.

4.4. Síntesis de la evidencia

Para la síntesis de la evidencia se utilizaron 2 revisiones sistemáticas de alta calidad (MASTAR) Wilt T. 2008(25), Tacklind J. 2010(26), 1 revisión sistemática de baja calidad (AMSTAR) MacDonald R. 2005(27), la razón para la inclusión de esta última revisión se debe a que fue la única revisión que mostró comparación entre finasterida y alfuzosina, y 1 ensayo clínico aleatorizado que mostró bajo riesgo de sesgo, Nickel JC. (28) puesto que no se encontraron revisiones sistemáticas que mostraran comparación entre dutasterida y finasterida, además, no se encontró ningún estudio que mostrara comparación de finasterida con terapia combinada. Anexo 5, 6, 7 y 8.

4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios se presentan en los anexos 11 y 12.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Finasterida comparada con terazosina

Efectividad: una revisión sistemática de alta calidad Wilt T. 2008(25), evaluó la efectividad de la finasterida comparada con alfa-bloqueadores como la terazosina, demostró que en síntomas obstructivos bajos, medidos con la escala (IPSS), después de 52 semanas de seguimiento a 535 pacientes, los resultados absolutos de cambio fueron 3.2 puntos para el grupo con finasterida y 6.1 puntos para el grupo de terazosina con una diferencia de medias de -2.80 (IC 95% -3.88 a -1.72) ($p < 0.01$), esta diferencia es estadísticamente significativa a favor del grupo que recibió terazosina.

No se reportaron otros desenlaces.

Seguridad: Al comparar finasterida con terazosina se evidencia un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hipotensión postural en los pacientes que recibieron terazosina (N = 695, RR: 3.34, IC 95%: 1.45, 7.67), (P=0.0045). No se reportaron diferencias significativas de otros eventos adversos.

4.6.2. Finasterida comparada con tamsulosina

Efectividad: Una revisión de alta calidad Tacklind J. 2010(26), mostró que entre finasterida y tamsulosina no existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS). En el estudio se reportaron pacientes con 24 semanas de seguimiento en los que se reportó mejoría en la puntuación del IPSS de 5.8 puntos (-30,5%) para finasterida y de 6.9 puntos (-34,9%) para tamsulosina, la diferencia de medias (DM) no fue estadísticamente significativa (N = 205, DM: 0.10, IC 95%: -1.91, 2.11) ($p=0.049$) En un seguimiento de 26 semanas, se informaron mejoras de 5.7 y 6.3 puntos para finasterida y tamsulosina respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (N = 403, DM: 0.60, IC 95%: 0.50, 1.70), (P=0.053).

No se reportaron otros desenlaces.

Seguridad: Dentro de los eventos adversos no graves (astenia, mareos, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural) más frecuentemente descritos, no hubo diferencia estadísticamente significativa para la finasterida en comparación con la tamsulosina. (N = 403,

RR: 0.92, IC 95%: 0.68, 1.23), en el caso de retiros por evento adversos no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y tamsulosina (N = 403, IC 95%: RR: 0.66, IC 95%: 0.33, 1.29).

4.6.3. Finasterida comparada con doxazosina

Efectividad: Una revisión de alta calidad Tacklind J. 2010(26), mostró que entre finasterida y doxazosina existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS). En el estudio se reportaron pacientes con 52 semanas de seguimiento con mejoras en la puntuación del IPSS de 6.6 puntos para finasterida y de 8.3 para doxazosina, la diferencia de medias (N = 489, DM: 1.70, IC 95%: 0.58, 2.82), (P=0,001).lo anterior muestra una mayor efectividad de la doxazosina en comparación con la finasterida.

No se reportaron otros desenlaces.

Seguridad: al comparar finasterida con doxazosina la diferencia de retiros debidos a eventos adversos no fue estadísticamente significativa (RR: 1.11, IC 95%: 0.70, 1.74)

4.6.4. Finasterida comparada con alfuzosina

Efectividad: En la revisión sistemática de baja calidad MacDonald R. 2005(27), mostró que entre finasterida y alfuzosina existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS) a favor de alfuzosina. En el estudio se reportaron 6 meses de seguimiento con mejoras de la puntuación IPSS de 5.2 puntos para finasterida (n=344) y de 6.3 puntos para alfuzosina (n=358) la diferencia de medias fue de -0.90 (IC 95% -0.94 a -0.87), valor de P=0,01 (27).

No se reportaron otros desenlaces.

Seguridad: al comparar finasterida con alfuzosina la diferencia de retiros debidos a eventos adversos no fue estadísticamente significativa (RR: 1.92, IC 95%: 0.18, 21.10) (27).

4.6.5. Finasterida comparada con dutasterida.

Efectividad: Un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo, Nickel JC. (28), mostró que entre finasterida y dutasterida no existe diferencia estadísticamente significativa en la reducción del volumen prostático a los 12 meses, para finasterida fue una reducción de 26,7% y para dutasterida de 26,3% (P=0,65). Al evaluar la sintomatología urinaria baja medida con escala validada (IPSS) no se observó una diferencia estadísticamente significativa, con una reducción de 5.5 puntos de la escala en el caso de finasterida y de 5.8 puntos con dutasterida (P=0.38) (28).

No se reportaron otros desenlaces.

Seguridad: al comparar finasterida con dutasterida no se presentaron porcentajes de eventos adversos o retiros que permitan evaluar la seguridad. (28).

4.6.6. Finasterida comparada con terapia combinada

No se encontraron estudios que comparen finasterida con terapia combinada dutasterida + tamsulosina.

5. Discusión

Se presenta la evaluación de efectividad y seguridad de la finasterida para el tratamiento de la HPB en comparación con terazosina, tamsulosina, doxazosina, alfuzosina y dutasterida, no se encontró evidencia que compare la finasterida con la terapia combinada (dutasterida+tamsulosina).

Una revisión sistemática de alta calidad Wilt T. 2008(25), evaluó la efectividad de la finasterida comparada con alfa-bloqueadores como la terazosina, presento una diferencia de medias de -2.80 (IC 95% -3.88 a -1.72) ($p < 0.01$), que es estadísticamente significativo a favor del grupo de terazosina en la cual las puntuaciones en la escala IPSS disminuyeron más que en los pacientes tratados con finasterida. En el caso de la seguridad se presenta una mayor probabilidad de presentar hipotensión en los pacientes tratados con terazosina que en los tratados con finasterida (N = 695, RR: 3.34, IC 95%: 1.45, 7.67).

Una revisión de alta calidad Tacklind J. 2010(26), mostro que entre finasterida y tamsulosina no existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS), (N = 403, DM: 0.60, IC 95%: 0.50, 1.70). Tampoco se presentó diferencia entre finasterida y tamsulosina en eventos adversos como astenia, mareos, trastornos de la eyaculación e hipotensión postural (N = 403, IC 95%: RR: 0.66, IC 95%: 0.33, 1.29).

Una revisión de alta calidad Tacklind J. 2010(26), mostro que entre finasterida y doxazosina no existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS). (N = 489, DM: 1.70, IC 95%: 0.58, 2.82), (P=0,001). En el caso de seguridad no se presentaron diferencias estadísticamente significativas medido en el número de retiros por eventos adversos (RR: 1.11, IC 95%: 0.70, 1.74)

Una revisión sistemática de baja calidad MacDonald R. 2005(27), encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre finasterida y alfuzosina, en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas (IPSS) a favor de alfuzosina, con una diferencia de medias fue de -0.90 (IC 95% -0.94 a -0.87), valor de P=0,01 (27). La seguridad no mostro diferencia estadísticamente significativa entre finasterida (RR: 1.92, IC 95%: 0.18, 21.10) (27).

No se encontraron revisiones sistemáticas de la literatura que permitieran la comparación entre dutasterida y finasterida por lo tanto se realizó búsqueda de evidencia en ensayos clínicos aleatorizados encontrando un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad Nickel JC. (28), presento que entre finasterida y dutasterida no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la reducción del volumen prostático a los 12 meses, con una diferencia de medias de 0,4% (IC 95%, 1.4 a 2.3%). Al revisar la sintomatología urinaria baja medida con escala validada (IPSS) se observó una reducción de 5.5 puntos de la escala en el caso de finasterida y de 5.8 puntos con dutasterida

($P=0.38$) (28). En el caso de la seguridad al comparar finasterida con dutasterida no se presentaron medidas de eventos adversos o retiros que permitan evaluar la seguridad. (28).

La terazosina mejoró significativamente las puntuaciones de síntomas en comparación con finasterida, y fue clínicamente significativa, (Disminución de 4 puntos en los IPSS). Para los hombres con próstatas pequeñas, terazosina mejora significativamente los flujos de orina pico frente a la finasterida. La finasterida reduce significativamente los efectos adversos relacionados con el fármaco (astenia, hipotensión postural, mareos) versus terazosina.

De acuerdo a los hallazgos de los estudios, la evidencia disponible sugiere que la finasterida fue menos efectiva que la terazosina y la doxazosina en la disminución de puntos de la escala IPSS, pero igualmente efectiva que la tamsulosina, alfuzosina y dutasterida. En el caso de los eventos adversos la finasterida tuvo un menor riesgo de hipotensión postural al compararla con terazosina, pero no se presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre finasterida y doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y dutasterida.

Según la revisión de Tacklind J. 2010 (26), finasterida proporciona un alivio moderado de los síntomas después de un año de seguimiento, con pocos efectos adversos; en los hombres con próstatas grandes >40 cc mejora la puntuación en las escalas de sintomatología urinaria como la IPSS en comparación con hombres con próstatas pequeñas; en los cuales la terazosina mejoró significativamente las puntuaciones de síntomas en comparación con finasterida, y fue clínicamente significativa, (Disminución de 4 puntos en los IPSS). La finasterida reduce significativamente los efectos adversos relacionados con el fármaco (astenia, hipotensión postural, mareos) versus terazosina.

En el caso específico de la doxazosina los puntajes del IPSS mejoran significativamente en comparación con la finasterida principalmente en tratamientos de larga duración (4 años), las tasas de eventos adversos son raras pero se presentan de igual forma en ambos tratamientos.

Como resultado de la evaluación se identificó como limitación que la evidencia disponible sobre efectividad específicamente en la puntuación de escalas como IPSS es restringida, especialmente por la falta de estudios a largo plazo para la intervención finasterida, lo anterior dificulta el poder contestar de forma definitiva la pregunta de esta evaluación. Aunado a lo anterior es importante mencionar que no existen estudios que comparen la finasterida con la terapia combinada específica dutasterida más tamsulosina, lo que limita las conclusiones obtenidas.

Dados los hallazgos de la evidencia, se considera que es necesario realizar estudios que permitan evaluar la efectividad y seguridad de finasterida en pacientes con HPB en comparación con otros medicamentos.

De acuerdo a los hallazgos, la evidencia disponible sugiere que la terazosina mejora los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con Hiperplasia Benigna de próstata, con una eficiencia

mayor a finasterida, pero los demás medicamentos presentaron un desempeño similar con la finasterida. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros antagonistas alfa-adrenérgicos y el principal fue la hipotensión, en este caso específico se presentó más este evento en los pacientes tratados con terazosina que con finasterida pero no se puede establecer una diferencia estadísticamente significativa al comparar finasterida con las otras tecnologías.

Se debe tener en cuenta que la evidencia disponible para finasterida en comparación con alfuzosina se obtiene de un estudio de baja calidad y no se dispone de muchos estudios que realicen esta comparación y que la comparación con dutasterida fue necesario realizarla con la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados, lo anterior puede comprometer el análisis y la confianza en estos resultados, se hace necesario desarrollar más estudios que permitan esta comparación, lo anterior también influyó en el no hallazgo de evidencia que permita comparar finasterida con terapia combinada.

Con base en todo lo anterior se debe tener en cuenta que la finasterida no muestra menor o mayor efectividad y seguridad en comparación con doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y dutasterida lo que significa que su efectividad es similar, pero si se presenta una efectividad menor en finasterida comparada con terazosina pero la seguridad es mayor en la finasterida que en la terazosina en el caso específico de hipotensión. La tecnología amerita estudios más estructurados que permitan calificar de mejor forma el desempeño de la finasterida en pacientes con HPB.

La evaluación de efectividad y seguridad de finasterida es una argumentación documentada que tiene por propósito presentar los procedimientos centrales de la técnica de análisis de datos textuales y los criterios que permiten asegurar el rigor y la calidad científica de los estudios encontrados, estos resultados pueden ser usados por los tomadores de decisión, ya que los estudios aunque se han realizado en otros países tienen en cuenta dosis y factores de riesgo que se ajustan a nuestro contexto nacional.

Se debe recordar que los tomadores de decisión son quienes determinan si se pueden transferir los hallazgos a un contexto diferente. Para ello se realizó una descripción extensa de los resultados y las características de la hiperplasia prostática y las tecnologías en evaluación.

Se considera que el uso de esta tecnología no implica cambios organizacionales, ni de infraestructura ni de talento humano.

6. Conclusiones

Este informe presenta una evaluación integral de la efectividad y seguridad de la finasterida para el tratamiento de HPB en comparación con dutasterida, terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina y terapia combinada (dutasterida + tamsulosina), se han utilizado 2 revisiones sistemáticas de alta calidad Wilt T. 2008(25), Tacklind J. 2010(26), 1 revisión sistemática de baja calidad MacDonald R. 2005(27), la razón para la inclusión de esta última revisión se debe a que fue la única revisión que mostró comparación entre finasterida y alfuzosina, y 1 ensayo clínico aleatorizado que mostro bajo riesgo de sesgo de Nickel JC. (28) puesto que no se encontraron revisiones sistemáticas que mostraran comparación entre dutasterida y finasterida, además, no se encontró ningún estudio que mostrara comparación de finasterida con terapia combinada

Efectividad: Al evaluar la efectividad del finasterida comparado con otros tratamientos farmacológicos los estudios ya descritos de alta calidad con comparación directa sugieren que la finasterida fue menos efectiva que la terazosina y la doxazosina en la disminución de puntos de la escala IPS, pero igualmente efectiva que la tamsulosina. En el caso específico de la alfuzosina se recurrió a una revisión sistemática de baja calidad con comparación directa que mostro que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la finasterida y la tamsulosina. Para el caso específico de la comparación entre finasterida y dutasterida se encontró un ensayo clínico aleatorizado que cumplió con los criterios de inclusión y presento bajo riesgo de sesgo, y mostro que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa entre estas 2 tecnologías.

Seguridad: En el caso de la seguridad la finasterida mostro ser más segura al compararse directamente con la terazosina específicamente en el desenlace de hipotensión postural en una revisión de alta calidad, pero no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en seguridad al compararla con los otros alfa bloqueadores directamente. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la comparación con dutasterida.

Una vez finalizado el reporte de evaluación de efectividad y seguridad, este debe publicarse en página web para recepción de comentarios. Después de realizar los ajustes a que haya lugar, se procederá a la publicación definitiva del reporte.

Referencias bibliográficas

1. Colon I, Payne RE. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in African Americans and Latinos: treatment in the context of common comorbidities. *The American journal of medicine*. 2008 Aug;121(8 Suppl 2):S18-26. Epub 2008/08/14. eng.
2. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Espinosa G, Sadri H, Brandner R, et al. Benign prostatic hyperplasia: current clinical practice. *Primary care*. 2010 Sep;37(3):583-97, ix. Epub 2010/08/14. eng.
3. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *American family physician*. 2008 May 15;77(10):1403-10. Epub 2008/06/07. eng.
4. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*. 2008 Feb;35(1):109-15; vii. Pubmed Central PMCID: PMC2198849. Epub 2007/12/07. eng.
5. Paolone DR. Benign prostatic hyperplasia. *Clinics in geriatric medicine*. 2010 May;26(2):223-39. Epub 2010/05/26. eng.
6. Maya R, Rodríguez-López IBB-C, Senia Bermúdez-Velásquez. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Rev Biomed*. 2007 enero-abril 2007;18:47-59.
7. McNaughton-Collins M, Barry MJ. Managing patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *The American journal of medicine*. 2005 Dec;118(12):1331-9. Epub 2005/12/28. eng.
8. Bahia LR, Araujo DV, Pepe C, Trindade M, Camargo CM, Javaroni V. Cost-effectiveness analysis of medical treatment of benign prostatic hyperplasia in the Brazilian public health system. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2012 Sep-Oct;38(5):595-605. Epub 2012/11/08. eng.
9. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ (Clinical research ed)*. 1994 Apr 9;308(6934):929-30. Pubmed Central PMCID: PMC2539789. Epub 1994/04/09. eng.
10. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. *The UrEpik study*. *BJU international*. 2003 Sep;92(4):409-14. Epub 2003/08/22. eng.
11. Feria Bernal Guillermo ACR. Manejo de la hipertrofia prostática benigna. *REV Mex Urol* 2004;64(4):283-7.

12. W MJ. Síntomas de trastornos del tracto genitourinario. 15 ed. Moderno EEM, editor2000 2000.
13. Castineiras Fernandez J, Cozar Olmo JM, Fernandez-Pro A, Martin JA, Brenes Bermudez FJ, Naval Pulido E, et al. [Referral criteria for benign prostatic hyperplasia in primary care.Sociedad Espanola de Medicos de Atencion Primaria, Sociedad Espanola de Medicina General, Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria, Asociacion Espanola de Urologia]. Actas urologicas espanolas. 2010 Jan;34(1):24-34. Epub 2010/03/13. Criterios de derivacion en hiperplasia benigna de prostata para atencion primaria. Sociedad Espanola de Medicos de Atencion Primaria, Sociedad Espanola de Medicina General, Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria, y la Asociacion Espanola de Urologia. spa.
14. Kuritzky L. Role of Primary Care Clinicians in the Diagnosis and Treatment of LUTS and BPH. Reviews in urology. 2004;6 Suppl 9:S53-9. Pubmed Central PMCID: PMC1472918. Epub 2006/09/21. eng.
15. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostrate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2007 Apr;14(4):321-4; discussion 5. Epub 2007/05/02. eng.
16. N. MRMSLSM. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Asociación Española De Enfermería En Urología. 2012;123:32-9.
17. Vicente Rodriguez J. [Treatment of benign prostatic hypertrophy: present situation and future prospects]. Actas urologicas espanolas. 2002 Jul-Aug;26(7):481-90. Epub 2002/09/13. Tratamiento de la H.B.P. realidades presentes y perspectivas futuras. spa.
18. Garcia-Segui A, Gascon-Mir M. [Comparative study between laparoscopic extraperitoneal and open adenomectomy]. Actas urologicas espanolas. 2012 Feb;36(2):110-6. Epub 2011/12/20. Estudio comparativo entre adenomectomia extraperitoneal laparoscopica y abierta. spa.
19. Capitan Manjon C, de la Morena Gallego JM, de la Pena Zarzuelo E, Gomez dos Santos V, Llorente Abarca C. [Photoselective vaporization of the prostate with Laser Greenlight HPS: current role, technical aspects and review of the literature]. Actas urologicas espanolas. 2009 Jul-Aug;33(7):771-7. Epub 2009/09/18. Papel actual de la fotovaporizacion prostatica con Laser Greenlight HPS. Aspectos tecnicos y revision de la literatura. spa.
20. FICHA TÉCNICA Actavis. AEPM [Internet]. 2006. Available from: <http://www.actavis.es/NR/rdonlyres/566ABF24-1CBE-452C-9A9B-2F1F96257F6F/4654/finasterida5mg.pdf>.
21. INVIMA2013.

22. . ATC/DDD Index 2013 [Internet]. 2012 diciembre 20. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
23. . Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional [Internet]. 2011. Available from: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/web/dependencia/?itpad=609&niv=2&itact=2238&ti=false&itroot=609&dep=21>.
24. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2002 (4):CD003851. Epub 2003/01/10. eng.
26. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2010 (10):CD006015. Epub 2010/10/12. eng.
27. MacDonald R, Wilt T, Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology 2005 Oct; 66 (4): 780-8. Review. PubMed PMID: 16230138
28. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS).BJU Int. 2011 Aug; 108 (3): 388-94- doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x. Epub 2011 Jun. PubMed PMID: 21631695.
29. Pérez Guerra Y, Molina Cuevas V, Oyarzábal Yera A, Mas Ferreiro R. Tratamiento farmacológico en la hiperplasia prostática benigna. Rev Cuba Farm [Internet]. 1999, Editorial Ciencias Médicas; 2011 [cited 2014 Jul 16];45(1):109–26. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
30. Rodríguez M, Baluja-Conde I, Bermúdez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed [Internet]. 2007 [cited 2014 Jul 16];18:47–59. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2007/bio071f.pdf>
31. WHO Collaborating Centre for Drug W, Norwegian Institute of Public Health N. ATC/DDD Index 2014 [Internet]. 2014. 2014 [cited 2014 Apr 1]. Available from: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
32. INVIMA. SIVICOS - Consulta datos de productos [Internet]. Bogota; 2014 [cited 2014 May 10]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

33. AEMPS. Resumen de las características del producto - Alfuzosina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012 [cited 2014 Jun 15]. p. 1–7. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67855/67855_ft.pdf
34. AEMPS. Ficha Técnica - Tamsulosina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarias. 2013 [cited 2014 Jun 4]. p. 7. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70826/FT_70826.pdf
35. AEMPS. Ficha técnica - Terazocina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2007 [cited 2014 Jun 15]. p. 1–10. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63731/FT_63731.pdf
36. GLAXOSMITHKLINE. AVODART [Internet]. Biblioteca Minsalud Perú. 2005 [cited 2014 Jul 16]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/52464.htm>
37. AEMPS. Ficha Técnica - Doxazocina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012 [cited 2014 Jul 16]. p. 1–11. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63245/FT_63245.pdf

ANEXOS

ANEXO1. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad o validez diagnóstica de tecnologías en salud

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	C		6
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	C	Ver anexo 2	6
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	C	Revisión por pares internos.	6
	4	¿Se describieron las fuentes de financiación?	C		6
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	C	Ver anexo 2	6
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más información?	C		6
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	C		7
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	C		8
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		9-11
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 3	11-15
Pregunta de evaluación y	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	C		16

criterios de elegibilidad	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	C	ver anexo 2 y anexo 3	16-17
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 2	16-17
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	C	Ver anexo 2	16-17
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y tiempo (si aplicó)?	C		17-19
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	C		17-19
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	c		17-19
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de evidencia?	C		17
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 4 y 5	20

	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual "en bola de nieve", búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc?	C	Ver anexo 14	20-21
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 5	60-62
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	C	Ver anexos 5, 6, 7, 8, 14	21
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexos 9 y 10	21
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	C		21-22
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	C		22
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de la búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexo 4 y 5	58-62
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	C	Ver anexo 6	63
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	C	Ver anexos 7, 8, 13 y 14	64-89

	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		22-25
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C	Ver anexos 11, 12	69-72
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		26-28
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	C		29

ANEXO 2. INFORME DEL PROCESO PARTICIPATIVO

Fecha del informe: 14/07/2014

Proceso: Efectividad y seguridad de Finasterida para el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna

Fase del proceso: Revisión de efectividad y seguridad.

Fechas reuniones: 29/04/2014

Convocatoria:

Actores invitados

Nombre	Entidad
Herney García	Sociedad Colombiana de Urología
Hugo Enrique López	Sociedad Colombiana de Urología

Confirmación de la participación de actores invitados:

Nombre	Entidad	Asistencia
Herney García	Sociedad Colombiana de Urología	Participa/Asiste a la reunión
Hugo Enrique López	Sociedad Colombiana de Urología	Participa/Asiste a la reunión

Actores que participaron de la fase:

Nombre	Entidad
Herney García	Sociedad Colombiana de Urología
Hugo Enrique López	Sociedad Colombiana de Urología

Debido a la especificidad de la condición de salud y a la inexistencia de una asociación de pacientes clara para este proceso, no fueron invitados representantes de pacientes ni de usuarios.

Participación del público:

¿Se recibieron comentarios del público durante la fase?

R/: Sí

¿Por cuál medio?

R/: Se recibieron comentarios y evidencia de parte de un ciudadano vía correo electrónico a los encargados del proceso.

Temas generales de los comentarios:

R/: La evidencia remitida por el ciudadano tenía que ver con tamsulosin, uno de los comparadores utilizados para la revisión de efectividad y seguridad de finasteride. Los comentarios del ciudadano tienen que ver con inconformidades con el diseño metodológico utilizado en la recolección y evaluación de la evidencia, el cual, según él, "tiene varios sesgos que limitan la validez de [las] evaluaciones"

La respuesta sobre la evidencia remitida y el comentario del diseño metodológico se encuentra en proceso de redacción y será enviada en los próximos días.

¿Se recibieron derechos de petición relacionados con esta fase del proceso?

R/: No

¿Se recibió solicitud de información del público relacionada con esta fase del proceso?

R/: No

Indicadores de evaluación del proceso:

Grado de participación

Métodos y técnicas de participación: Los expertos invitados asistieron a una reunión presencial en el auditorio del IETS en la que participaron en el refinamiento de la pregunta PICO. Ésta reunión fue el primer momento participativo del proceso y siguió la siguiente agenda: en primer lugar, la presentación del IETS; en segundo lugar, la presentación del componente ético de los procesos del IETS; y en tercer lugar, la presentación de la evidencia y la pregunta PICO desarrollada. La metodología utilizada, sugería permitir la presentación de la evidencia y la pregunta PICO y posteriormente entablar un intercambio dialógico entre expertos y equipo desarrollador. La reunión se realizó el 29 de abril de 2014.

Luego de la reunión, el equipo desarrollador envió la pregunta preliminar a los expertos participantes y la publicó en página web. Para la publicación en página web se definió un tiempo para comentarios o envío de evidencia por parte del público de 10 días calendario. Finalizados estos días, el estado del proyecto se cambió, cerrando la recepción de comentarios o evidencia. Éste fue el segundo momento participativo del proceso y tuvo lugar entre el 21 y el 30 de mayo de 2014.

Analizados los comentarios de expertos y la evidencia sometida por el público e incorporado lo que el equipo consideró pertinente para el proceso, se procedió a enviar a los expertos y a publicar en página web la pregunta PICO definitiva. Para ésta también se habilitó la recepción de comentarios por parte del público durante 10 días. Este proceso se surtió entre el 11 y el 24 de junio de 2014, dado que los diez días se cumplían en un periodo que incluía días festivos. Éste fue el tercer momento participativo del proceso.

Finalmente, el equipo realizó la revisión de efectividad y seguridad y la síntesis de la evidencia identificada. El documento preliminar de tal revisión fue enviado a los expertos participantes el martes 8 de julio para su análisis, quienes estuvieron de acuerdo con el documento enviado tanto en su componente metodológico, como en los resultados reportados.

Aspectos relevantes de la implementación de la metodología: Si bien la metodología utilizada en la reunión no implica la obtención de un consenso, es claro que el intercambio permitió en este caso la concertación de aspectos clave para el proceso.

¿Se cumplió con los tiempos establecidos en el proceso?

R/: Sí. La reunión se realizó en la fecha establecida inicialmente, y los procesos de publicación cumplieron con los tiempos establecidos en el proceso participativo de evaluación de tecnologías en salud.

Componente ético:

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, la producción de Guías de Práctica Clínica y la implantación de evidencia deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos adjunta a estos requisitos la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses deben ser analizadas por un comité conformado para tal fin. El comité emitirá una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las

	algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica debido a la naturaleza de sus intereses.

¿El proceso de componente ético se llevó a cabalidad?

R/: Sí. Después de que los expertos respondieron a la invitación realizada por la Subdirección de Producción de Guías de Práctica Clínica, la Subdirección de Participación y Deliberación envió la información relacionada con el componente ético y solicitó el envío de la documentación requerida. Al 30 de abril de 2014 el componente ético de los expertos invitados había sido completado

¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses y hojas de vida actualizadas se solicitaron?

R/: Dos (2).

¿Cuántos formatos de declaración de conflictos de intereses se recibieron?

R/: Dos (2).

¿Cuántas hojas de vidas se recibieron?

R/: Dos (2).

¿Cuántos comités de conflictos de intereses se realizaron?

R/: Uno (1). El día 28 de mayo de 2014

¿Cuál es la calificación de los participantes de la fase de acuerdo a sus conflictos de intereses?

Nombre	Entidad	Calificación
Herney García	Sociedad Colombiana de Urología	A
Hugo López	Sociedad Colombiana de Urología	A

Informe elaborado por: Subdirección de Participación y Deliberación

REUNIÓN

SUBDIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

REFINAMIENTO PREGUNTA PICO EVALUACIÓN DE GRUPOS TERAPÉUTICOS PARA MANEJO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

ACTA 008/ 2014

FECHA: Bogotá D.C., 29/04/2014

HORA: De las 7:00 a.m. a las 9:00 a.m.

LUGAR: Sala de juntas - IETS

ASISTENTES:

Ángela Viviana Pérez Gómez	Epidemióloga Senior Subdirección de Producción de GPC
Fredy Lizarazo	Contratista IETS
Hugo López	Experto invitado
Herney García	Experto invitado
Ena Cristina Fernández	Especialista de Participación y Deliberación
Carolina Pérez Lastra	Analista Técnico Subdirección de Producción de GPC

AUSENTES: Ninguno

ORDEN DEL DIA

1. Presentación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
2. Presentación conflictos de intereses, generalidades e importancia
3. Presentación proceso metodológico para el desarrollo de evaluación de tecnologías
4. Presentación de preguntas PICO para la evaluación de grupos terapéuticos para el manejo de Hiperplasia Prostática Benigna.
5. Discusión para refinamiento de las preguntas PICO.
6. Compromisos.

DESARROLLO

1. Presentación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Se realiza la presentación del IETS, que hace, misión y visión.

2. Presentación conflictos de intereses, generalidades e importancia

Se realiza la presentación de conflictos de intereses, definición, tipos y análisis.

3. Presentación proceso metodológico para el desarrollo de evaluación de tecnologías

Se realiza la presentación del proceso de desarrollo de evaluaciones de tecnologías en salud, desarrollo de preguntas y pasos subsiguientes a la concertación de las mismas.

4. Presentación de preguntas PICO para la evaluación de grupos terapéuticos para manejo de Hiperplasia Prostática Benigna.

Presentación de la pregunta en formato PICO

¿Cuál es la efectividad y seguridad de Finasterida en comparación con dutasterida, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina, para el tratamiento de Hiperplasia Benigna de Próstata?

P	Pacientes con hiperplasia benigna de próstata
I	Finasterida
C	Dutasteride, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina
O	Mejoría de síntomas Progresión de la enfermedad Eventos Adversos

5. Discusión para el refinamiento de las preguntas PICO

Se considera que la población es adecuada.

Con respecto a la intervención y comparadores se considera que deben incluirse moléculas en combinación como: Dutasterida + Tamsulosina, al igual que otros grupos terapéuticos como Inhibidores de la 5 alfa reductasa y los Inhibidores de fosfodiesterasa, siempre y cuando tengan en el registro INVIMA para la indicación que se trata en esta evaluación.

Se revisará si el registro INVIMA de fitoterapéuticos, para tomar la decisión de inclusión en la pregunta.

Los desenlaces acordados son:

- a) Mejoría de síntomas
 - Mejoría clínica medida a través de la escala
 - Mejoría clínica medida a través de urodinamia/uroflujometría
- b) Progresión de la enfermedad
 - Retención urinaria
 - Necesidad de cirugía
- c) Calidad de vida
- d) Eventos adversos

Así la pregunta definitiva en formato PICO quedaría:

P	Pacientes con Hiperplasia Benigna de Próstata
I	Finasterida
C	Dutasteride (inhibidores 5 alfa reductasa), alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina (alfa bloqueadores), Dutasterida + Tamsulosina (terapia combinada)
O	Mejoría de síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría clínica medida a través de la escala

	<ul style="list-style-type: none">• Mejoría clínica medida a través de urodinamia/uroflujometria
	Progresión de la enfermedad
	<ul style="list-style-type: none">• Retención urinaria• Necesidad de cirugía
	Calidad de vida
	Eventos adversos

6. Compromisos

- Se enviará la pregunta con los cambios sugeridos a partir de esta reunión.
Responsable: Ángela Pérez – IETS

FIRMAS

Se anexa listado de asistencia con las firmas correspondientes de los asistentes.

ANEXO 3. Registros sanitarios de INVIMA

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
ALFUZOSINA	INVIMA 2010 M-014968-R1	XATRAL OD.	<p>Forma Farmacéutica TS - Tabletas de Liberación Sostenida</p> <p>Concentración 10mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación caja-comprimidos en blíster por 10 de pvc/aluminio</p>	Tratamiento de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia benigna de próstata	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DUTASTERID A	INVIMA 2011M-0012583	DUTAPROS (DUTASTERID A 05 MG)	<p>Forma Farmacéutica Sin Clasificar</p> <p>Concentración 0,5mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-blíster al/pvc/pvdc por 10 capsulas</p>	Trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (bhp, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (aur, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la bph. Además, administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (bph) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario.	APOLO FARMA LTDA
	INVIMA 2014M-0014986	DUTASTERID A 0.5 MG CAPSULAS	<p>Forma Farmacéutica CB - Cápsula Blanda</p> <p>Concentración 0,5mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación caja-cápsulas en blíster pvc/ pvdc-alu, cada blíster por 10 unidades</p>	Trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (bhp, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (aur, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la bph. Además, administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (bph) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario.	SANDOZ GMBH

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
DOXAZOSINA	INVIMA 2005M-0004492	ALFAMEDIN 2 MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 2mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas en blíster pvc/pvdc/aluminio, caja propalcote</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	DR. KADE PHARMAZEUTISC HE FABRIK GMBH
	INVIMA 2005M-0004495	ALFAMEDIN 4 MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas en blíster pvc/pvdc/aluminio, caja propalcote</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	DR. KADE PHARMAZEUTISC HE FABRIK GMBH
	INVIMA 2008 M-011576 R1	CARDURAN® 4MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas en blíster pvc pvdc/aluminio</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	PFIZER S.A.S.
	INVIMA 2008 M-011742 R-1	CARDURAN® TABLETAS 2MG	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 2mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Cajas-tabletas en</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	PFIZER S.A.S.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
			blíster pvc pvdc/aluminio		
	INVIMA 2009M-0009608	CARDURAN® XL 4 MG	Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco Concentración 4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-tabletas en blíster pvc/alu/pa/alu con revestido vinil-acril	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hipertrofia prostática benigna	PFIZER S.A.S.
	INVIMA 2010 M-014541R1	DALGEN TABLETAS 2 MG	Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco Concentración 2mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-blíster pvc ámbar / papel aluminio	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hipertrofia prostática benigna	BIOGEN LABORATORIOS DE COLOMBIA S.A.
	INVIMA 2010 M-014562 R1	DALGEN TABLETAS 4 MG	Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco Concentración 4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-blíster-tabletas pvc ámbar / papel aluminio	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hipertrofia prostática benigna	BIOGEN LABORATORIOS DE COLOMBIA S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
	INVIMA 2011M-0011810	DOXAPROST® 4 MG COMPRIMIDOS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja por 30 tabletas en blíster aluminio/pvc por 10 tabletas</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. Y F.
	INVIMA 2009M-0009144	DOXAZOSINA 2 MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 2mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas. blíster pvdc transparente/aluminio</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	AMERICAN GENERICS S.A.S.
	INVIMA 2009M-0009246	DOXAZOSINA 4 MG. TABLETA RECUBIERTA	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja de cartulina-tabletas en blister de pvdc transparente/aluminio.</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	AMERICAN GENERICS S.A.S.
	INVIMA 2006M-0005864	DOXAZOSINA MESILATO 2MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el fármaco</p> <p>Concentración 2mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial. Hiperplasia prostática benigna	LABORATORIOS LA SANTE S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
			Caja por 14 tabletas en blister pvdc transparente incoloro por 7 tabletas		
	INVIMA 2006M-0005826	DOXAZOSINA MESILATO 4 MG TABLETAS	<p>Forma Farmaceutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja por 14 tabletas, en blister pvc transparente incoloro/aluminio por 7 tabletas</p>	Agente alternativo en el tratamiento de la hipertension arterial. Hiperplasia prostática benigna	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
	INVIMA 2010M-0010681	DEMULIN® ER 0.4	<p>Forma Farmaceutica CM - Cápsulas de Liberación Prolongada</p> <p>Concentración 0,4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación caja-cápsulas en blister pvc/pvdc-aluminio</p>	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	LABORATORIOS LEGRAND S.A.
TAMSULOSINA	INVIMA 2009M-0009163	OMNIC OCAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA	<p>Forma Farmaceutica TR - Tablet de Liberación Retardada</p> <p>Concentración 0,4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-comprimidos recubiertos de liberación prolongada en blister alu-alu.</p>	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	ASTELLAS PHARMA US. INC.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
	INVIMA 2008M-0008075	PROSTAX 0,4 MG CAPSULA DE LIBERACION MODIFICADA	Forma Farmaceutica CM - Cápsulas de Liberación Retardada Concentración 0,4mg Vía de administracion PO-Oral Presentación caja-cápsulas en blister pvc/aluminio	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
	INVIMA 2007M-0007163	SECOTEX® OCAS	Forma Farmaceutica TS - Tabletas de Liberación Sostenida Concentración 0,4mg Vía de administracion PO-Oral Presentación Caja-tabletas de liberación prolongada en blister de alu/alu	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	BOEHRINGER INGELHEIM S. A.
	INVIMA 2012M-0012886	SULOSIN 0,4 MG CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA	Forma Farmaceutica CM - Cápsulas de Liberación Prolongada Concentración 0,4mg Vía de administracion PO-Oral Presentación Caja-cápsulas en blister aluminio/ pvc-pvdc -pe transparente por 10 cápsulas	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	GENFAR S.A.
	INVIMA 2009 M-13733-R1	TAMSULON® 0.4 MG	Forma Farmaceutica CM - Cápsulas de Liberación Prolongada Concentración 0,4mg Vía de administracion PO-Oral Presentación Caja-cápsulas de liberación prog. en pvc aclar cristal/aluminio	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	MONTE VERDE S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
	INVIMA 2008M-0008149	TAMSULOSIN 0.4 MG CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA	Forma Farmaceutica CD - Cápsula Dura Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas en blister pvdc/aluminio	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	AMERICAN GENERICS S.A.S.
	INVIMA 2008M-0008373	TAMSULOSIN A 0.4 MG CAPSULAS RETARD	Forma Farmaceutica CE - Cápsula de Liberación retardada Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas retard en blister pvdc/pvc/aluminio	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
	INVIMA 2006M-0005886	TAMSULOSIN A CLORHIDRATO SANDOZ® 0.4 MG	Forma Farmaceutica CM - Cápsula de Liberación prolongada Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas en blister de alu/alu	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	SANDOZ GMBH
	INVIMA 2009M-0009941	TAMSUMAX 400 MCG (TAMSULOSINA 0,4 MG CAPSULAS)	Forma Farmaceutica CE - Cápsula de Liberación Retardada Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas en blister strip pvc/pvdc	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	OKASA PHARMA PVT. LTD.
	INVIMA 2006M-0005515	URIPUR 0,4 MG CAPSULA DE LIBERACION MODIFICADA	Forma Farmaceutica CM - Cápsula de Liberación Prolongada Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	LABORATORIOS BUSSIÉ S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
			Caja-cápsulas en blister pvc/pvdc		
	INVIMA 2010M-0010613	DEMULIN® ER 0.2	Forma Farmaceutica CD -Cápsula Dura Concentración 0,22mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas en blister pvc/pvdc - alu	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	LABORATORIOS LEGRAND S.A.
	INVIMA 20089 M-012363 R1	OMNIC 0,4 MG CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA	Forma Farmaceutica CM - Cápsula de Liberación prolongada Concentración 0,4mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja-cápsulas de liberación modificada en blister de polipropileno-alu	Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.	ASTELLAS PHARMA US. INC.
TERAZOSINA	INVIMA 2009M-0009819	ALFAPROS TABLETAS	Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco Concentración 2mg Vía de administración PO-Oral Presentación Caja con 2 blister de pvc transparente/aluminio x 10 tabletas cada uno.	Coadyuvante en el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna	LABORATORIOS INCOBRA S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
	INVIMA 2008 M-009698-R2	HYTRIN TABLETAS 2 MG.	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 2mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja de cartón conteniendo blister pack pvc/pvdc/aluminio por 14 tabletas</p>	Tratamiento de la hipertensión leve y mederada	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S A
	INVIMA 2008 M-009696 R2	HYTRIN® TABLETAS 5 MG	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 5mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja de cartón-tabletas en blister pack pvc/pvdc/aluminio</p>	Tratamiento de la hipertensión leve a moderada. Coadyuvante en el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S A
	INVIMA 2007M-0007508	TERAZOSINA 2 MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 0,4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas en blister pvc/pvdc / aluminio</p>	Agente útil en el manejo de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia Prostatica benigna. Antihipertensivo	WINTHROP PHARMACEUTIC ALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
	INVIMA 2007M-0007527	TERAZOSINA 5 MG TABLETAS	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 5mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-tabletas en</p>	Tratamiento de la hipertensión leve a moderada. Coadyuvante en el tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna	WINTHROP PHARMACEUTIC ALS DE COLOMBIA S.A.

Medicamento	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular del Registro
			blister pvc/pvdc / aluminio		
	INVIMA 2008M-0007788	TRUCTUM 10 MG	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 11,9mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja plegadiza-comprimidos en blister pvc+aluminio</p>	Agente útil en el manejo de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia Prostatica benigna. Antihipertensivo	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
	INVIMA 2008M-0007789	TRUCTUM 2 MG	<p>Forma Farmacéutica Sin clasificar</p> <p>Concentración 2,38mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja plegadiza-comprimidos en blister pvc+aluminio</p>	Agente útil en el manejo de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia Prostatica benigna. Antihipertensivo	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.
	INVIMA 2008M-0007906	TRUCTUM 5 MG.	<p>Forma Farmacéutica TN - Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación el farmaco</p> <p>Concentración 0,4mg</p> <p>Vía de administración PO-Oral</p> <p>Presentación Caja-comprimidos en blister pvc/aluminio</p>	Agente útil en el manejo de las manifestaciones funcionales de la hiperplasia Prostatica benigna. Antihipertensivo	FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A.

Principio Activo	Nombre del Producto	Registro sanitario	Indicación	Consideraciones Farmacéuticas	Titular del registro
FINASTERIDE + Terazosina	SINTERID 5/10 MG	INVIMA 2006M-0006666	ÚTIL EN EL MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES FUNCIONALES DE LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA.	Concentración: 5+10mg Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Presentación : CAJA POR 30 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUCAJA POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUCAJA POR 15 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUCAJA POR 14 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUCAJA POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUCAJA POR 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/PVDC/ALUCAJA POR 7 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/PVDC/ALUCAJA POR 7 TABLETAS RECUBIERTAS EN EMPAQUE INDIVIDUAL TIPO BLISTER ALU/ALUMINIO	PROCAPS S.A.
FINASTERIDE	APEPLUS®	INVIMA 2004M-0003511	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA	Concentración . 1mg Forma Farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Presentación : Caja x 30 tabletas recubiertas en envase Blister PVDC incoloro/Aluminio por 10 tabletas Blister.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
FINASTERIDE	HERBALMED	INVIMA 2006M-0005744	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA	Concentración : 5mg Forma Farmacéutica: CB - CAPSULA BLANDA Presentación :CAJA POR 30 CAPSULAS EN BLISTER PVDC/ ALUMINIO POR 10 CAPSULAS; CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVDC/ ALUMINIO POR 10 CAPSULAS	PROCAPS S.A.
FINASTERIDE	FINASTERIDE 5 MG TABLETAS	INVIMA 2007M-0006877	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA	Concentración: 5mg Forma Farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Presentación : CAJA FOIL DE ALUMINIO/PVC X 28 TABLETAS	TECNOQUIMICAS S.A.

FINASTE RIDE	SINTERID 5/5	INVIMA 2007M- 0006933	ÚTIL EN EL MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES FUNCIONALES DE LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA	Concentración: 5+10mg Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Presentación : CAJA POR 14, 15, 28 y 30 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/ALUMINIO O EN BLISTER ALUMINIO/PVDC.	PROCAPS S.A.
FINASTE RIDE	FINTEC® (FINASTERID A TABLETAS USP 5.0 MG)	INVIMA 2010M- 0011381	TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA	Concetración : 5mg Forma Farmacéutica: CB - CAPSULA BLANDA Presentación :CAJA POR 3, 30 180 tabletas EN BLISTER PVDC/ ALUMINIO POR 10 CAPSULAS; CAJA POR 10	APOLO FARMA LTDA
FINASTE RIDE USP	FOLISTER	INVIMA 2004M- 0003214	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA. ALOPECIA ANDROGENICA.	Concetración :1mg Forma Farmacéutica: CB - CAPSULA BLANDA Presentación :CAJA POR 30 CAPSULAS EN BLISTER PVDC/ ALUMINIO POR 10 CAPSULAS; CAJA POR 10 CAPSULAS EN BLISTER PVDC/ ALUMINIO POR 10 CAPSULAS	PROCAPS S.A.

ANEXO 4. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Revisiones sistemáticas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/06/2014
Fecha de actualización(auto alerta)	08/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	2000-2014
Restricciones de lenguaje	Español - Inglés
Otros límites	Systematic reviews.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. bph 162 2. bph treatment 143 3. benign prostatic hyperplasia 318 4. benign prostatic hyperplasia.mp. 315 5. lower urinary tract symptoms 829 6. finasteride 27 7. finasteride.bph 17 8. dutasteride 18 9. dutasteride.bph. 7 10. 5-alpha reductase inhibitors 45 11. 5-alpha reductase inhibitor\$.mp. 65 12. terazosin 7 13. terazosin bph 11 14. Alfuzosin 9 15. Alfuzosin. bph. 11 16. Doxazosin 15 17. Doxazosin. bph. 9 18. Tamsulosin 32 19. Tamsulosin.bph. 20. #4 AND #7 OR #9 OR #11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #19 ("2000/01/01"[PDat] "2014/06/05"[PDat]) AND Humans[Mesh] 76
# de referencias identificadas	76
# de referencias sin duplicados	76

Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/06/2014
Fecha de actualización (auto alerta)	08/06/2014

Rango de fecha de búsqueda	2000-2014
Restricciones de lenguaje	sin restricciones
Otros límites	Cochrane Review, Metanálisis, Sistemático Review
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'BPH'/exp (359) 2. 'Benign Prostatic Hyperplasia'/exp (654) 3. 'lower urinary tract symptoms'/exp (1780) 4. 'finasteride'/exp (76) 5. 'terazosin'/exp (53) 6. 'tamsulosin'/exp (41) 7. 'Alfuzosin'/exp (26) 8. 'Doxazosin'/exp (31) 9. #2 AND #4 or #5 (14) 10. #2 AND #4 AND #5 (10) 11. #8 AND #7 AND #6 AND #5 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2007-2014]/py AND [embase]/lim (4)
# de referencias identificadas	4
# de referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/06/2014
Fecha de actualización	08/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	2000-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane reviews
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. finasteride:ti,ab,kw (5) 2. Dutasteride:ti,ab,kw (1) 3. terazosin:ti,ab,kw (3) 4. tamsulosin:ti,ab,kw (4) 5. alfuzosin:ti,ab,kw (1) 6. doxazosin:ti,ab,kw (4) 7. benign prostatic hyperplasia:ti,ab,kw (9) 8. BPH:ti,ab,kw (10) 9. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND 2007 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only) (Word variations have been searched) (5)
# de referencias identificadas	5
# de referencias sin duplicados	5

ANEXO 5. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas. Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	05/06/2014
Fecha de actualización(auto alerta)	08/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. bph 1062 2. bph treatment 971 3. benign prostatic hyperplasia 2012 4. benign prostatic hyperplasia.mp. 1944 5. lower urinary tract symptoms 2938 6. finasteride 347 7. finasteride.bph 116 8. dutasteride 112 9. dutasteride.bph 37 10. 5-alpha reductase inhibitors 188 11. 5-alpha reductase inhibitor\$.mp. 290 12. #2 AND #7 AND #9 AND #10 4 13. #2 AND #7 AND #9 9
# de referencias identificadas	9
# de referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/06/2014
Fecha de actualización	08/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Benign prostatic hyperplasia":ti,ab,kw (1105) 2. bph:ti,ab,kw (850) 3. finasteride:ti,ab,kw (409) 4. Dutasteride:ti,ab,kw (145)

	5. 5 alpha reductasa inhibitors:ti,ab,kw 0
	6. #1 AND #3 AND #4 (17)
# de referencias identificadas	17
# de referencias sin duplicados	17

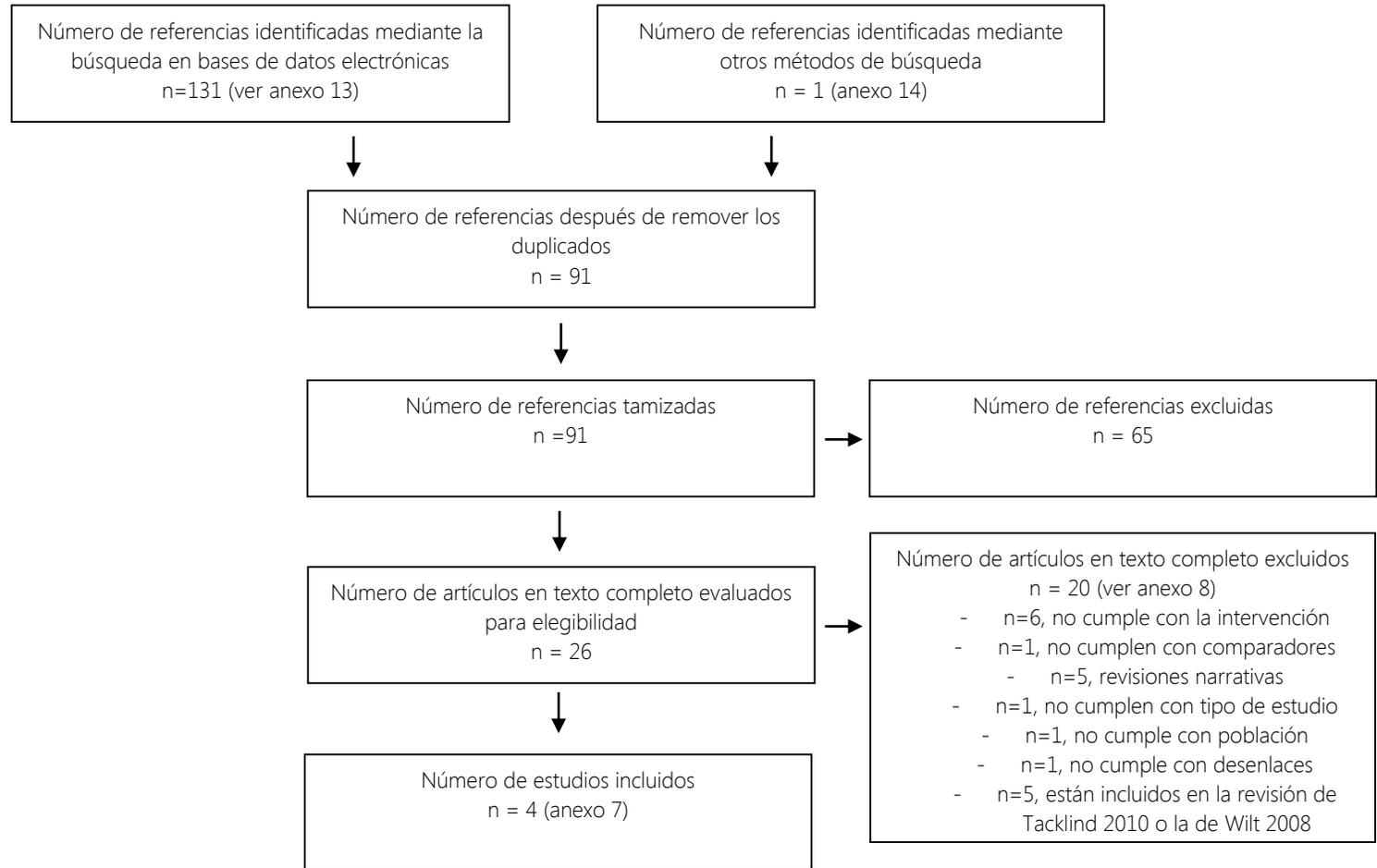
Reporte de búsqueda electrónica 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/06/2014
Fecha de actualización	20/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	inglés y español.
Otros límites	Ensayo Clínico Aleatorizado
Estrategia de búsqueda	#1 dutasteride 156 #2 finasteride 448 #3 BPH 850 #4 tamsulosin 421 #5 duodart 0 #6 avodart 16 #10 #6 AND #2 0 #6 #3 AND #2 OR #1 268 #7 #3 AND #2 AND #1 OR #4 154 #5 #3 AND #3 AND #1 13
# de referencias identificadas	13
# de referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform.–
Plataforma	ICTRP portal
Fecha de búsqueda	15/06/2014
Fecha de actualización	20/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	Inglés y español.
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda	#1 dutasteride title and intervention 73 #2 finasterida, title and intervention 48

	#3	BPH, condition	325
	#4	tamsulosin	100
	#5	duodart	0
	#6	avodart	11
	#7	#1 AND #3	19
	#8	#3 AND #2 OR #1	2
	#9	#3 AND #2 AND #1	0
	#10	#3 AND #2 AND #1 OR #4	7
# de referencias identificadas	7		
# de referencias sin duplicados	7		

Reporte de búsqueda electrónica 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	ClinicalTrials.gov.
Plataforma	ClinicalTrials.gov.
Fecha de búsqueda	15/06/2014
Fecha de actualización	20/06/2014
Rango de fecha de búsqueda	
Restricciones de lenguaje	Inglés y español.
Otros límites	Ensayo Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda	#1 dutasteride 106 #2 "finasteride" 56 #3 "BPH" 281 #4 "tamsulosin" 109 #5 duodart 0 #6 avodart 0 #7 #1 AND #3 6 #8 #2 AND #3 1 #9 #3 AND #4 1 #6 #3 AND #2 OR #1 0 #7 #3 AND #2 AND #1 0 #5 #3 AND #2 AND #1 OR #4 0
# de referencias identificadas	0
# de referencias sin duplicados	0

ANEXO 6. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



ANEXO 7. Listado de estudios incluidos.

Wilt T, Howe RW, Rutks I, MacDonald R. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD003851. DOI: 10.1002/14651858.CD003851. English.

Tacklind J, Fink HA, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD006015. DOI: 10.1002/14651858.CD006015.pub3. English.

MacDonald R, Wilt T, Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology 2005 Oct; 66 (4): 780-8. Review. PubMed PMID: 16230138

Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int. 2011 Aug; 108 (3): 388-94- doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x. Epub 2011 Jun. PubMed PMID: 21631695.

ANEXO 8. Listado de estudios excluidos.

Slater S, Dumas C, Bublely G. Dutasteride for the treatment of prostate-related conditions. Expert Opin Drug Saf. 2012 Mar; 11(2):325-30. doi: 10.1517/14740338.2012.658040. Epub 2012 Feb 8. Review. PubMed PMID: 22316171. **Revisión narrativa que no permite comparación.**

Sun YH, Liu ZY, Zhang ZS, Xu CL, Ji JT, Wu YY, Shao Y, Zhang LM. Long-term efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: data from China. Chin Med J (Engl). 2011 Jan; 124(1):56-60. PubMed PMID: 21362308. **No cumple con la intervención.**

Jiang Y, Long YF. [Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2010 Aug; 16(8):726-9. Chinese. PubMed PMID: 21090349. **No cumple con comparadores.**

Lee JY, Lee SH, Kim SJ, Kim CS, Lee HM, Kim CI, Chung BH. Change in International Prostate Symptom storage subscore after long-term medical therapy in BPH patients: finasteride and alpha-blocker combination therapy in men with moderate-to-severe LUTS/BPH in Korea. Urology. 2011 Jan; 77(1):171-6. doi: 10.1016/j.urology.2010.05.033. Epub 2010 Aug 5. PubMed PMID: 20691464. **Estudio retrospectivo no cumple con tipo de estudio en criterios de inclusión.**

Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, Kim HJ. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. *Urology*. 2009 Apr; 73(4):802-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.046. Epub 2009 Feb 3. PubMed PMID: 19193422. **No cumple con la intervención.**

Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Jul; 8(7):1073-9. doi: 10.1586/14737140.8.7.1073. PubMed PMID: 18588452. **No cumple con población.**

Li NC, Wu SL, Jin J, Qiu SP, Kong CZ, Song YS, Ye ZQ, Sun G, Sun YH, Sun YC, Wang XF, Na YQ. [Comparison of different drugs on the treatment of benign prostate hyperplasia]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007 Jul 15; 45(14):947-50. Chinese. PubMed PMID: 17961376. **No cumple con la intervención.**

Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, Major-Walker K, Morrill BB; CombAT study group. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemp Clin Trials*. 2007 Nov; 28(6):770-9. Epub 2007 Aug 2. PubMed PMID: 17761460. **No cumple con la intervención.**

Hasan M, Parveen F, Shamsuzzaman AK, Kibria MD. Comparison of efficacy between Tamsulosin and Finasteride on symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Mymensingh Med J*. 2007 Jul; 16(2):154-9. PubMed PMID: 17703151. **Estudio incluido en la revisión sistemática de Tacklind 2010.**

Hutchison A, Farmer R, Verhamme K, Berges R, Navarrete RV. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries. *Eur Urol*. 2007 Jan; 51(1):207-15; discussion 215-6. Epub 2006 Jun 27. PubMed PMID: 16846678. **Estudio retrospectivo no cumple con tipo de estudio.**

Dolder CR. Dutasteride: a dual 5-alpha reductase inhibitor for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr; 40(4):658-65. Epub 2006 Mar 28. Review. PubMed PMID: 16569804. **Revisión narrativa que no permite comparación.**

Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM Jr; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol*. 2006 Jan; 175(1):217-20; discussion 220-1. PubMed PMID: 16406915. **Estudio incluido en la revisión sistemática de Tacklind 2010.**

Millán Rodríguez F. [Analysis of the scientific evidence of the combination therapy in benign prostatic hyperplasia]. *Actas Urol Esp.* 2005 Sep; 29(8):725-34. Spanish. PubMed PMID: 16304902. **No cumple con la intervención.**

Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F. The clinical efficacy and tolerability of doxazosin standard and gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):575-9. PubMed PMID: 15705083. **Revisión narrativa que no permite comparación.**

Doggrell SA. Combination of finasteride and doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 May; 5(5):1209-11. PubMed PMID: 15155119. **Revisión narrativa que no permite comparación.**

Rigatti P, Brausi M, Scarpa RM, Porru D, Schumacher H, Rizzi CA; MICTUS Study Group. A comparison of the efficacy and tolerability of tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003; 6(4):315-23. PubMed PMID: 14663474. **Estudio incluido en la revisión sistemática de Tacklind 2010.**

Jiménez Cruz JF, Quecedo Gutiérrez L, Del Llano Señarís J. [Finasteride: 10 years of clinical use. Systematic review of the literature]. *Actas Urol Esp.* 2003 Mar; 27(3):202-15. Review. Spanish. PubMed PMID: 12812118. **Revisión narrativa que no permite comparación.**

Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, Miller G, Crawford ED, Kaplan SA, Sihelnik SA, Brawer MK, Lepor H. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials.* 2003 Apr; 24(2):224-43. PubMed PMID: 12689743. **Estudio incluido en las revisiones sistemáticas de Tacklind 2010 y Wilt 2008.**

Lee E. Comparison of tamsulosin and finasteride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in Korean patients. *J Int Med Res.* 2002 Nov-Dec; 30(6):584-90. PubMed PMID: 12526285. **Estudio incluido en la revisión sistemática de Tacklind 2010.**

Lepor H, Jones K, Williford W. The mechanism of adverse events associated with terazosin: an analysis of the Veterans Affairs cooperative study. *J Urol.* 2000 Apr; 163(4):1134-7. PubMed PMID: 10737482. **No cumple con intervención.**

Sciarra A, Salciccia S, Nesi G, Cattarino S, Alfarone A, Gentilucci A, Gentile V. Comparative effect of finasteride and dutasteride on chromogranin A levels. *Anticancer Res.* 2010 Nov; 30(11):4737-42. PubMed PMID: 21115933. **No cumple con los desenlaces.**

ANEXO 9. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Tacklind 2012	Wilt 2008	MacDonald R. 2005
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	SI	SI	SI
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	SI	SI	SI
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	SI	SI	NO
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	NO	NO	NO
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	SI	SI	NO
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	SI	SI	NO
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	SI	SI	NO
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	SI	SI	NO

Criterio	Tacklind 2012	Wilt 2008	MacDonald R. 2005
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I ²). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	SI	SI	NO
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	NO	NO	NO
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	NO	SI	NO
Calidad global	8/11 (ALTA)	9/11 (ALTA)	2/11 Baja

Calidad baja: < 4
Calidad Moderada: 5-7
Calidad Alta: 8 -11

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

ANEXO 10. Calidad de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo).

Criterio	Nickel JC 2011
Generación de la secuencia (sesgo de selección)	BAJO
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	BAJO
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	BAJO
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	BAJO
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	NO CLARO
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	BAJO
Otras fuentes de sesgo	BAJO

ANEXO 11. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Tacklind 2012	Wilt T. 2008	MacDonald R. 2005
Tipo de revisión			
Población	Pacientes con diagnóstico de HPB	Hombres con HPB sintomáticos	Hombres de 50 a 85 años con hiperplasia prostática benigna
Comparaciones (intervención vs. comparador)	finasterida/terazosina	Finasterida/placebo, terazosina	Alfuzosina vs finasterida y terapia combinada
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Desenlace primario: clasificación de síntomas urinarios con escalas validadas Desenlaces secundarios: progresión de HPB, tamaño de la próstata, nicturia, volumen residual, Eventos adversos	Desenlace primario: clasificación de síntomas urinarios con escalas validadas Desenlaces secundarios: progresión de HPB, pico de flujo urinario, tamaño de próstata, nicturia, volumen residual, Eventos adversos	Desenlace primario: clasificación de síntomas urinarios con escalas validadas Desenlaces secundarios: Eventos adversos
Diseño y número de estudios incluidos	23 Ensayos clínicos aleatorizados de 6 o más meses de duración n=21.945	17 Ensayos clínicos aleatorizados n=5.151	11 ensayos clínicos controlados aleatorizados n=3.901
Bases de datos consultadas	MEDLINE LILACS	MEDLINE, CENTRAL	MEDLINE
Fuentes de literatura gris	Se realizó búsqueda manual en revistas por pares	Se revisó el grupo de registro especializado de enfermedades malignas urológicas y prostáticas	NO SE REALIZO
Fecha de búsqueda	2010	2001	2005
Rango de fecha de búsqueda	MEDLINE 1950 A MARZO DE 2010	MEDLINE 1996 hasta 2001	NO SE DEFINE
Restricciones de lenguaje	NINGUNO	NINGUNO	NINGUNO
Otros límites empleados	hombres con HPB sintomáticos, comparación de Finasterida con placebo y fármacos en uso	hombres con HPB sintomáticos, comparación de Finasterida con placebo y fármacos en uso	NINGUNO
Subgrupos	Tamaño de próstata, PSA, severidad de sintomatología urinaria.	NA	NA
Fuente de financiación	Apoyo editorial en parte fue financiado por el subsidio N°. 5R01DK63300-4.	No descrito	No descrito
Conclusiones	Se evaluó la calidad metodológica del estudio y el sesgo por los criterios GRADE	Como medida de la calidad general del estudio metodológico, se midió de acuerdo	Se utilizó como medida de calidad metodológica la medida desarrollada por

	<p>(GRADE 2004). La evidencia disponible sugiere que la terazosina mejora los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con HPB. La eficacia es superior al placebo o finasterida, similar a otros alfa-bloqueantes. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros alfabloqueantes y asociados con un aumento de entre dos a cuatro veces en la interrupción del tratamiento.</p>	<p>con una escala desarrollada por Schultz en 1995 se utilizó (1 = peor calidad y 3 = mejor calidad); 1 = ensayos en los que el ocultamiento fue inadecuado, 2 = ensayos en los que los autores no informaron el método de ocultación de la asignación o informaron un enfoque que no pertenecen a una de las otras categorías, y 3 = ensayos considerará que han tomado las medidas adecuadas para ocultar la asignación. La evidencia disponible sugiere que la terazosina mejora los síntomas urinarios y las medidas de flujo asociadas con HPB. La eficacia es superior al placebo o Finasterida y es similar a otros alfa-bloqueantes. Los efectos adversos fueron generalmente leves, pero más frecuentes que otros alfabloqueadores y asociados con un aumento de entre dos a cuatro veces en la interrupción del tratamiento.</p>	<p>Schultz y se evidencio que entre finasterida y alfuzosina se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relacionados con síntomas obstructivos bajos, medidos con escalas validadas a favor de alfuzosina. En el ensayo clínico aleatorizado reportado en la revisión sistemática de MacDonald R. con seguimiento a 6 meses se evidencian mejoras de puntuación del IPSS de 5.2 puntos para finasterida (n=344) y de 6.3 puntos para alfuzosina (n=358) valor de P=0,01</p>
--	---	--	--

ANEXO 12. Características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la evaluación.

Criterios	Nickel JC. 2011
Estatus de publicación	Online - texto completo
Diseño	Estudio multicentrico aleatorizado, doble ciego
Población	Hombres con edad mayor o igual a 50 años con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna
Lugar	Argentina, Austria, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Republica Checa, Finlandia, Alemania Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Nueva Zelanda, Noruega, Portugal, Rusia, Singapur, Eslovaquia, Sur África, Suecia, Taiwán, Reino Unido, y Ucrania
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Dutasterida vs finasterida
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento)	Volumen prostático y puntuación en escala de síntomas indexados por la asociación americana de urología

Hipótesis y tipo de análisis	La dutasterida es más eficaz que la finasterida en el tratamiento de HPB por 12 meses?
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	1630
Tiempo de seguimiento	12 meses
Pérdidas (%)	Finasterida N=82 (10%) y dutasterida N=94 (12%)
Aprobación ética	En cada institución participante de cada país
Fuente de financiación	GlaxoSmithKline
Conclusiones	Dutasterida y finasterida administradas por 12 meses tienen una efectividad similar en la reducción del volumen prostático y en los síntomas medidos por puntuación de escala de la asociación americana de urología.

ANEXO 13 estudios encontrados

1. Dutasteride: high-grade prostate cancer. Risky in prostate cancer prevention. Prescrire international. 2011 Nov;20(121):267. PubMed PMID: 22066315. Epub 2011/11/10. eng.
2. Akaza H, Kanetake H, Tsukamoto T, Miyanaga N, Sakai H, Masumori N, et al. Efficacy and safety of dutasteride on prostate cancer risk reduction in Asian men: the results from the REDUCE study. Japanese journal of clinical oncology. 2011 Mar;41(3):417-23. PubMed PMID: 21123311. Epub 2010/12/03. eng.
3. Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, Page ST, Bremner WJ, Wang C, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. The Journal of urology. 2008 Jun;179(6):2333-8. PubMed PMID: 18423697. Pubmed Central PMCID: PMC2684818. Epub 2008/04/22. eng.
4. Amory JK, Bremner WJ. Oral testosterone in oil plus dutasteride in men: a pharmacokinetic study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005 May;90(5):2610-7. PubMed PMID: 15713724. Epub 2005/02/17. eng.
5. Amory JK, Bush MA, Zhi H, Caricofe RB, Matsumoto AM, Swerdloff RS, et al. Oral testosterone with and without concomitant inhibition of 5alpha-reductase by dutasteride in hypogonadal men for 28 days. The Journal of urology. 2011 Feb;185(2):626-32. PubMed PMID: 21168874. Epub 2010/12/21. eng.
6. Amory JK, Kalthorn TF, Page ST. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral testosterone enanthate plus dutasteride for 4 weeks in normal men: implications for male hormonal contraception. Journal of andrology. 2008 May-Jun;29(3):260-71. PubMed PMID: 18046048. Pubmed Central PMCID: PMC2664381. Epub 2007/11/30. eng.
7. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007 May;92(5):1659-65. PubMed PMID: 17299062. Epub 2007/02/15. eng.
8. 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. The Journal of urology. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1314-7. PubMed PMID: 15371831. Epub 2004/09/17. eng.

9. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *The Journal of urology*. 2011 Jan;185(1):126-31. PubMed PMID: 21074214. Epub 2010/11/16. eng.
10. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202. PubMed PMID: 20357281. Epub 2010/04/02. eng.
11. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, Gleave ME, Trachtenberg J, Thomas LN, et al. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *The Journal of urology*. 2004 Sep;172(3):915-9. PubMed PMID: 15310997. Epub 2004/08/18. eng.
12. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *The Journal of urology*. 2006 May;175(5):1657-62. PubMed PMID: 16600723. Epub 2006/04/08. eng.
13. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, Slawin KM, Somerville M, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004 Sep;64(3):537-41; discussion 42-3. PubMed PMID: 15351586. Epub 2004/09/08. eng.
14. Arratia-Maqueo JA, Garza-Cortes R, Gomez-Guerra LS, Cortes-Gonzalez JR. [Effect of one month treatment with dutasteride on transurethral resection of the prostate]. *Actas urologicas espanolas*. 2010 Nov;34(10):866-9. PubMed PMID: 21159282. Epub 2010/12/17. Efecto en el sangrado perioperatorio durante la reseccion transuretral de la prostata tras un mes de tratamiento con dutasteride. spa.
15. Badawy AA, Abdelhafez AA, Abuzeid AM. Finasteride for treatment of refractory hemospermia: prospective placebo-controlled study. *International urology and nephrology*. 2012 Apr;44(2):371-5. PubMed PMID: 21956168. Epub 2011/10/01. eng.
16. Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Hailiot O, Morrill B, Black L, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU international*. 2009 Apr;103(7):919-26. PubMed PMID: 19239460. Epub 2009/02/26. eng.

17. Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2009;12(4):369-74. PubMed PMID: 19901936. Epub 2009/11/11. eng.
18. Bepple JL, Barone BB, Eure G. The effect of dutasteride on the efficacy of photoselective vaporization of the prostate: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study (DOP trial). *Urology*. 2009 Nov;74(5):1101-4. PubMed PMID: 19800668. Epub 2009/10/06. eng.
19. Bethea CL, Reddy AP, Robertson N, Coleman K. Effects of aromatase inhibition and androgen activity on serotonin and behavior in male macaques. *Behavioral neuroscience*. 2013 Jun;127(3):400-14. PubMed PMID: 23506438. Pubmed Central PMCID: PMC3910396. Epub 2013/03/20. eng.
20. Bhasin S, Travison TG, Storer TW, Lakshman K, Kaushik M, Mazer NA, et al. Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5alpha-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed testosterone production: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Mar 7;307(9):931-9. PubMed PMID: 22396515. Epub 2012/03/08. eng.
21. Boccon-Gibod L, Valton M, Ibrahim H, Boccon-Gibod L, Comenducci A. [Effect of dutasteride on reduction of intraoperative bleeding related to transurethral resection of the prostate]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2005 Dec;15(6):1085-9. PubMed PMID: 16429657. Epub 2006/01/25. Effet du dutasteride sur la reduction des saignements per-operatoires lies a la resection transurethrale de prostate. fre.
22. Bogdanov AB, Luk'ianov IV, Veliev EI. [Using doxazosine and finasteride combination in the treatment of prostate adenoma]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2006 Sep-Oct(5):59-63. PubMed PMID: 17444154. Epub 2007/04/21. rus.
23. Bogdanov AB, Luk'ianov IV, Veliev EI. [Efficacy and safety of doxazosine in combination with finasteride in the treatment of prostatic adenoma]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2008 Nov-Dec(6):44-9. PubMed PMID: 19248599. Epub 2009/03/03. rus.
24. Borisov VB. [Treatment of prostatic adenoma]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*. 2010 Jul-Aug(4):42-4. PubMed PMID: 20967982. Epub 2010/10/26. rus.

25. Bostwick DG, Qian J, Drewnowska K, Varvel S, Bostwick KC, Marberger M, et al. Prostate needle biopsy quality in reduction by dutasteride of prostate cancer events study: worldwide comparison of improvement with investigator training and centralized laboratory processing. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1406-10. PubMed PMID: 19942263. Epub 2009/11/28. eng.
26. Botto H, Lan O, Poulain JE, Comenducci A. [Effect of dutasteride on reduction of plasma DHT following finasteride therapy in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2005 Dec;15(6):1090-5. PubMed PMID: 16429658. Epub 2006/01/25. Effet du dutasteride sur la diminution de la DHT plasmatique en relais d'un traitement par finasteride chez des patients atteints d'une hypertrophie benigne de prostate. fre.
27. Brasky TM, Till C, White E, Neuhaus ML, Song X, Goodman P, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *American journal of epidemiology*. 2011 Jun 15;173(12):1429-39. PubMed PMID: 21518693. Pubmed Central PMCID: PMC3145396. Epub 2011/04/27. eng.
28. Cai G, Thiessen JJ, Baidoo CA, Fossler MJ. Operating characteristics of a partial-block randomized crossover bioequivalence study for dutasteride, a drug with a long half-life: investigation through simulation and comparison with final results. *Journal of clinical pharmacology*. 2010 Oct;50(10):1142-50. PubMed PMID: 20160156. Epub 2010/02/18. eng.
29. Casabe A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2014 Mar;191(3):727-33. PubMed PMID: 24096118. Epub 2013/10/08. eng.
30. Chen Z, Greenwood C, Isaacs WB, Foulkes WD, Sun J, Zheng SL, et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis*. 2013 Jun;34(6):1260-4. PubMed PMID: 23393222. Pubmed Central PMCID: PMC3670258. Epub 2013/02/09. eng.
31. Chiu KY, Yong CR. Effects of finasteride on prostate volume and prostate-specific antigen. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2004 Nov;67(11):571-4. PubMed PMID: 15720071. Epub 2005/02/22. eng.
32. Chung BH, Lee SH, Roehrborn CG, Siami PF, Major-Walker K, Wilson TH, et al. Comparison of the response to treatment between Asian and Caucasian men with benign prostatic hyperplasia: long-term results from the combination of dutasteride and tamsulosin study.

International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2012 Nov;19(11):1031-5. PubMed PMID: 22774774. Epub 2012/07/11. eng.

33. Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, et al. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. Prostate cancer and prostatic diseases. 2009;12(2):152-9. PubMed PMID: 18813219. Epub 2008/09/25. eng.

34. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. The Journal of urology. 2006 Apr;175(4):1422-6; discussion 6-7. PubMed PMID: 16516013. Epub 2006/03/07. eng.

35. Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G, Magno C, Vizzini C, Inferrera A. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. Urologia internationalis. 2005;74(1):51-3. PubMed PMID: 15711109. Epub 2005/02/16. eng.

36. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. European urology. 2004 Oct;46(4):488-94; discussion 95. PubMed PMID: 15363566. Epub 2004/09/15. eng.

37. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J, Saussine C, Comenducci A. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. BJU international. 2006 Jul;98(1):83-8. PubMed PMID: 16831149. Epub 2006/07/13. eng.

38. Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Proietti Pannunzi L, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). European urology. 2005 Jan;47(1):72-8; discussion 8-9. PubMed PMID: 15582252. Epub 2004/12/08. eng.

39. Dolder CR. Dutasteride: a dual 5-alpha reductase inhibitor for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. The Annals of pharmacotherapy. 2006 Apr;40(4):658-65. PubMed PMID: 16569804. Epub 2006/03/30. eng.

40. Donohue JF, Hayne D, Karnik U, Thomas DR, Foster MC. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. BJU international. 2005 Dec;96(9):1319-22. PubMed PMID: 16287453. Epub 2005/11/17. eng.

41. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized,

double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 Aug;63(2):252-8. PubMed PMID: 20605255. Epub 2010/07/08. eng.

42. Fernandez-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, Watts CA, Auh S, Jeffries NO, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology*. 2011 Feb;10(2):140-7. PubMed PMID: 21216197. Pubmed Central PMCID: PMC3056353. Epub 2011/01/11. eng.

43. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Mar 24;379(9821):1103-11. PubMed PMID: 22277570. Epub 2012/01/27. eng.

44. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013 Sep;16(3):254-9. PubMed PMID: 23567655. Epub 2013/04/10. eng.

45. Fwu CW, Eggers PW, Kaplan SA, Kirkali Z, Lee JY, Kusek JW. Long-term effects of doxazosin, finasteride and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2013 Jul;190(1):187-93. PubMed PMID: 23357210. Epub 2013/01/30. eng.

46. Gittelman M, Ramsdell J, Young J, McNicholas T. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *The Journal of urology*. 2006 Sep;176(3):1045-50; discussion 50. PubMed PMID: 16890688. Epub 2006/08/08. eng.

47. Gleave M, Qian J, Andreou C, Pommerville P, Chin J, Casey R, et al. The effects of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on localized prostate cancer--results from a 4-month pre-radical prostatectomy study. *The Prostate*. 2006 Nov 1;66(15):1674-85. PubMed PMID: 16927304. Epub 2006/08/24. eng.

48. Grubb RL, Andriole GL, Somerville MC, Mahoney C, Manyak MJ, Castro R. The REDUCE Follow-Up Study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial. *The Journal of urology*. 2013 Mar;189(3):871-7. PubMed PMID: 23021996. Epub 2012/10/02. eng.

49. Gubelin Harcha W, Barboza Martinez J, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic

alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Mar;70(3):489-98 e3. PubMed PMID: 24411083. Epub 2014/01/15. eng.

50. Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *The Journal of dermatological treatment*. 2014 Apr;25(2):156-61. PubMed PMID: 23768246. Epub 2013/06/19. eng.

51. Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU international*. 2007 Mar;99(3):587-94. PubMed PMID: 17407516. Epub 2007/04/05. eng.

52. Haillot O, Fraga A, Maciukiewicz P, Pushkar D, Tammela T, Hofner K, et al. The effects of combination therapy with dutasteride plus tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year post hoc analysis of European men in the CombAT study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2011 Dec;14(4):302-6. PubMed PMID: 21502969. Epub 2011/04/20. eng.

53. Halpern EJ, Gomella LG, Forsberg F, McCue PA, Trabulsi EJ. Contrast enhanced transrectal ultrasound for the detection of prostate cancer: a randomized, double-blind trial of dutasteride pretreatment. *The Journal of urology*. 2012 Nov;188(5):1739-45. PubMed PMID: 22998915. Epub 2012/09/25. eng.

54. Hasan M, Parveen F, Shamsuzzaman AK, Kibria MD. Comparison of efficacy between Tamsulosin and Finasteride on symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2007 Jul;16(2):154-9. PubMed PMID: 17703151. Epub 2007/08/19. eng.

55. Hong SK, Min GE, Ha SB, Doo SH, Kang MY, Park HJ, et al. Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU international*. 2010 Apr;105(7):970-4. PubMed PMID: 19793378. Epub 2009/10/02. eng.

56. Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, Somerville MC, Rittmaster RS, Andriole GL, et al. The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology*. 2005 Jan;65(1):76-82. PubMed PMID: 15667867. Epub 2005/01/26. eng.

57. Issa MM, Kraft KH. 5alpha-reductase inhibition for men with enlarged prostate. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2007 Aug;19(8):398-407. PubMed PMID: 17655569. Epub 2007/07/28. eng.
58. Jiang Y, Long YF. [Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. 2010 Aug;16(8):726-9. PubMed PMID: 21090349. Epub 2010/11/26. chi.
59. Johnson TM, 2nd, Burrows PK, Kusek JW, Nyberg LM, Tenover JL, Lepor H, et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2007 Nov;178(5):2045-50; discussion 50-1. PubMed PMID: 17869295. Epub 2007/09/18. eng.
60. Justman S. What's wrong with chemoprevention of prostate cancer? *The American journal of bioethics : AJOB*. 2011 Dec;11(12):21-5. PubMed PMID: 22146025. Epub 2011/12/08. eng.
61. Kaplan SA. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2005 Nov;174(5):1904-5. PubMed PMID: 16217336. Epub 2005/10/12. eng.
62. Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial. *The Journal of urology*. 2011 Apr;185(4):1369-73. PubMed PMID: 21334655. Pubmed Central PMCID: PMC3677556. Epub 2011/02/22. eng.
63. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *The Journal of urology*. 2006 Jan;175(1):217-20; discussion 20-1. PubMed PMID: 16406915. Epub 2006/01/13. eng.
64. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, Meehan AG, Suryanawansi S, Lee JY, et al. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *The Journal of urology*. 2008 Sep;180(3):1030-2; discussion 2-3. PubMed PMID: 18639298. Epub 2008/07/22. eng.
65. Kim TB, Oh JK, Kim KH, Jung H, Yoon SJ, Lee MS, et al. Dutasteride, who is it more effective for? Second to fourth digit ratio and the relationship with prostate volume reduction by

dutasteride treatment. *BJU international*. 2012 Dec;110(11 Pt C):E857-63. PubMed PMID: 22755506. Epub 2012/07/05. eng.

66. Kristal AR, Schenk JM, Song Y, Arnold KB, Neuhaus ML, Goodman PJ, et al. Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *American journal of epidemiology*. 2008 Dec 15;168(12):1416-24. PubMed PMID: 18945688. Pubmed Central PMCID: PMC2727187. Epub 2008/10/24. eng.

67. Ku JH, Shin JK, Cho MC, Myung JK, Moon KC, Paick JS. Effect of dutasteride on the expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and microvessel density in rat and human prostate tissue. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(6):445-53. PubMed PMID: 19968580. Epub 2009/12/09. eng.

68. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(3):206-11. PubMed PMID: 19308807. Epub 2009/03/25. eng.

69. Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen EA. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 May;68(5):749-55. PubMed PMID: 23375454. Epub 2013/02/05. eng.

70. Lavalley LT, Dahm P, Breau RH. Evidence-based urology in practice: composite endpoints. *BJU international*. 2010 Sep;106(5):610-2. PubMed PMID: 20553252. Epub 2010/06/18. eng.

71. Lee JY, Lee SH, Kim SJ, Kim CS, Lee HM, Kim CI, et al. Change in International Prostate Symptom storage subscore after long-term medical therapy in BPH patients: finasteride and alpha-blocker combination therapy in men with moderate-to-severe LUTS/BPH in Korea. *Urology*. 2011 Jan;77(1):171-6. PubMed PMID: 20691464. Epub 2010/08/10. eng.

72. Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatsoris AG, Lappas D, Patsouris E, et al. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2006 Aug;68(2):436-41. PubMed PMID: 16904480. Epub 2006/08/15. eng.

73. Li NC, Wu SL, Jin J, Qiu SP, Kong CZ, Song YS, et al. [Comparison of different drugs on the treatment of benign prostate hyperplasia]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 2007 Jul 15;45(14):947-50. PubMed PMID: 17961376. Epub 2007/10/27. chi.

74. Lin VC, Liao CH, Kuo HC. Progression of lower urinary tract symptoms after discontinuation of 1 medication from 2-year combined alpha-blocker and 5-alpha-reductase

inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia in men--a randomized multicenter study. *Urology*. 2014 Feb;83(2):416-21. PubMed PMID: 24332123. Epub 2013/12/18. eng.

75. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013 Oct;38(5):405-15. PubMed PMID: 23815285. Epub 2013/07/03. eng.

76. Lund L, Moller Ernst-Jensen K, Torring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(2):160-2. PubMed PMID: 16019771. Epub 2005/07/16. eng.

77. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU international*. 2004 Dec;94(9):1263-70. PubMed PMID: 15610102. Epub 2004/12/22. eng.

78. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU international*. 2012 Apr;109(8):1162-9. PubMed PMID: 21699645. Epub 2011/06/28. eng.

79. Marberger M, McConnell JD, Fowler I, Andriole GL, Bostwick DG, Somerville MC, et al. Biopsy misidentification identified by DNA profiling in a large multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 May 1;29(13):1744-9. PubMed PMID: 21444877. Pubmed Central PMCID: PMC3107764. Epub 2011/03/30. eng.

80. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, Wilson T, Rittmaster RS. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006 Apr;91(4):1323-8. PubMed PMID: 16434455. Epub 2006/01/26. eng.

81. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU international*. 2011 Jul;108(2):256-62. PubMed PMID: 20955266. Epub 2010/10/20. eng.

82. Margel D, Nandy I, Wilson TH, Castro R, Fleshner N. Predictors of pathological progression among men with localized prostate cancer undergoing active surveillance: a sub-analysis of the REDEEM study. *The Journal of urology*. 2013 Dec;190(6):2039-45. PubMed PMID: 23820059. Epub 2013/07/04. eng.

83. Marks LS, Roehrborn CG, Wolford E, Wilson TH. The effect of dutasteride on the peripheral and transition zones of the prostate and the value of the transition zone index in predicting treatment response. *The Journal of urology*. 2007 Apr;177(4):1408-13. PubMed PMID: 17382742. Epub 2007/03/27. eng.
84. Matthiesson KL, Stanton PG, O'Donnell L, Meachem SJ, Amory JK, Berger R, et al. Effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist on spermatogenesis and intratesticular steroid levels in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Oct;90(10):5647-55. PubMed PMID: 16030154. Epub 2005/07/21. eng.
85. Memis A, Ozden C, Ozdal OL, Guzel O, Han O, Seckin S. Effect of finasteride treatment on suburethral prostatic microvessel density in patients with hematuria related to benign prostate hyperplasia. *Urologia internationalis*. 2008;80(2):177-80. PubMed PMID: 18362489. Epub 2008/03/26. eng.
86. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A, Altieri P, Saad F, Kalthorn T, et al. Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *The journal of sexual medicine*. 2008 Oct;5(10):2442-53. PubMed PMID: 18624972. Epub 2008/07/16. eng.
87. Millan Rodriguez F. [Analysis of the scientific evidence of the combination therapy in benign prostatic hyperplasia]. *Actas urologicas espanolas*. 2005 Sep;29(8):725-34. PubMed PMID: 16304902. Epub 2005/11/25. Analisis de la evidencia cientifica de los estudios publicados sobre terapia combinada en hiperplasia prostatica Benigna. spa.
88. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a placebo phenomenon? *The journal of sexual medicine*. 2007 Nov;4(6):1708-12. PubMed PMID: 17655657. Epub 2007/07/28. eng.
89. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. *International journal of clinical practice*. 2010 Jul;64(8):1042-51. PubMed PMID: 20487046. Epub 2010/05/22. eng.
90. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data

from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU international*. 2011 May;107(9):1426-31. PubMed PMID: 21348912. Epub 2011/02/26. eng.

91. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, Muller RL, Andriole GL, Castro-Santamaria R, et al. Baseline prostate inflammation is associated with a reduced risk of prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy: results from the REDUCE study. *Cancer*. 2014 Jan 15;120(2):190-6. PubMed PMID: 24323568. Epub 2013/12/11. eng.

92. Mostaghel EA, Nelson PS, Lange P, Lin DW, Taplin ME, Balk S, et al. Targeted androgen pathway suppression in localized prostate cancer: a pilot study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014 Jan 20;32(3):229-37. PubMed PMID: 24323034. Pubmed Central PMCID: PMC3887479. Epub 2013/12/11. eng.

93. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *European urology*. 2012 Nov;62(5):757-64. PubMed PMID: 22658758. Epub 2012/06/05. eng.

94. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Jr., Hamilton RJ, Fleshner N, et al. Obesity is associated with increased prostate growth and attenuated prostate volume reduction by dutasteride. *European urology*. 2013 Jun;63(6):1115-21. PubMed PMID: 23541458. Epub 2013/04/02. eng.

95. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert review of anticancer therapy*. 2008 Jul;8(7):1073-9. PubMed PMID: 18588452. Epub 2008/07/01. eng.

96. Na Y, Ye Z, Zhang S. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clinical drug investigation*. 2012 Jan 1;32(1):29-39. PubMed PMID: 22017520. Epub 2011/10/25. eng.

97. Nickel JC, Gillling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU international*. 2011 Aug;108(3):388-94. PubMed PMID: 21631695. Epub 2011/06/03. eng.

98. Nickel JC, Roehrborn C, Montorsi F, Wilson TH, Rittmaster RS. Dutasteride reduces prostatitis symptoms compared with placebo in men enrolled in the REDUCE study. *The Journal of urology*. 2011 Oct;186(4):1313-8. PubMed PMID: 21849186. Epub 2011/08/19. eng.

99. Norg RJ, van de Beek K, Portegijs PJ, van Schayck CP, Knottnerus JA. The effectiveness of a treatment protocol for male lower urinary tract symptoms in general practice: a practical randomised controlled trial. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2006 Dec;56(533):938-44. PubMed PMID: 17132382. Pubmed Central PMCID: PMC1934054. Epub 2006/11/30. eng.
100. O'Leary MP, Roehrborn CG, Black L. Dutasteride significantly improves quality of life measures in patients with enlarged prostate. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2008;11(2):129-33. PubMed PMID: 17592479. Epub 2007/06/27. eng.
101. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, et al. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Dec;55(6):1014-23. PubMed PMID: 17110217. Epub 2006/11/18. eng.
102. Ozdal OL, Ozden C, Benli K, Gokkaya S, Bulut S, Memis A. Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2005;8(3):215-8. PubMed PMID: 15999118. Epub 2005/07/07. eng.
103. Page ST, Bremner WJ, Clark RV, Bush MA, Zhi H, Caricofe RB, et al. Nanomilled oral testosterone plus dutasteride effectively normalizes serum testosterone in normal men with induced hypogonadism. *Journal of andrology*. 2008 Mar-Apr;29(2):222-7. PubMed PMID: 18077826. Epub 2007/12/14. eng.
104. Page ST, Hirano L, Gilchrist J, Dighe M, Amory JK, Marck BT, et al. Dutasteride reduces prostate size and prostate specific antigen in older hypogonadal men with benign prostatic hyperplasia undergoing testosterone replacement therapy. *The Journal of urology*. 2011 Jul;186(1):191-7. PubMed PMID: 21575967. Pubmed Central PMCID: PMC3353656. Epub 2011/05/18. eng.
105. Parsons JK, Schenk JM, Arnold KB, Messer K, Till C, Thompson IM, et al. Finasteride reduces the risk of incident clinical benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2012 Aug;62(2):234-41. PubMed PMID: 22459892. Pubmed Central PMCID: PMC4059403. Epub 2012/03/31. eng.
106. Pastore AL, Mariani S, Barrese F, Palleschi G, Valentini AM, Pacini L, et al. Transurethral resection of prostate and the role of pharmacological treatment with dutasteride in decreasing surgical blood loss. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2013 Jan;27(1):68-70. PubMed PMID: 23030716. Epub 2012/10/04. eng.

107. Perrotti M, Jain R, Abriel LM, Baroni TE, Corbett AB, Tenenbaum SA. Dutasteride monotherapy in men with serologic relapse following radical therapy for adenocarcinoma of the prostate: a pilot study. *Urologic oncology*. 2012 Mar-Apr;30(2):133-8. PubMed PMID: 20800512. Epub 2010/08/31. eng.
108. Pinto F, Racioppi M, Sacco E, Totaro A, Brescia A, Volpe A, et al. Progression, risk factors and subsequent medical management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 2009 Mar;81(1):1-8. PubMed PMID: 19499750. Epub 2009/06/09. eng.
109. Rabasseda X. Dutasteride: a potent dual inhibitor of 5-alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*. 2004 Aug;40(8):649-61. PubMed PMID: 15510237. Epub 2004/10/29. eng.
110. Ravish IR, Nerli RB, Amarkhed SS. Finasteride to evaluate the efficacy of dutasteride in the management of patients with lower urinary tract symptoms and enlarged prostate. *Archives of andrology*. 2007 Jan-Feb;53(1):17-20. PubMed PMID: 17364459. Epub 2007/03/17. eng.
111. Rittmaster R, Hahn RG, Ray P, Shannon JB, Wurzel R. Effect of dutasteride on intraprostatic androgen levels in men with benign prostatic hyperplasia or prostate cancer. *Urology*. 2008 Oct;72(4):808-12. PubMed PMID: 18718641. Epub 2008/08/23. eng.
112. Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *European urology*. 2009 May;55(5):1064-73. PubMed PMID: 19200641. Epub 2009/02/10. eng.
113. Robertson NL, Moore CM, Ambler G, Bott SR, Freeman A, Gambarota G, et al. MAPPED study design: a 6 month randomised controlled study to evaluate the effect of dutasteride on prostate cancer volume using magnetic resonance imaging. *Contemporary clinical trials*. 2013 Jan;34(1):80-9. PubMed PMID: 23085153. Epub 2012/10/23. eng.
114. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *European urology*. 2011 Feb;59(2):244-9. PubMed PMID: 21093145. Epub 2010/11/26. eng.
115. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized,

double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU international*. 2011 Mar;107(6):946-54. PubMed PMID: 21332630. Epub 2011/02/22. eng.

116. Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, Emberton M, Wilson TH, Brotherton BJ, et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU international*. 2014 Apr;113(4):623-35. PubMed PMID: 24127818. Epub 2013/10/17. eng.

117. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU international*. 2005 Sep;96(4):572-7. PubMed PMID: 16104912. Epub 2005/08/18. eng.

118. Roehrborn CG, Nickel JC, Andriole GL, Gagnier RP, Black L, Wilson TH, et al. Dutasteride improves outcomes of benign prostatic hyperplasia when evaluated for prostate cancer risk reduction: secondary analysis of the REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *Urology*. 2011 Sep;78(3):641-6. PubMed PMID: 21764428. Epub 2011/07/19. eng.

119. Roehrborn CG, Ray P. Efficacy and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride, in the treatment of benign prostatic hyperplasia in African-American men. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2006;9(4):432-8. PubMed PMID: 16983393. Epub 2006/09/20. eng.

120. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *European urology*. 2009 Feb;55(2):461-71. PubMed PMID: 19013011. Epub 2008/11/18. eng.

121. 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. *The Journal of urology*. 2008 Feb;179(2):616-21; discussion 21. PubMed PMID: 18082216. Epub 2007/12/18. eng.

122. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*. 2010 Jan;57(1):123-31. PubMed PMID: 19825505. Epub 2009/10/15. eng.

123. Roehrborn CG, Wilson TH, Black LK. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial. *The Journal of urology*. 2012 May;187(5):1732-8. PubMed PMID: 22425127. Epub 2012/03/20. eng.
124. Sartor O, Gomella LG, Gagnier P, Melich K, Dann R. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *The Canadian journal of urology*. 2009 Oct;16(5):4806-12. PubMed PMID: 19796455. Epub 2009/10/03. eng.
125. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhaus ML, Lin DW, et al. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *American journal of epidemiology*. 2011 Jun 15;173(12):1419-28. PubMed PMID: 21540324. Pubmed Central PMCID: PMC3276227. Epub 2011/05/05. eng.
126. Schroder F, Bangma C, Angulo JC, Alcaraz A, Colombel M, McNicholas T, et al. Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: results from the randomised, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). *European urology*. 2013 May;63(5):779-87. PubMed PMID: 23176897. Epub 2012/11/28. eng.
127. Schroder FH, Bangma CH, Wolff JM, Alcaraz A, Montorsi F, Mongiat-Artus P, et al. Can dutasteride delay or prevent the progression of prostate cancer in patients with biochemical failure after radical therapy? Rationale and design of the Avodart after Radical Therapy for Prostate Cancer Study. *BJU international*. 2009 Mar;103(5):590-6. PubMed PMID: 19226424. Epub 2009/02/20. eng.
128. Schulman C, Pommerville P, Hofner K, Wachs B. Long-term therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride is well tolerated in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU international*. 2006 Jan;97(1):73-9; discussion 9-80. PubMed PMID: 16336332. Epub 2005/12/13. eng.
129. Sciarra A, Salciccia S, Nesi G, Cattarino S, Alfarone A, Gentilucci A, et al. Comparative effect of finasteride and dutasteride on chromogranin A levels. *Anticancer research*. 2010 Nov;30(11):4737-42. PubMed PMID: 21115933. Epub 2010/12/01. eng.
130. Shah SK, Trump DL, Sartor O, Tan W, Wilding GE, Mohler JL. Phase II study of Dutasteride for recurrent prostate cancer during androgen deprivation therapy. *The Journal of urology*. 2009 Feb;181(2):621-6. PubMed PMID: 19091347. Pubmed Central PMCID: PMC2851185. Epub 2008/12/19. eng.

131. Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, et al. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemporary clinical trials*. 2007 Nov;28(6):770-9. PubMed PMID: 17761460. Epub 2007/09/01. eng.

ANEXO 14 otros métodos de búsqueda

Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013 Nov 5;347:f6320. doi: 10.1136/bmj.f6320. No cumple por tipo de estudio