

FINASTERIDA: DIEZ AÑOS DE USO CLÍNICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

J.F. JIMÉNEZ CRUZ*, L. QUECEDO GUTIÉRREZ**, J. DEL LLANO SEÑARÍS**

*Servicio de Urología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. **Fundación Gaspar Casal. Madrid.

Actas Urol Esp. 27 (3): 202-215, 2003

RESUMEN

"FINASTERIDA: DIEZ AÑOS DE USO CLÍNICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA"

INTRODUCCIÓN: Después de diez años de uso clínico de Finasterida en el tratamiento farmacológico de la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP), nos planteamos revisar la literatura, para analizar aquellos trabajos que por diseño y calidad metodológica, nos permita aplicar recomendaciones basadas en evidencias clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Utilizando las bases de datos informáticas disponibles en Medline, Embase, Healthstar, y la Cochrane Library (1990-2002), se recogieron todos los trabajos referentes a pacientes entre 50 y 85 años, con síntomas del tramo urinario inferior sugerentes de HBP y con parámetros objetivos, como flujometría, medición del volumen prostático y del residuo post-miccional, presión del detrusor, efectos adversos, coste-efectividad, calidad de vida.

RESULTADOS: Se encontraron un total de 137 referencias, de las cuales 36 cumplen los criterios de inclusión, que permiten su clasificación por niveles de evidencia. Tres tienen nivel I, 12 nivel II, 6 nivel III y 10 nivel IV. Tres son estudios económicos y dos evalúan calidad de vida.

COMENTARIOS: Con alto nivel de evidencia y después de diez años de uso, se demuestra que Finasterida es efectivo en reducir la sintomatología en los pacientes con próstatas mayores de 40 ml y/o PSA >1,4 ngr/ml, con escasos efectos adversos y una clara mejoría en la calidad de vida, por lo que es recomendable con grado A, su uso clínico.

CONCLUSIONES: Finasterida, al reducir el volumen prostático (nivel de evidencia I), modifica la evolución natural de la HBP, disminuyendo el riesgo de retención aguda de orina y de cirugía.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia Benigna de Próstata. Finasterida. Medicina basada en la Evidencia. Calidad de Vida.

ABSTRACT

"FINASTERIDE: TEN YEARS OF CLINICAL USE. SISTEMATIC REVISION OF BIBLIOGRAPHY"

INTRODUCTION: After ten years of clinical use of Finasteride in patients with BPH, we carried out a systematic review of the literature including the assessment of their quality and grading the level of evidence for clinical recommendations.

METHODS: Using Medline, Embase, Healthstar and Cochrane Library from 1990 until 2002, we select all the studies referring patients between 50 to 85 with symptoms of BPH, metrics of flow, prostatic volume, postmictional residue, detrusor pressure, adverse effects, cost-effectiveness and quality of life.

RESULTS: We found out 135 references, of which 36 accomplish the inclusion criteria. Of those, 3 have got level I of evidence, 12 level II, 6 level III and 10 level IV. Three are economic studies and two evaluate the quality of life.

DISCUSSION: With a high level of evidence and after ten years of clinical use, Finasteride shows its effectiveness in reducing the symptoms of patients with prostate bigger than 40 ml and/or PSA of more than 1.4 ngr/ml, with scarce adverse effects with a clear improvement of quality of life. Therefore, it is recommended (grade A) for clinical use.

CONCLUSIONS: Finasteride, through prostate volume reduction, modify natural evolution of BPH, decreasing the risk of acute urine retention and surgery.

KEY WORDS: HBP. Finasteride. Evidence based Medicina. Quality of life.

El objetivo fundamental del tratamiento del paciente con hiperplasia benigna de próstata (H.B.P) es la mejora de su sintomatología y calidad de vida.

La sintomatología puede ser producida por incremento del tamaño prostático y/o aumento de la actividad alfa-adrenérgica, con obstrucción del tramo urinario inferior.

Los estudios epidemiológicos y de evolución natural de los pacientes con sintomatología del aparato urinario inferior secundarios a H.P.B., nos indican que la edad, el nivel sintomático, el volumen prostático y el valor de flujo urinario máximo son indicadores del riesgo que tiene el paciente de necesitar una intervención quirúrgica o de sufrir retención aguda de orina (R.A.O.). Aquellos pacientes con más de un factor de riesgo tendrán una probabilidad mayor de R.A.O.

Los tratamientos disponibles deben cumplir los criterios siguientes para que sean considerados una opción aceptable:

- Estudios de Eficacia y Seguridad en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y con un seguimiento mínimo de 1 año de duración.
- Que sean fármacos que mejoren la sintomatología del paciente y/o prevengan las complicaciones.
- Que tengan una morbilidad y mortalidad mínimas, comparándose con el tratamiento estándar o con la resección transuretral de próstata (R.T.U.) y que no interfieran con la calidad de vida del paciente, y por último.
- Que tengan estudios a largo plazo manteniendo la demostración de eficacia y seguridad, que se compare con tratamientos ya existentes y que se realicen estudios coste-efectividad con los tratamientos nuevos y los ya existentes.

Dentro de las opciones de tratamiento son consideradas de primera línea por el último consenso internacional de la Organización Mundial de la Salud: los antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos cuyas moléculas más importantes son alfuzosina, doxazosina, terazosina y tamsulosina y los inhibidores de la 5-alfa-reductasa cuyas moléculas más importantes son finasterida y dutasterida.

Las otras opciones de tratamiento tal como "esperar y ver" se debería utilizar en pacientes con síntomas leves y poca afectación de la calidad de vida. El tratamiento quirúrgico es la última opción y la más agresiva, con una morbilidad (hematuria, estenosis de uretra, infección urinaria, orquiepididimitis, etc.) que se sitúa entre un 15-20%. Es una opción a plantear a los pacientes con síntomas moderados y severos e importante afectación de la calidad de vida, que no aceptan o no responden al tratamiento farmacológico.

Un último factor a considerar es la existencia de comorbilidad asociada a la H.P.B. siendo bastante frecuente la asociación entre cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y H.P.B.

Ha transcurrido una década desde la introducción clínica de Finasterida, en el tratamiento de la H.P.B. Por ello nos planteamos revisar la literatura, con los criterios antes señalados, para valorar la situación actual del fármaco.

MATERIAL Y MÉTODO

Se establecen unos criterios de inclusión que deben de cumplir aquellos trabajos que van a ser finalmente revisados. El análisis se realiza sobre los estudios cuyo diseño se corresponden con ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta-análisis, estudios mixtos de seguimiento con intervención (extensiones abiertas de los ensayos clínicos), estudios de calidad de vida relacionada con la salud, y estudios fármaco-económicos.

Los trabajos analizados incluyen pacientes con edades comprendidas entre 50 y 85 años con síntomas de aparato urinario inferior sugerentes de HBP, mediciones del flujo urinario máximo (FUM) comprendidas entre 5 ml y 15 ml/sg, cuya presión del detrusor (músculo vesical) a flujo máximo fuera mayor de 50 cm de agua, presentando volúmenes de orina residual mayores de 150 ml y agrandamiento prostático comprobado por palpación digital (DRE), ecografía, Tomografía Axial Computarizada o Resonancia Nuclear Magnética. El tipo de intervención consiste en el tratamiento con finasterida comparado con placebo o bien finasterida comparado con alfabloqueantes o extractos de plantas solos o en combinación.

Se excluyeron aquellos estudios cuyos pacientes incluían sujetos con evidencias de infección urinaria activa, prostatitis crónica, vejiga neurógena o carcinoma prostático.

Se analizaron los siguientes resultados:

- Síntomas de aparato urinario inferior evaluados por cuestionarios como el International Prostatic Symptom Score (IPSS), American Urological Association Symptom Index (AUASI) y Boyarski.
- Calidad de vida con cuestionarios como el BPH Impact Index (BII).
- Medida Volumen prostático (VP).
- Flujo urinario máximo (FUM).
- Influencia sobre la historia natural de la enfermedad:
 - Incidencia de retención urinaria aguda (AUR).
 - Incidencia de tratamiento quirúrgico.
- Efectos Adversos (EA) relacionados con el medicamento: disfunción en la esfera sexual.
- Evaluación de coste-efectividad.

La estrategia de localización de los trabajos científicos se centra en la utilización de las bases de datos informáticas disponibles en Medline, Embase, Healthstar y la Cochrane Library desde 1990 hasta junio de 2002. Para la localización de los trabajos publicados se utilizaron términos en lenguaje controlado con los diferentes Mesh: "finasteride", "benign prostatic hyperplasia", "prostate" y los distintos subheadings: cost, economics, quality, adverse events; combinados y relacionados mediante los diferentes operadores booleanos. La utilización en la estrategia de búsqueda de filtros metodológicos mejoró la localización de aquellos trabajos con un nivel de evidencia óptimo: meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Quedan recogidos por tanto, aquellos ensayos clínicos aleatorizados de muestra grande (>500 pacientes), ensayos clínicos aleatorizados de muestra pequeña (<500 pacientes), meta-análisis, estudios mixtos de seguimiento con intervención (extensiones abiertas de los ensayos clínicos), estudios de calidad de vida relacionada con la salud, y estudios fármaco-económicos.

Dos revisores independientes seleccionaron los estudios para su inclusión valorando el nivel de calidad de cada uno, las diferencias fueron resueltas tras discusión. Se analizan y clasifican los artículos según la escala de clasificación del nivel de evidencia científica, para así establecer de forma jerárquica diferentes niveles de la evidencia en función del rigor científico del diseño del estudio.

En nuestro análisis partimos de los criterios de la AATM (Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica)¹ (Tabla I).

Posteriormente a partir del análisis y de la evaluación de la evidencia recogida se formulan las recomendaciones, según la graduación de la calidad de la evidencia del estudio. Se clasifican con el grado A (Buena) cuando es posible formular recomendaciones favorables a su utilización, correspondiéndose en la escala de calidad de la evidencia, con las conclusiones derivadas de meta-análisis y ensayos clínicos bien diseñados y de muestra grande y pequeña. Como grado B (Aceptable evidencia científica) cuando las recomendaciones no son concluyentes como es el caso de los ensayos clínicos controlados no aleatorizados, estudios de cohortes y casos control. Con el grado C (Baja), cuando la evidencia científica es insuficiente y la adopción de la tecnología debe basarse en otros criterios, incluye los estudios descriptivos, series clínicas no controladas, comités de expertos y anécdotas (Tabla II).

TABLA I
NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN EL DISEÑO DEL ESTUDIO

| Nivel | Tipo diseño | Condiciones |
|-------|--|--|
| I | Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados | No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Meta-regresión Mega-análisis Calidad de los estudios |
| II | Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande | Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio |
| III | Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña | Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio |
| IV | Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado | Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad de estudio |
| V | Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado | Controles históricos Calidad del estudio Multicéntrico |
| VI | Estudios de cohorte Calidad del estudio | Apareamiento |
| VII | Estudios de casos controles Calidad del estudio | Multicéntrico |
| VIII | Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos | Multicéntrico |
| IX | Anécdotas o casos únicos | |

AATM (Agència d'Avaluació de Tecnologia Médica)

TABLA II

NIVEL DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

| Nivel de calidad de la evidencia científica | Grado de recomendación | Recomendación |
|--|------------------------|---|
| I: Ensayos aleatorizados con una muestra grande y resultados bien definidos (y riesgo bajo de error estadístico alfa y beta) | A Buena | Existe adecuada evidencia para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología. |
| II: Ensayos aleatorizados con una muestra pequeña (y un riesgo moderado a alto de error estadístico tipo alfa y beta) | B Aceptable | Existe cierta evidencia científica para recomendar no desaconsejar la adopción de la tecnología. |
| III: Estudios no aleatorizados, controles concurrentes en el tiempo | | |
| IV: Estudios no aleatorizados, controles históricos | C Baja | Existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología. |
| V: Estudios no controlados, series clínicas | | |

La localización de los estudios procedentes de las bases de datos empleadas proporcionó un total de 137 referencias de las cuales fueron seleccionadas por cumplir los criterios de inclusión un total de 36, una vez descartados previamente aquellos trabajos cuyos pacientes estaban incluidos en estudios publicados anteriormente (Tabla III). Los trabajos recogidos en la Tabla IV resumen las características más relevantes de los estudios seleccionados, analizando la calidad de la evidencia que aportan, y en el caso de los ensayos clínicos el nivel de calidad del diseño de los mismos. Por su claridad, rapidez y sencillez hemos adoptado la propuesta por Jaddad² (Tabla V) que es además una de las de mayor aceptación.

COMENTARIOS

De los 36 estudios analizados, 3 tienen el máximo nivel de evidencia científica (nivel I) 12 son nivel II, 6 nivel III y 10 nivel IV.

Los 5 restantes corresponden a estudios de evaluación económica (tres de ellos) y dos valoran la satisfacción del paciente y/o calidad de vida.

21.396 pacientes han sido evaluados en estos 36 estudios.

Si consideramos los tres meta-análisis realizados (nivel I de evidencia) todos ellos establecen la respuesta a Finasterida con más de un año de seguimiento. En el llevado a cabo por Boyle et al., en 1996¹⁶, se observa que el volumen prostático constituye un parámetro muy importante para

TABLA III

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS RECOGIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

| | Meta-análisis | Ensayos clínicos | Estudios mixtos de seguimiento con intervención | Otros |
|--|---------------|------------------|---|-------|
| Efectividad y seguridad frente placebo | 3 | 14 | 9 | |
| Eficacia Finasterida vs otros medicamentos | 4 | | | 1 |
| CVRS | | 1 | | 1 |
| Farmacoeconómicos | | | | 3 |

TABLA IV

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|--|---|---|---|---|--|--------------------|-------------|
| Beisland ³ 1992 Scandinavian Finasteride Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico | 182 pacientes Aleatorizado | 24 semanas 5mg finasteride/placebo + extensión de 12 meses de finasterida | Boyarsky -2 ptos del score VP(<20%) -22,5% FUM + 1,6 ml/seg EA impotencia 6,6% | No disminución significativa de los síntomas Disminución del VP, incremento del flujo urinario Buena tolerancia | III | 3 |
| Kirby ⁴ 1992 | Doble ciego controlado aleatorizado | 69 pacientes | 5, 10 mg finasterida/placebo 3 meses extensión a 12 meses | Boyarsky -4 puntos F 5 mg VP -14% FUM + 3,3 ml/seg EA 1 casos de disfunción eréctil | Disminución de los síntomas Disminución del VP, aumento del flujo urinario máximo Baja toxicidad del fármaco | III | 3 |
| Gormley ⁵ 1992 Finasterida Study group | Doble ciego controlado Multicéntrico Aleatorizado | 895 pacientes | 1 y 5 mg finasterida/placebo 12 meses | Boyarsky -21% FUM +1,6 ml/sg (22%) VP -19% EA 0,5% de los casos | 5 mg/d produce una disminución significativa de los síntomas obstructivos, flujo urinario y disminución del volumen prostático. Mayor incidencia de disfunción sexual en grupo Finasterida | II | 4 |
| Stoner ⁶ 1992 | Doble ciego controlado aleatorizado | 86 pacientes estudio 1 104 en el estudio 2 | De 5 a 80 mg finasterida 12 semanas tto y 12 semanas de lavado estudio 2:0,2-40 mg finasterida 6 meses | Boyarsky mejoría en el grupo 2 VP -28% en 24 semanas FUM +3,7 ml/s Seguridad: efectos 2 ^a no atribuibles | Mejoría de los síntomas obstructivos. Gradual disminución del VP. Incremento del FUM Eficacia y seguridad del finasterida hasta 80 mg/d | III | 3 |
| Kirby ⁷ 1993 | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 69 pacientes | 5,10 mg finasterida/placebo 3 meses extensión a 3 años 10 pacientes | Boyarsky -5,4% puntos VP -13,4% FUM +5,1 ml/seg Presión vesical -28 cm H2O | El máximo efecto del finasterida sobre la mejoría de la obstrucción urinaria no se observa hasta pasado un año de tratamiento | IV | |
| Ekman ⁸ 1993 | Doble ciego controlado aleatorizado | 1645 pacientes | 1,5 mg de finasterida/placebo 12 meses | IPSS -3,9% puntos con 5 mg VP -22% FUM + 1,7 ml/s Impotencia y disminución libido: 3,4% | Pacientes con sintomatología leve y moderada son el grupo que obtiene un mayor beneficio. | II | 4 |
| Stoner ⁹ 1994 Finasteride Study Group | Estudios mixtos de seguimiento con intervención | 874 pacientes | 1 y 5 mg finasterida 12 meses estudio de extensión 5 mg 24 meses | Boyarsky -3,5 puntos VP -25% FUM +2,3 ml/seg en internacional y 2 ml/s en norteamericano AE: Impotencia 4,8 y disminución libido 4,2 | La reducción de los síntomas, reducción del VP y FUM se mantienen durante los 24 meses No aumentan los efectos adversos con la extensión del tratamiento | IV | |

TABLA IV (Continuación)

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|--|---|-------------------------|---|--|--|--------------------|-------------|
| Andersen ¹⁰ 1995 Scandinavian BHP Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 707 pacientes | 5 mg finasterida 24 meses vs Placebo | Boyersky -2 puntos FUM >1,5 ml/seg VP <19% EA esfera sexual 19% grupo F vs 10% P | Mejoría significativa de síntomas, FUM y disminución volumen que se mantienen 2 años. Puede revertir la historia natural | II | 4 |
| Byrnes ¹¹ 1995 | Doble ciego Controlado Multicéntrico aleatorizado | 2342 pacientes | 5 mg finasterida vs Placebo 12 meses | AUASI -4,8 puntos BII: -1,2 puntos EA impotencia 5, 6 y 2,9% de disminución de la libido | Finasterida mejora la calidad de vida en pacientes con sintomatología moderada y severa | II | 3 |
| Geller ¹² 1995 Finasteride Study Group | Estudios mixtos de seguimiento con intervención | 55 pacientes | 5 años 5 mg 20 pacientes dosis variables 6 meses posteriormente 5 mg 4 años | Boyersky -2,5 puntos VP -24% FUM + 1,9 ml/seg AE 3 casos de impotencia reversible tras abandono | El Finasterida modifica la evolución de la HBP reduciendo el tamaño prostático y mejorando los síntomas del paciente | IV | |
| Tammella ¹³ 1995 | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 36 pacientes | 5 mg finasterida 6 meses vs placebo + extensión de 4,5 años todos | VP -21 cc FUM sin cambios Pres Detrusor a flujo máximo -70A77 ml H2O 5 pacientes precisaron cirugía | El efecto del finasterida se incrementa a largo plazo Disminuye la obstrucción de salida y por ello mejora los síntomas urinarios | IV | |
| Moore ¹⁴ 1995 | Estudio mixto De seguimiento con intervención | 70 pacientes | Estudio 1:10 mg Finasterida 1 año + 4 años 5 mg Estudio 2: 5 años 5 mg finasterida | Boyersky -1 punto VP -30% FUM + 1,5 ml/s EA: eyaculación 5,7% libido e impotencia: 4,3% RTU 5,9% | El tratamiento con finasterida a largo plazo inhibe la progresión de la enfermedad | IV | |
| Nickel ¹⁵ 1996 PROSPECT Study | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 613 pacientes | 5 mg finasterida/placebo 2 años | IPSS -2,1 puntos VP -21% FUM + 1,4 ml/s EA alteración eyaculación +6% Impotencia +8,5% Retención urinaria 6,1% vs 10,2 | 2/3 de los pacientes mejoran con Finasterida y el efecto se mantiene durante al menos 2 años Disminución significativa de episodios de retención urinaria | II | 5 |
| Boyle ¹⁶ 1996 | Meta-análisis | 2061 pacientes 6 ECC | 5 mg de finasterida > de 1 año | En pacientes con VP >40 cc: IPSS mejora 2,8 ptos FUM mejora 1,84 ml/s | Finasterida es más efectivo en pacientes con próstatas de gran tamaño VP >40 cc | I | |
| Carraro ¹⁷ 1996 | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 1098 pacientes | Permixon (P) 320 mg/finasterida (F) 5 mg 6 meses | IPSS -37% P vs -39% F n.s QALY +38% P vs +41% F n.s FUM +25 P vs +30% F VP -6% P vs -18% F Sexual function Score -6% P vs +9 F | Ambos tratamientos mejoran los síntomas en 2/3 de los pacientes. Finasterida tiene mayor efecto sobre parámetros andrógenos dependientes | II | 4 |

TABLA IV (Continuación)

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|--|--|----------------------------|---|---|---|--------------------|-------------|
| Lepor ¹⁸ 1996 | Controlado Multicéntrico aleatorizado Mono ciego | 1229 pacientes | 52 semanas Finasterida 5 mg/Terazosina 10 mg/F+T vs Placebo | AUASS -2,6P, 3,2 F, 6,1 T, 6,2 F+T FUM +1,4 P, 1,6 F, 2,7 T, 3,2 F+T VP -6,1 cc F, +0,5 cc T, -7 cc F+T Eventos adversos 1,6%P, 4,8 F, 5,7T, 7,7T+F | Mayor eficacia de la terazosina en mejoría de la sintomatología obstruictiva y flujo urinario. La combinación de ambas no es mejor que la terazosina sola | II | 2 |
| Martínez Sarmiento ¹⁹ 1997 Finasteride Study Group | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 7 pacientes | 1-5 mg de finasterida/placebo 12 meses extensión abierta con finasterida 5 mg hasta 7 años | Boyarsky -6,2 puntos FUM + 47,5% (4,2 ml/s) VP -26% EA 3 casos | La eficacia del finasterida se mantiene a los 7 años, con un excelente perfil de seguridad | IV | |
| Tenover ²⁰ 1997 Primary Care Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 2112 pacientes | 12 meses finasterida 5 mg/placebo | AUASI mejora 1,2 puntos BII mejora 0,4 puntos EA en la esfera sexual: impotencia 8,1 vs 3,8% P y alteración de la eyaculación 4 vs 0,9% P AUR 0,2% RTU 0,8% | La utilización de finasterida mejora la calidad de vida y la sintomatología con una mayor incidencia de efectos adversos que en el 2,2% produce un abandono del tratamiento | II | 4 |
| Andersen ²¹ 1997 | Meta-análisis | 4222 pacientes | 2 años finasterida 5 mg/placebo | AUR - Riesgo Relativo del 57% Cirugía - Riesgo relativo del 34% | El tratamiento durante 2 años reduce a la mitad la frecuencia de AUR o necesidad de tratamiento quirúrgico | I | |
| Kuo Hann Chorng ²² 1998 | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 190 pacientes | Dibenyline 10 mg/ Finasterida 5 mg F+D 6 meses | IPSS en los tres grupos BII +79% D, 70,4% F y 83,1% F+D VP -24,3% F y 10,5% F+D FUM: +1,4-1,8 ml/s EA: impotencia 16,9% D y F+D vs 9,3% F RTU 1,9 F, 4,2 D y 4,6% F+D | La combinación Finasterida Dibenyline produce un débil efecto sinérgico sin efecto aditivo adverso | IV | |
| Ekman ²³ 1998 Scandinavian Finasteride Study Group | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 168 pacientes | 6 meses finasterida 5 mg vs. Placebo extensión 6 años | IPSS + 2,6 a 3,4 puntos (+30%) VP -28% FUM +2,2 ml/s | Finasterida reduce el VP del 20-25% en 6 meses con mejoría de los síntomas obstruictivos del 30% y del FUM de 2,2 ml/s mejorías que se mantienen a los 6 años | IV | |
| Roehrborn ²⁴ 1998 | Meta-análisis | 2741 pacientes 6 ECC | >1 año con 5 mg finasterida | VP, FUM y IPSS mejoran significativamente en pacientes con VP >40 cc y tratados con finasterida | El VP al inicio es el predicor del efecto del finasterida siendo este más efectivo en próstatas de gran tamaño | I | |

TABLA IV (Continuación)

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|--|---|----------------|---|---|--|--------------------|-------------|
| Marberger ²⁵ 1998 PROWESS Study Group | Doble ciego controlado multicéntrico aleatorizado | 3270 pacientes | 2 años finasterida 5 mg/d vs placebo | IPSS + 1,7 ptos F vs P FUM +0,8 ml/s VP -15% f vs 9% P Riesgo de AUR -57% y Cirugía -40% | Finasterida produce una mejoría de los síntomas y reduce significativamente el riesgo de AUR o cirugía. El beneficio es mayor cuanto mayor es el tamaño prostático | II | 5 |
| Debruyne ²⁶ 1998 European ALFIN Study Group | Doble ciego controlado multicéntrico aleatorizado | 1051 pacientes | Alfuzosina 5 mg/ Finasterida 5 mg/A+F 6 meses | IPSS -6,3 A, -6,1 A+F, -5,2 puntos grupo F FUM significativamente mayor en A y A+F | Alfuzosina es más efectiva que finasterida sin hallarse beneficio de la combinación de ambos | II | 4 |
| Abrams ²⁷ 1999 Finasteride Urodynamic Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 121 pacientes | 12 meses finasterida 5 mg/ml vs placebo | Global: IPSS -4,9 ptos FUM +1,1 ml/s VP -22,8% Ptes con VP >40 ml: FUM +1,6 ml/s Presión detrusor a flujo máximo -14,5 cm | El tratamiento con finasterida mejora los parámetros urodinámicos, sobre todo en pacientes con próstatas grandes | III | 3 |
| Hudson ²⁸ 1999 North American Finasterida Study Group | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 186 pacientes | 12 meses finasterida 5 mg vs placebo + extensión abierta de 4 años con finasterida 5 mg | AUASI -4,3 ptos VP -22,7% FUM + 2,3 ml/s AE: eyaculación 2,7% Impotencia 9,6%, disminución de la libido 3,7% AUR -1,4% Cirugía -1% | Los pacientes tratados con finasterida 5 mg durante 5 años mantienen su mejoría sintomática, manteniendo la disminución de VP inicial y el incremento del FUM | IV | |
| Schafer ²⁹ 1999 Finasteride Urodynamic Study Group | Estudio mixto de seguimiento con intervención | 54 pacientes | 12 meses finasterida 5 mg/ml o placebo y finasterida 12 meses más | IPSS -7,3 puntos FUM +8 ml/s | Finasterida mejora los parámetros urodinámicos durante un periodo de 2 años | IV | |
| Marks ³⁰ 1999 | Doble ciego controlado aleatorizado | 41 pacientes | 6 meses + extensión a 2 años | IPSS + 9 ptos VP -17,8% FUM - n.s. Análisis morfológico -78% zona periférica del epitelio | El tratamiento a largo plazo con finasterida produce una involución del epitelio prostático constituyendo este su fundamental mecanismo de acción | III | 3 |
| Sokeland ³¹ 2000 | Doble ciego controlado aleatorizado | 543 pacientes | 48 semanas 2 caps PRO 160/120/ 5 mg Finasterida | IPSS similares VP igual ambos grupos FUM no mejoría significativa Eventos adversos + n grupo F | Los extractos de <i>Serenoa repens</i> and <i>urtica dioica</i> muestran similar eficacia que el Finasterida pero mejor tolerancia | II | 4 |

TABLA IV (Continuación)

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|---|--|--|--|--|--|--------------------|-------------|
| Kaplan ³² 2001 PLESS Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 3040 pacientes | 4 años 5 mg de finasterida vs. placebo | IPSS -2,2 puntos RTU -5% F vs 10% P(-51% Riesgo relativo) AUR -del 28-75% del riesgo relativo AE: Impotencia: -0,6% Libido: -1% Eyaculación -1,3% | Finasterida tiene un Efecto beneficioso sobre los síntomas, episodios de AUR y necesidad de tratamiento quirúrgico, sobre todo en los grupos de mayor sintomatología de base y PSA mayor de 1,4 ng/ml No se detectaron importantes reacciones adversas al medicamento | II | 3 |
| Girman ³³ 1996 Finasterida Study Group | Doble ciego controlado Multicéntrico aleatorizado | 1100 pacientes | 1 y 5 mg finasterida/placebo 12 meses + extensión de 4 años todos en tratamiento | Health related quality of life (cuestionario no específico) | Mejoría significativa de los síntomas clínicos. El tratamiento incrementa la puntuación media de la esfera sexual Escasos cambios en otros aspectos de calidad de vida En un pequeño porcentaje empeora la función sexual Los efectos se mantienen en el periodo de extensión | II | 3 |
| Lowe ³⁴ 1995 | Evaluación económica | Árbol de decisión | Terazosin vs. Cirugía vs. Finasterida durante los dos primeros años | Análisis de costes, duración de la mejoría, pérdida de días productivos | La intervención más costosa es la cirugía y la más económica la terazosina estimado para dos años. La duración de la mejoría es comparable en los tres | | |
| Baladi ³⁵ 1996 | Evaluación económica | Coste efectividad/coste utilidad | RTU vs. observación vs. finasterida | Probabilidad de reducción de la severidad de los síntomas Coste por QALY 3000-97000\$Can | Finasterida es la alternativa dominante en pacientes con síntomas moderaods y tratamiento <3 años, pero no cuando los síntomas son severos | | |
| Albertsen ³⁶ 1999 | Evaluación económica | Minimización de costes | Terazosin vs. observación vs. finasterida | Análisis de costes según valores PSA en evitar eventos obstructivos y cirugía obstructivos y cirugía prostática | Finasterida es más económico que otros tratamientos en pacientes con grandes próstatas | | |

TABLA IV (Continuación)

CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

| Autor | Diseño | Población | Intervención | Resultados | Conclusiones | Nivel de evidencia | Calidad ECC |
|---|---|----------------|---|--|---|--------------------|-------------|
| Kaplan ³⁷ 1996 | Satisfacción del paciente | 211 pacientes | Finasterida durante 9-12 meses Cuestionario telefónico | Severidad de los síntomas Ocurrencia de los síntomas Respuesta global al tto Grado de mejoría | 78% los síntomas urinarios no interferían sus actividades 54% subjetivamente su salud era excelente o muy buena 87% encontraron mejoría sintomática | | |
| Bruskewitz ³⁸ 1999 PLESS | Doble ciego controlado Multicéntrico Aleatorizado | 3040 pacientes | 5 mg Finasterida vs placebo | BII AUASI | Finasterida mejora la sintomatología urinaria más evidente en pacientes cuyo PSA >1,4 ng/ml La satisfacción y conducta sexual empeora ligeramente en pacientes con PSA <1,4 ng/ml pero escasa diferencia en > CVRS mejora sobre todo en pacientes con PSA >1,4 ng/ml | II | 3 |

seleccionar los pacientes, donde Finasterida va a lograr mayor respuesta. Sólo en aquellos con próstata mayores de 40 ml la respuesta fue significativa con una reducción media del IPSS en 2,8 y un aumento del FUM de 1,84 ml/seg.

Andersen et al.²¹ en su meta-análisis que incluye 4.222 pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años, demuestra que Finasterida reduce en un 57% el riesgo de retención aguda de orina y un 34% el de cirugía, comparado con placebo.

Roehrborn²⁴ en 1998, confirma de nuevo el valor del volumen prostático para predecir la respuesta al tratamiento con Finasterida. Lo mismo sucede con el PSA, ya que los varones con valores de inicio mayor de 1,4 ngr/ml respondieron mejor al fármaco.

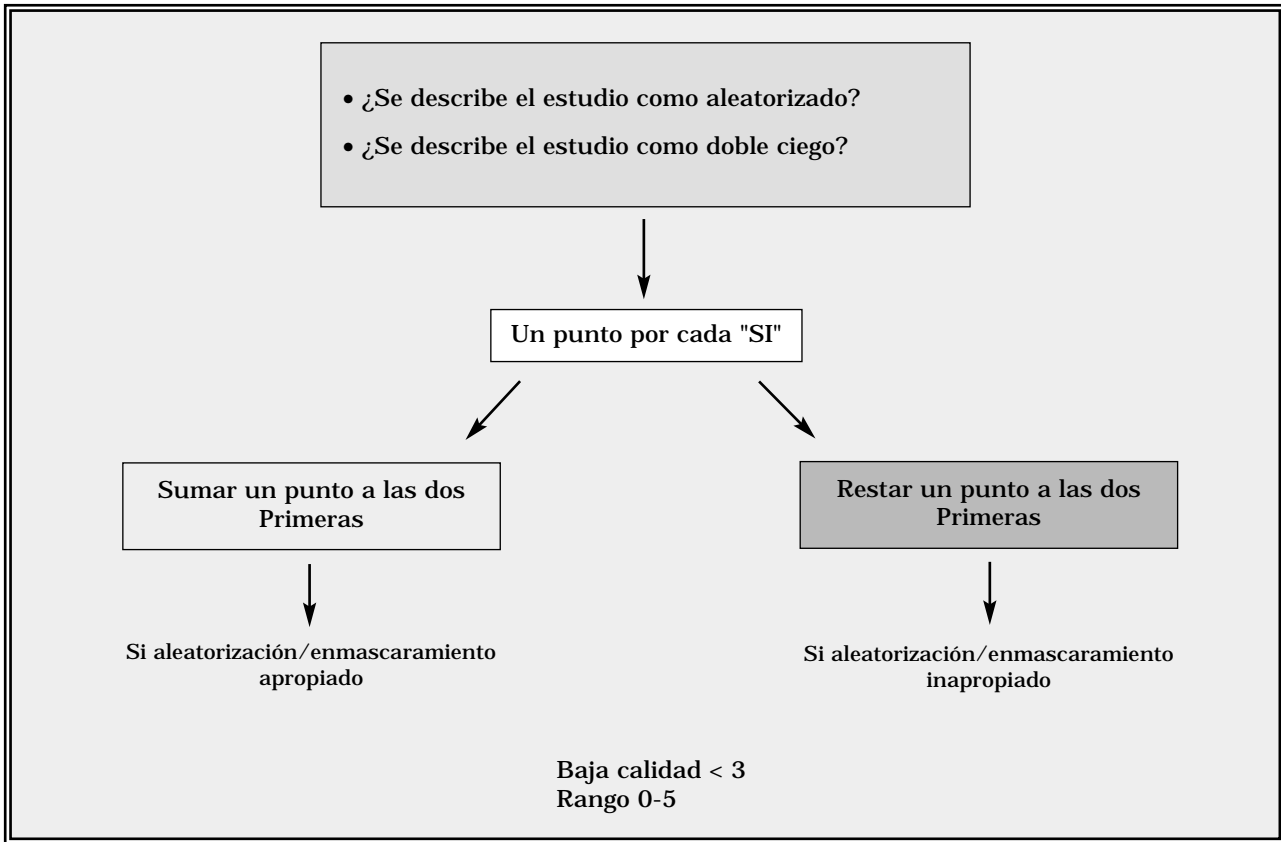
La relación entre volumen prostático y PSA, es clara a través de la mayor distribución de tejido epitelial en las próstatas de mayor tamaño, lo que propicia una mayor secreción de PSA. Por tanto, estos dos parámetros, volumen y PSA, pero especialmente el primero, han de ser considerados a la hora de elegir el fármaco para de esta forma incrementar las posibilidades de respuesta, ya que los

pacientes con próstatas pequeñas (<40 ml) o bajos valores de PSA (<1,4 ngr/ml), tienen escasas posibilidades de beneficiarse con el uso de Finasteride.

En los estudios doble ciego, controlados y multicéntricos aleatorizados (nivel II), se observan los siguientes hallazgos: Finasterida reduce el volumen prostático, una media del 20%. La reducción máxima se obtiene a partir del 6º mes de tratamiento y se mantiene a lo largo del seguimiento. Ello significa que se modifica la evolución natural de la hiperplasia, que tiende a crecer de forma continuada, en mayor o menor medida. Los síntomas obstructivos mejoran, especialmente el FUM y el residuo post-miccional. Los pacientes que de inicio tienen sintomatología débil y moderada, consiguen el mayor beneficio sintomatológico. Sin embargo, en el estudio de Byrnes et al.¹¹ también mejoran aquellos con sintomatología severa. Se confirma la reducción del riesgo de retención aguda de orina y de cirugía. En cualquier caso, la mejoría sintomática es de inicio tardío (más de tres meses) y progresiva, manteniéndose a largo plazo. Hay estudios con seguimiento superior a siete años¹⁹.

TABLA V

VALORACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS



(Jaddad AR et al., 1996)

Los mayores beneficios de Finasterida se alcanzan en las próstatas con un volumen mayor de 40 ml.

El uso de Finasterida comporta un bajo número de efectos adversos, que se centran mayoritariamente en la esfera sexual, sobre todo durante el primer año del tratamiento. Sin embargo el porcentaje de abandonos, por esta causa, es bajo, alrededor del 2%.

Tres estudios comparan Finasterida con otros fármacos. Lepor et al.¹⁸ en un estudio multicéntrico aleatorizado simple ciego, incluye 1.229 pacientes distribuidos en 4 brazos. Finasterida (F), Terazosina (T), T+F, placebo, seguidos 52 semanas.

El estudio demuestra mayor eficacia de T, siendo el efecto de Finasterida similar a placebo. El tratamiento combinado de T+F, no mejora los resultados obtenidos con T sola. La crítica a este estudio reside en el gran número de pacientes con

próstatas pequeñas (< 40 ml) que participan en el estudio y que podría justificar los pobres resultados obtenidos con F.

Sokeland et al.³¹ comparan Finasterida con *Serenoa repens* y *Urtica* (extractos de plantas). Con un seguimiento de 48 semanas, no encontraron diferencias en la eficacia entre ambos fármacos, mientras que la tolerancia fue mejor con los extractos de planta. La respuesta fue independiente del volumen prostático.

Finalmente Debruyne et al.²⁶ realizan un estudio doble ciego multicéntrico, aleatorizado entre Alfuzosina y Finasterida y la combinación de ambos. La respuesta a Alfuzosina fue mayor que a Finasterida, sin que la combinación mejorara los resultados obtenidos con Alfuzosina, sola.

Dos estudios valoran el efecto de Finasterida sobre la obstrucción. Mediante estudio de presión/flujo, Abrams et al.²⁷ observaron que Finasterida provocaba una disminución significa-

tiva de la presión del detrusor a máximo flujo. En los pacientes con próstatas mayores de 40 ml la reducción fue mayor, que en aquellos con próstatas más pequeñas, aunque las diferencias no fueron significativas. De nuevo, esta vez con un estudio objetivo, se demuestra una mayor respuesta a Finasterida, en las próstatas más grandes, donde la reducción volumétrica se acompaña de una disminución de los parámetros obstructivos, demostrándose así un efecto fisiopatológico claro.

Estos datos fueron confirmados en un seguimiento a dos años, donde persistía la mejoría presión/flujo²⁹.

En los estudios económicos se constata que para un período de dos años de seguimiento, la RTU de próstata es la opción más cara, seguido a gran distancia de Finasterida y Terazosina (6411, 2860, 2422 dólares, respectivamente), todo ello con una mejoría sintomática de 88, 67 y 74% para cada uno de aquellos tratamientos³⁴. Por tanto sería necesario un período de tratamiento continuado de al menos 5 años, para que se igualen los costes de la terapia farmacológica y quirúrgica. Todo ello sin tener en cuenta las repercusiones en la calidad de vida, de las opciones.

De otra parte, el fallo del tratamiento farmacológico con cirugía secundaria, representaría el peor escenario posible, desde el punto de vista económico.

Albertesen et al.³⁶ utilizan un modelo analítico de decisión y analizan el coste de esperar (placebo), tratamiento con Finasterida, Terazosina o RTU, basándose en la incidencia de retención aguda de orina o necesidad de cirugía, teniendo en cuenta lo esperado en la evolución natural o los datos ofrecidos por el estudio PLESS (tratamiento con Finasterida, durante cuatro años) y el estudio HYCAT (tratamiento con Terazosina, durante un año).

Para dos años de seguimiento, el máximo coste fue para la RTU (8966 dólares) el menor para esperar y ver (1802 dólares). Finasterida fue 240 dólares más barato que Terazosina. Las diferencias fueron mayores en los pacientes con PSA inicial, >1,4 ng/ml, que tienen próstatas mayores.

En un estudio realizado en Canadá³⁵ con tres años de seguimiento, Finasterida fue más coste-efectivo que esperar y ver, por la reducción en retenciones y cirugía y que RTU, en pacientes moderadamente sintomáticos.

Utilizando cuestionarios para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la enfermedad específica (HRQOL). Bruskewitz et al.³⁸ analizan los 3.040 pacientes incluidos en el estudio PLESS y que recibieron Finasterida o placebo, durante cuatro años. A partir de los cuatro meses de inicio del estudio, aquellos tratados con Finasterida mejoran sus síntomas lo que implica una reducción significativa de la interferencia de los mismos con la actividad diaria y de la preocupación por dicha sintomatología. Las diferencias en calidad de vida, fueron mayores en aquellos que tenían PSA >1,4 ng/ml. La satisfacción y el deseo sexual fueron ligeramente peores en el grupo de Finasterida que en el de placebo, aunque los pacientes con PSA >1,4 ng/ml, no refieren diferencias.

Otro estudio³⁷ también sugiere que Finasterida mejora la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Teniendo en cuenta la alta incidencia de síntomas de origen prostático en la población mayor de 60 años, que además por el envejecimiento de la misma, es cada vez mayor, esta mejoría en la calidad de vida tiene una gran repercusión individual y social.

CONCLUSIONES

El análisis de los estudios realizados demuestra, con alto nivel de evidencia (I-II-III), que Finasterida modifica la evolución natural de la hiperplasia prostática benigna al reducir su volumen, lo que lleva implícito una significativa mejoría sintomática, que se mantiene en el tiempo y que es especialmente llamativo en la reducción del riesgo de retención aguda de orina y cirugía.

Estos beneficios son más frecuentes en las próstatas de mayor volumen (>40 ml).

Con estudios presión/flujo se evidencia que la reducción de tamaño comporta mejoría en el patrón obstructivo miccional.

Únicamente tres estudios comparan Finasterida con otros fármacos (Terazosina, Alfuzosina, Extractos de plantas). Los alfabloqueantes consiguen mejor respuesta clínica que Finasterida, con un seguimiento máximo de un año.

Desde el punto de vista económico, el uso de Finasterida y Terazosina es más coste-efectivo que la RTU de próstata, con un seguimiento de dos años.

Finasterida mejora la calidad de vida de los pacientes con sintomatología dependiente de la hiperplasia prostática benigna.

En consecuencia Finasterida después de más de 10 años de empleo en la clínica diaria ha superado la prueba del tiempo mostrándose como un fármaco de eficacia duradera y con escasos efectos adversos.

El nivel de calidad de las evidencias científicas encontradas, permite un grado de recomendación bueno (categoría A), para pacientes con próstatas mayores de 40 ml, donde la mejoría sintomática y los escasos efectos adversos, repercute en la calidad de vida (grado de recomendación A).

REFERENCIAS

- JOVELL JA, NAVARRO RUBIO MD.: Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* 1995; **105**: 26-29.
- JADDAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, RENOLDS JM, GAVAGHAN DJ et al.: Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; **17**: 1-12.
- BEISLAND HO, BINKOWITZ B, BREKKAN E, EKMAN P, KONTTURI M, LEHTONEN T et al.: Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 1992; **22** (4): 271-277.
- KIRBY RS BJ.: Finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. A urodynamic evaluation. *British Journal of Urology* 1992; **70** (1): 65-72.
- GORMLEY GJ, STONER E, BRUSKEWITZ RC, IMPERATO-McGINLEY J, WALSH PC, McCONNELL JD et al.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1992; **327** (17): 1185-1191.
- STONER E.: The clinical effects of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, on benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *Journal of Urology* 1992; **147** (5): 1298-1302.
- KIRBY RS VJ.: Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *European Urology* 1993; **24** (1): 20-26.
- EKMAN P.: Finasteride in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Journal D'Urologie* 1993; **99** (6): 299-302.
- STONER E.: Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; **43** (3): 284-292.
- ANDERSEN JT, EKMAN P, WOLF H, BEISLAND HO, JOHANSSON JE, KONTTURI M et al.: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995; **46** (5): 631-637.
- BYRNES CA, MORTON AS, LISS CL, LIPPERT MC, GILLENWATER JY.: Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clinical Therapeutics* 1995; **17** (5): 956-969.
- GELLER J.: Five-year follow-up of patients with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride. *European Urology* 1995; **27** (4): 267-273.
- TAMMELA TL KM.: Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 1995; **154** (4): 1466-1469.
- MOORE E.: Proscar: five-year experience [published erratum appears in *Eur Urol* 1996; 29 (2): 234]. *European Urology* 1995; **28** (4): 304-309.
- NICKEL JC, FRADET Y, BOAKE RC, POMMERVILLE PJ, PERREAULT JP, AFRIDI SK et al.: Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT Study). *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 1996; **155** (9): 1251-1259.
- BOYLE P, GOULD AL, ROEHRBORN CG.: Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; **48** (3): 398-405.
- CARRARO JC, RAYNAUD JP, KOCH G, CHISHOLM GD, DI SILVERIO F, TEILLAC P et al.: Comparison of phytotherapy (Permixon(TM)) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996; **29** (4): 231-240.
- LEPOR H.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 1996; **335** (8): 533-539.
- MARTÍNEZ SARMIENTO M, CUÑAT ALBERT E, LÓPEZ ALCINA E, PONTONES MORENO JL, SANZ CHINESTA S, JIMÉNEZ CRUZ JF.: Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con finasteride. Resultados a 7 años. *Actas Urológicas Españolas* 1997; **2**: 105-110.
- TENOVER JL, PAGANO GA, MORTON AS, LISS CL, BYRNES CA.: Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. *Clinical Therapeutics* 1997; **19** (2): 243-258.
- ANDERSEN JT, NICKEL JC, MARSHALL VR, SCHULMAN CC, BOYLE P.: Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; **49** (6): 839-845.
- KUO HC.: Comparative study of therapeutic effect of dibenylamine, finasteride, and combination drugs for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urología Internationalis* 1998; **60** (2): 85-91.
- EKMAN P.: Maximum efficacy of finasteride is obtained within 6 months and maintained over 6 years. Follow-up of the Scandinavian Open-Extension Study. *European Urology* 1998; **33** (3): 312-317.

24. ROEHRBORN CG.: Meta-analysis of randomized clinical trials of finasteride. *Urology* 1998; **51** *supl*: 46-9.
25. MARBERGER MJ.: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology* 1998; **51** (5): 677-686.
26. DEBRUYNE FMJ, JARDIN A, COLLOI D, RESEL L, WITJES WPJ, DELAUCHE-CAVALLIER MC et al.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 1998; **34** (3): 169-175.
27. ABRAMS P.: Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride urodynamics study group. *Journal of Urology* 1999; **161** (5): 1513-1517.
28. HUDSON PB BR.: Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group. *Urology* 1999; **53** (4): 690-695.
29. SCHAFER W, TAMMELA TJL, BARRETT DM, ABRAMS P et al.: Continued improvement in pressure-flow parameters in men receiving finasteride for two years. *Urology* 1999; **54**: 278-282.
30. MARKS LS, PARTIN AW, DOREY FJ et al.: Long term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999; **53** (3): 574-580.
31. SOKELAND K.: Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU International* 2000; **86**: 439-442.
32. KAPLAN SA, HOLTGREWE HL, BRUSKEWITZ R, SALTZMAN B, MOBLEY D, NARAYAN P et al.: Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; **57** (6): 1073-1077.
33. GIRMAN CJ, KOLMAN C, LISS CL, BOLOGNESE JA, BINKOWITZ BS, STONER E.: Effects of finasteride on health-related quality of life in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Finasteride Study Group. *Prostate* 1996; **29** (2): 83-90.
34. LOWE FC, McDANIEL RL, CHMIEL JJ, HILLMAN AL.: Economic modeling to assess the costs of treatment with finasteride, terazosin, and transurethral resection of the prostate for men with moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. [see comments]. *Urology* 1995; **46** (4): 477-483.
35. BALADI JF, MENON D, OTTEN N.: An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1996; **9**: 443-454.
36. ALBERTESEN PA, PELLISSIER JM, LOWE F, GIRMAN CJ, ROEHRBORN CG.: Economic analysis of finasteride: a model-based approach using data from the proscar long term efficacy and safety study. *Clinical Therapeutics* 1999; **21**: 1006-1024.
37. KAPLAN SA, OLSSON CA.: Patient satisfaction with finasteride in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Clinical Therapeutics* 1996; **18** (1): 73-83.
38. BRUSKEWITZ R, GIRMAN CJ, FOWLER J, RIGBY OF, SULLIVAN M, BRACKEN RB et al.: Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; **54** (4): 670-678.

Dr. J.F. Jiménez Cruz
 Servicio de Urología
 Hospital Universitario La Fe
 Avda. Campanar, 21
 46009 Valencia

(Trabajo recibido el 20 septiembre de 2002)