

LASER HOLMIUM EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA QUE REQUIEREN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD – ENERO DE 2018

Autores¹: Arroyave Claudia Lucía, Arango Vélez Elkin Fernando, Zuleta John Jairo, Restrepo María Victoria, Lopera Antonio José, Zuluaga Héctor, Pachón Grajales Inés Elena, Botero Juan Pablo.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes hiperplasia prostática benigna (HPB) candidatos a manejo quirúrgico, se intervienen con prostatectomía transuretral (PTU) o abierta, las cuales a pesar de ser eficaces se acompañan de eventos adversos importantes, por lo que se requiere hallar otros procedimientos eficaces con una baja incidencia de eventos adversos.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de la enucleación prostática con Láser Holmium (HoLEP) vs. PTU, en el tratamiento de los pacientes con HPB que requieren tratamiento quirúrgico.

Metodología: Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos con asignación al azar (ECA) y evaluaciones de tecnologías en salud. La definición de desenlaces y las recomendaciones, se hicieron de acuerdo al GRADE. Las búsquedas se realizaron en Pubmed, Embase, CINHALL, Cochrane Library, Trip Database y otras bases de datos de evaluación de tecnologías.

Resultados: Se incluyeron tres meta-análisis, dos ensayos clínicos con asignación aleatoria y un estudio económico. El HoLEP no fue superior a la PTU para reducir la aparición de los desenlaces críticos (percepción de calidad de vida relacionada con la salud, síntomas del tracto urinario inferior, eventos adversos a mediano y largo plazo); en los desenlaces importantes, redujo la necesidad de transfusiones sanguíneas sin aminorar la incidencia de infecciones. Mejoró los desenlaces no importantes (flujo urinario máximo, presión del detrusor, volumen residual pos-micción, la estancia hospitalaria y el tiempo de catéter vesical, con aumento del tiempo quirúrgico).

Conclusión y recomendación: Se recomienda no usar la HoLEP para el tratamiento de los pacientes con HPB que requieren manejo quirúrgico, debido a que no reduce los desenlaces críticos, y de los importantes, aminora la necesidad de transfusiones sanguíneas, beneficio que no se compensa al tener un alto costo económico. (Recomendación fuerte)

¹ Integrantes del Comité de Evaluación de Tecnologías Médicas en Salud. Hospital Pablo Tobón Uribe. Calle 78B No.69-240, Medellín, Colombia. Disponible en: <http://www.hptu.org.co/hptu/es/nosotros/320-comite-de-evaluacion-de-tecnologias-medicas>. Dirección de contacto: efarango@hptu.org.co

Palabras claves: hiperplasia prostática benigna, enucleación prostática, láser holmium, prostatectomía transuretral, síntomas tracto urinario inferior

Keywords: benign prostatic hyperplasia, prostatic enucleation, holmium laser, transurethral prostatectomy, lower urinary tract symptoms

INTRODUCCIÓN

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) afectan a una gran proporción de hombres del mundo, es así como uno de cada cuatro de ellos los padecen, destacándose como principal causa la hiperplasia prostática benigna (HPB), trastorno que se caracteriza por hiperproliferación de las células de la prostáticas epiteliales y estromales (músculo liso) ubicadas en la zona de transición, por lo que su diagnóstico confirmatorio es histológico¹⁻⁶.

La prevalencia de HPB se incrementa con la mayor edad, es así como, a los 50 años la tienen el 30% de los hombres, a los 60 años se incrementa al 50% de ellos y a los 80 años, casi nueve de cada 10 tienen este trastorno^{2, 5, 7, 8}.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar HPB, el incremento de la edad se reporta como el más influyente³; también se describen factores genéticos (transmisión autosómica dominante), factores de crecimiento (epidérmico, de los fibroblastos y transformante-B), algunas hormonas como la deshidrotestosterona, estados inflamatorios sistémicos y algunos trastornos asociados a los estilos de vida (síndrome metabólico, colesterol HDL bajo, tabaquismo, sedentarismo y alta ingesta de proteínas)^{4, 8}.

La obstrucción forma parte de la patofisiología de la HPB, y su manifestación depende del sitio de la hiperplasia³; es importante resaltar que cuando se presenta protrusión vesical, esta predice la aparición de retención

urinaria aguda (RUA) y de progresión de la proliferación celular^{2-4, 9}.

Producto de lo anterior aparecen los STUI, los cuales pueden ser de almacenamiento (irritación: urgencia, frecuencia, nicturia) y vaciado vesical (obstrucción: flujo urinario lento, sensación de vaciamiento incompleto, intermitencia)^{2-4, 6}; estos síntomas pueden deteriorar la percepción de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las personas^{2-4, 6, 8, 10}.

Existen escalas internacionales para evaluar los STUI, dentro de las que sobresale "International Prostate Symptom Score" (IPSS, por sus siglas en inglés), la que consta de siete preguntas y, además, tiene una pregunta con para indagar sobre la CVRS^{9, 11}. Este instrumento tiene un puntaje mínimo de cero y máximo de 35; se considera que valores superiores a siete tienen relevancia clínica^{3, 9}. El cambio que se considera clínicamente significativo es un puntaje de 3 o más puntos.

En la detección clínica de los pacientes con HPB, se deben dar al menos dos de las siguientes tres características^{4, 10, 12}: 1). Volumen de la próstata >30 ml; 2). STUI de moderados a severos (IPSS >7) y; 3). Flujo urinario máximo <15 ml/seg.

En los pacientes con HPB que requieren tratamiento, menos del 10% son candidatos para manejo quirúrgico; es importante destacar que las metas del tratamiento son^{1-3, 6, 13}: 1). Aliviar los síntomas; 2). Alterar la progresión de la enfermedad y; 3) prevenir las complicaciones que se pueden

presentar. Para lo anterior, las alternativas de intervención varían desde la observación, el uso de medicamentos y los procedimientos quirúrgicos^{1, 3, 5, 6, 10, 13}. Dentro de los tratamientos con medicamentos se recomienda usar sustancias como los alfa bloqueadores, los inhibidores de la 5 alfa reductasa y los anticolinérgicos, los cuales no alteran el desarrollo de la HPB^{1, 3, 6}. Como alternativas quirúrgicas se tienen los procedimientos abiertos, las cirugías asistidas por robot, las cirugías por laparoscopia, los procedimientos mínimamente invasivos y los que se ejecutan con láser^{1, 5, 6}. Hoy la PTU se considera en muchas regiones del mundo como el estándar de oro para tratar a los pacientes con HPB resistentes al tratamiento médico con fármacos^{1, 5, 10, 14}.

El manejo quirúrgico de los hombres con HPB, se indica cuando se presente alguna de las siguientes situaciones^{3, 10, 13}: 1). Progresión de los STUI a pesar del tratamiento médico farmacológico; 2). Aparición de complicaciones asociadas a la HPB (RUA, cálculos vesicales, infección urinaria recurrente, residuo posmiccional >150 ml, insuficiencia renal obstructiva); 3). Preferencia del paciente y; 4). Deterioro de la percepción de CVRS.

Actualmente en el mundo y en el HPTU, se ofrece a los pacientes con HPB que requieren tratamiento quirúrgico la prostatectomía transuretral (PTU) para quienes tienen próstatas con volúmenes menores de 80 ml y la prostatectomía abierta (PA) en las personas con próstatas grandes (mayores de 80 ml)^{1, 3, 6, 10, 11, 13}. La PTU tiene morbilidades que varían entre el 0,2 y el 40%, destacándose complicaciones como el sangrado perioperatorio, el síndrome de resección trans-uretral, la incontinencia urinaria, la disfunción sexual (eyaculación retrograda e impotencia),

las reintervenciones a 10 años y la hospitalización prolongada^{5, 13}.

Por lo anterior, se hace necesario buscar tratamientos quirúrgicos eficaces con una baja frecuencia de eventos adversos; el Láser Holmium parece ser una alternativa para el cumplimiento de dichas exigencias, razón por la que se realizó esta evaluación de tecnologías en salud (ETS).

Con esta ETS se pretenden responder las siguientes preguntas:

En pacientes con HPB que requieren tratamiento quirúrgico, el uso de la enucleación prostática con láser holmium (HoLEP) vs. prostatectomía transuretral (PTU):

1. ¿Disminuye los STUI?
2. ¿Mejora la percepción de CVRS?
3. ¿Reduce la frecuencia de eventos adversos a mediano y largo plazo (re-intervenciones, disfunción sexual, estenosis uretral)?
4. ¿Aminora la frecuencia de eventos adversos graves a corto plazo (hemorragias, infecciones)?
5. ¿Aumenta el flujo urinario máximo (FUM)?
6. ¿Reduce la presión del detrusor?
7. ¿Disminuye el volumen residual posmiccional (VR)?
8. ¿Acorta la estancia hospitalaria?
9. ¿Reduce el tiempo de cáteter vesical?
10. ¿Disminuye el tiempo quirúrgico?

METODOLOGÍA

Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios clínicos controlados con asignación aleatoria (ECA), evaluaciones de tecnologías, guías de práctica clínica y ECA que incluyeran pacientes con HPB que requirieran tratamiento quirúrgico, donde compararan la aparición de los

desenlaces críticos e importantes con el uso de HoLEP vs. PTU.

La definición de desenlaces se realizó por consenso entre los expertos en el tema (médico urologo) y los investigadores, con base en la recomendación del grupo GRADE.¹

Desenlaces críticos: 1). Percepción de CVRS; 2). STUI; 3). Eventos adversos a mediano y largo plazo. Desenlaces importantes: 1). Frecuencia de eventos adversos a corto plazo. Desenlaces no importantes: 1). FUM; 2). Presión del detrusor; 3). VR; 4). Estancia hospitalaria; 4). Tiempo de cáteter vesical; 5). Tiempo quirúrgico.

Las búsquedas se realizaron hasta el 10 de diciembre de 2017, en: PubMed, Embase, CINAHL, Cochrane Library, Trip Database, INAHTA, HTAi, EUnetHTA, CADTH, Health Technology Assessment, University of Otago (New Zeland), INAHTA-OSTEBA, SIGN, CRD, NGC, NHMRC, NZGG, NICE, ICSI y Clinical Trials. Además, se hizo búsqueda manual.

Las palabras clave fueron: “síntomas del tracto urinario inferior” OR “hiperplasia prostática benigna” AND “prostatectomía transuretral” OR “enucleación prostática” OR “láser holmium”. No hubo límites por estado, sexo o año de publicación. Se incluyeron investigaciones publicados en español o inglés.

RESULTADOS

Se incluyeron tres meta-análisis, dos ECA y un estudio económico.

Estudios integrativos

Li, S. et al¹⁵ (2014) publicaron un meta-análisis, cuyo objetivo fue establecer las ventajas de la enucleación prostática con HoLEP vs. PTU para el tratamiento de pacientes con HPB.

Incluyeron ECA en los que participaron pacientes con diagnóstico de HPB candidatos para manejo quirúrgico, en los cuales evaluaron desenlaces de eficacia y de seguridad, al comparar HoLEP vs. PTU.

Los desenlaces de eficacia fueron: STUI, percepción de CVRS, tiempo de cáteter vesical, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria y variables funcionales (FUM, VR). Como eventos adversos, evaluaron infecciones del tracto urinario (ITU), RUA, transfusiones sanguíneas, reducción de la hemoglobina (Hb), estenosis uretral, función eréctil, reintervenciones, contractura del cuello vesical y concentración de sodio sérico.

Las búsquedas las llevaron a cabo hasta febrero de 2016 sin restricción por idioma, en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Science Citation Index y Cochrane Library.

La calidad metodológica de los estudios individuales, la realizaron con la herramienta propuesta por Cochrane (clasificación riesgo de sesgos: bajo, alto y no claro).

Analizaron los datos con el riesgo relativo (RR) y diferencias de medias ponderadas (DMP). La heterogeneidad entre los estudios la evaluaron con la Q de Cochrane ($p < 0,1$) y el índice de inconsistencia (I^2), cuyos valores mayores al 40% los consideraron como heterogeneidad importante. Realizaron meta-análisis de efectos fijos y aleatorios.

Resultados. Incluyeron ocho estudios con 855 pacientes y un seguimiento entre 9 y 24 meses; el rango de edad fue de 64,5 a 72,2 años; los tamaños de muestra se movieron entre 30 y 200 participantes, y los tamaños de las próstatas fueron de 36,3 a 77,8 gramos. El riesgo de sesgos de los

estudios lo calificaron entre bajo y moderado.

Efecto sobre los STUI: lo evaluaron con la escala IPSS, a 3, 6 y 12 meses por medio de DMP. No encontraron diferencias estadísticamente significativas a los 3 y 6 meses; a 12 meses reportaron una DMP de -1,17 (IC_{95%} -1,99 a -0,34), la que aunque fue estadísticamente significativa, no alcanzó la significancia clínica.

Efecto sobre la CVRS: no reportaron diferencias ni estadísticas, ni clínicamente significativas a los 3 (DMP -0,19; IC_{95%} -0,68 a 0,30), 6 (DMP 0,06; IC_{95%} -0,48 a 0,60) y 12 (DMP -0,09; IC_{95%} -0,65 a 0,47) meses. A los 3 y 6 meses, hallaron una heterogeneidad estadística importante (I² del 77,3% y 82,6%, respectivamente).

Efecto sobre la función eréctil: no hallaron diferencias ni clínicas, ni estadísticamente significativas a los 6 (DMP 0,1; IC_{95%} -1,29 a 1,49), 12 (DMP -0,30; IC_{95%} -1,73 a 1,13) y 24 (DMP -0,30; IC_{95%} -22,69 a 22,08) meses, en un único estudio que evaluó esta variable.

Efecto sobre el FUM: encontraron un mayor FUM a los 3 (DMP 3,49 ml/s; IC_{95%} 0,64 a 6,35) y 12 (DMP 1,47 ml/s; IC_{95%} 0,40 a 2,54) meses en los pacientes intervenidos con HoLEP; a los 6 (DMP 0,62; IC_{95%} -0,70 a 1,94) meses no reportaron diferencias entre los grupos. Los estudios los consideraron homogéneos desde el punto de vista estadístico.

Efecto sobre el VR: esta variable la midieron a los 6 y 12 meses, con un valor más bajo en quienes recibieron tratamiento con HoLEP en ambos momentos pos-intervención (6 meses: DMP -8,90 cc, IC_{95%} -15,15 a -2,64; 12 meses: (DMP -15,98 cc, IC_{95%} -22,50 a -9,47).

Efecto sobre los eventos adversos perioperatorios: la incidencia de transfusiones sanguíneas fue menos frecuente en quienes recibieron como tratamiento HoLEP al compararlo con PTU (RR 0,17; IC_{95%} 0,06 a 0,47; I²=0,0%); las frecuencias del síndrome de resección trans-uretral (SRTU) y las lesiones de la mucosa, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de intervención.

Efecto sobre los eventos adversos posoperatorios tempranos: la RUA, las ITU y la hematuria transitoria, tuvieron incidencias que no difirieron desde el punto de vista estadístico entre HoLEP vs. PTU (RTU: RR 0,71; IC_{95%} 0,39 a 1,31 – ITU: RR 0,52; IC_{95%} 0,17 a 1,57 – hematuria transitoria: RR 0,20; IC_{95%} 0,01 a 3,85).

Efecto sobre las complicaciones posoperatorias tardías: en ninguno de estos desenlaces encontraron diferencias estadísticas entre HoLEP vs. PTU. Las asociaciones que hallaron fueron las siguientes: estenosis uretral (RR 0,66; IC_{95%} 0,35 a 1,26; I²=0,0%), incontinencia urinaria (RR 0,80; IC_{95%} 0,40 a 1,57; I²=0,0%); reintervenciones (RR 0,57; IC_{95%} 0,31 a 1,05; I²=0,0%), disuria transitoria (RR 1,85; IC_{95%} 0,58 a 5,86; I²=44,7%) y estenosis del cuello vesical (RR 3,0; IC_{95%} 0,32 a 28,35; I²=NA).

Efecto sobre indicadores perioperatorios: la duración del procedimiento quirúrgico fue menor en los pacientes tratados con PTU (DMP -14,19 min; IC_{95%} -22,08 a -6,30; I²=92,1%); los tiempos de catéter (DMP -19,97 horas; IC_{95%} -24,24 a -15,70; I²=53,4%) y de estancia hospitalaria (DMP -25,25 horas; IC_{95%} -29,81 a -20,68; I²=27,6%) fueron más cortos en quienes recibieron HoLEP. No hallaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la Hb (DMP -0,59 gr/dl; IC_{95%} -1,20 a 0,01;

$I^2=62,9\%$), ni en el sodio sérico (DMP -1,21; IC_{95%} -2,63 a 0,22; $I^2=56,7\%$).

Yin, L. et al¹⁶ (2013) publicaron un meta-análisis donde investigaron la eficacia y seguridad de HoLEP vs. PTU en pacientes con HPB sintomáticos.

Incluyeron ECA que tuvieran desenlaces de eficacia y seguridad en pacientes con HPB con un FUM ≤ 15 ml/s y un puntaje IPSS ≥ 8 , donde compararan HoLEP con PTU; excluyeron estudios con pacientes con vejiga neurogénica, sospecha de cáncer, cirugía previa de próstata o vejiga.

Usaron como desenlaces de eficacia: STUI, CVRS, tiempo catéter vesical, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, FUM, VR y presión del detrusor; evaluaron como eventos adversos: pérdida sanguínea, transfusiones de sangre, incontinencia urinaria, reducción de la Hb, estenosis uretral y reintervenciones.

Las búsquedas las realizaron entre 1996 y 2011, sin restricción por idioma o estado de la publicación, en las siguientes base de datos: Cochrane Library, Pubmed, Embase, Web of Science; además de búsqueda manual.

Para los análisis estadísticos, calcularon RR, diferencias de medias (DM) y diferencias de medias estandarizadas (DME). La heterogeneidad la establecieron con la Q de Cochrane ($p < 0,1$) y el I^2 (significativa $> 50\%$). Realizaron los meta-análisis con modelos de efectos fijos o aleatorios. La calidad de los estudios la evaluaron con la Escala de Jadad.

Resultados. Incluyeron seis investigaciones con la participación de 541 pacientes, de los cuales 271 recibieron tratamiento con HoLEP y 270 PTU. Los tamaños de las próstatas

variaron entre 36,33 gramos (DE 11,4) y 77,68 gramos (DE 32,13).

La calidad de los estudios la calificaron como buena en 3 de ellos (puntaje 3) y mala en otros 3 (puntaje 2); ninguno fue doble ciego y no describieron adecuadamente el método de cegamiento que utilizaron.

Efecto sobre el FUM: no hallaron diferencias estadísticamente significativas al 1 mes (DM 1,45 ml/s; IC_{95%} -2,01 a 4,92; $I^2=87,0\%$) y a los 6 meses (DM 1,26 ml/s; IC_{95%} -0,12 a 2,63; $I^2=66,0\%$); al año de seguimiento el FUM fue mayor en el grupo HoLEP (DM 1,46 ml/s; IC_{95%} 0,98 a 1,93; $I^2=0,0\%$).

Efecto sobre los STUI (IPSS): no reportaron diferencias ni estadísticas, ni clínicamente significativas con seguimientos de 1 (DM 0,21; IC_{95%} -2,18 a 2,59; $I^2=96,0\%$) y 6 meses (DM -0,57; IC_{95%} -1,80 a 0,67; $I^2=96,0\%$); al año pos-intervención encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el grupo que trataron con HoLEP (DM -0,78; IC_{95%} -1,39 a -0,17; $I^2=86,0\%$), la cual no alcanzó la significancia clínica.

Efecto sobre variables peri-operatorios: el tiempo quirúrgico fue más corto en quienes recibieron tratamiento con PTU vs. HoLEP (DM -15,91 min; IC_{95%} -26,36 a -5,45; $I^2=93,0\%$); los tiempos de catéter (DME -1,50; IC_{95%} -2,22 a -0,79; $I^2=92,0\%$) y la estancia hospitalaria (DME -1,92; IC_{95%} -2,91 a -0,93; $I^2=94,0\%$) fueron menores en el grupo HoLEP; la pérdida de sangre no mostró diferencias entre las intervenciones (DM -0,46; IC_{95%} -0,81 a 0,80; $I^2=58,0\%$).

Efecto sobre los eventos adversos: las transfusiones sanguíneas tuvieron una menor frecuencia en los pacientes con HoLEP (RR 0,23; IC_{95%} 0,06 a 0,92; $I^2=0,0\%$) y la disuria tuvo una mayor incidencia en los hombres tratados con

PTU (RR 1,87; IC_{95%} 1,25 a 2,80; I²=0,0%); la estrechez uretral (RR 0,86; IC_{95%} 0,38 a 1,97; I²=0,0%), la incontinencia de estrés (RR 1,11; IC_{95%} 0,40 a 3,12; I²=0,0%) y la recateterización (RR 0,63; IC_{95%} 0,28 a 1,43; I²=3,0%), no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En 2010, la National Clinical Guideline Centre (Royal College of Physicians) de Londres¹⁷, publicó las guías de manejo de los STUI en hombres, donde uno de los objetivos fue evaluar la efectividad clínica de las intervenciones quirúrgicas en los pacientes con HPB, para lo que ejecutaron un meta-análisis.

Incluyeron desenlaces de eficacia como: STUI, CVRS, FUM e incontinencia urinaria, evaluados con un seguimiento mínimo de tres meses. Los eventos adversos que estudiaron fueron: disfunción sexual (disfunción eréctil, eyaculación retrógrada), estenosis uretral, síndrome de resección trans-uretral, transfusiones sanguíneas, reintervenciones y mortalidad por todas las causas.

Las búsquedas las realizaron hasta junio de 2009 en Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO, National Library of Health y literatura gris. Incluyeron ECA que compararan HoLEP vs. PTU para el tratamiento de pacientes con HPB que requirieran manejo quirúrgico; excluyeron artículos publicados en idiomas diferentes al inglés o los que no obtuvieron en texto completo.

Para el análisis de los datos calcularon RR y DMP. Los meta-análisis los hicieron con modelos de efectos fijos o aleatorios, de acuerdo al nivel de heterogeneidad estadística entre los estudios. La heterogeneidad la evaluaron con la Q de Cochrane (p<0,05) y el I² (>50% la clasificaron

como significativa). La calidad de la evidencia para cada desenlace, la evaluaron con el Sistema GRADE.

Resultados.

Efecto sobre los STUI medidos con IPSS: presentaron seguimientos entre los 3 y los 48 meses, sin que encontraran diferencias ni estadísticamente, ni clínicamente significativas en este desenlace entre los pacientes que recibieron HoLEP y PTU. La calidad de la evidencia la catalogaron entre baja y moderada. (ver tabla 1)

Efecto sobre la CVRS: los seguimientos fueron los mismos que para los STUI. Las diferencias estadísticas y clínicas no fueron significativas en ninguno de los tiempos de corte entre HoLEP vs. PTU. La calidad de la evidencia la catalogaron entre muy baja y moderada. (ver tabla 1)

Tabla 1. Efecto de HoLEP vs. PTU sobre los STUI y la CVRS

Seguimiento	STUI	CVRS
3 meses	-0,18 (-1,09 a 0,74)	-0,19 (-0,68 a 0,30)
6 meses	-0,52 (-1,35 a 0,31)	-0,06 (-0,49 a 0,61)
12 meses	-0,71 (-1,62 a 0,20)	-0,01 (-0,96 a 0,95)
24 meses	-0,80 (-2,73 a 1,13)	-0,01 (-0,40 a 0,38)
36 meses	-0,60 (-1,61 a 0,41)	-0,30 (-0,90 a 0,30)
48 meses	-1,40 (-3,91 a 1,11)	NE

Valores corresponden a diferencias de medias e intervalos de confianza del 95%; STUI (síntomas del tracto urinario inferior); CVRS (calidad de vida relacionada con la salud); HoLEP (enucleación prostática con Láser Holmium); PTU (prostatectomía transuretral); NE (no evaluado)

Efecto sobre el FUM: a tres meses de seguimiento el FUM se incrementó más en los pacientes tratados con HoLEP (DM 2,73 ml/s; IC_{95%} 0,30 a 5,15), al igual que con el seguimiento más largo (DM 1,40; IC_{95%} 0,89 a 1,91).

Efecto sobre los eventos adversos: hallaron una menor incidencia de transfusiones de sangre en los pacientes intervenidos con HoLEP (RR 0,27; IC_{95%} 0,08 a 0,89); en los demás desenlaces no reportaron diferencias estadísticamente significativas: mortalidad por todas las causas (RR

0,59; IC_{95%} 0,08 a 4,39), infección (RR 0,45; IC_{95%} 0,13 a 1,57), re-intervenciones (RR 0,73; IC_{95%} 0,37 a 1,45), síndrome resección trans-uretral (RR 0,31; IC_{95%} 0,01 a 7,39), RUA (RR 0,72; IC_{95%} 0,39 a 1,32), estenosis (RR 0,69; IC_{95%} 0,34 a 1,37), eyaculación retrograda (RR 1,14; IC_{95%} 0,95 a 1,36) e incontinencia urinaria (RR 1,26; IC_{95%} 0,83 a 1,91).

Estudios clínicos con asignación al azar

Gilling, P.J. et al realizaron un estudio que cuenta con tres publicaciones (2003¹⁸, 2006¹⁹ y 2012²⁰). Es un ECA simple ciego, donde evaluaron HoLEP vs. PTU en el tratamiento de pacientes con obstrucción urinaria baja secundaria a HPB.

El ingreso de pacientes al estudio fue entre junio de 1997 y diciembre de 2000. Incluyeron personas con HPB con volúmenes de la próstata entre 40 y 200 ml, flujo urinario pico ≤ 15 ml/s, puntaje de STUI (AUA-SS) ≥ 8 y clasificación Schafe ≥ 2 .

Los desenlaces primarios fueron: tiempo de catéter, estancia hospitalaria, STUI, CVRS, transfusiones sanguíneas y flujo urinario pico (FUP), los cuales los evaluaron a 1, 3, 6 y 12 meses. Los desenlaces secundarios fueron: tiempo morcelación/electrocauterización/láser, VR, ITU, incontinencia, volumen de la próstata pos-tratamiento, función sexual y la presión flujo pico.

Calcularon el tamaño de la muestra con los siguientes ítems: error alfa $< 0,05$, beta 0,20, diferencia a detectar en la estancia hospitalaria de al menos el 10% (equivalente aproximadamente a 5 horas), lo que les arrojó requerir 30 sujetos por grupo. Realizaron asignación al azar por medio de bloques permutados de tamaño 6, enmascaramiento de la asignación con

sobres sellados y cegamiento de quienes evaluaron los desenlaces. Para el análisis estadístico utilizaron la prueba de U de Mann Whitney para comparar la medianas; realizaron análisis de los datos por protocolo.

Resultados. Asignaron al azar a 61 pacientes (31 a HoLEP y 30 a PTU), de los cuales evaluaron a los 3 y 6 meses a 28 (HoLEP) y 29 (PTU), a 12 meses a 25 (HoLEP) y 27 (PTU), a los 24 meses a 22 (HoLEP) y 26 (PTU) y, a los 92 meses 14 (HoLEP) y 17 (PTU). La media de edad de los pacientes fue semejante entre las intervenciones (71,7 años, DE 1,1 vs. 70,3 años, DE 1,0), sin diferencias basales en los STUI, la CVRS, el FUM y el volumen de las próstatas (77,8 gr, DE 5,6 vs. 70,0 gr, DE 5,0).

Efecto sobre los desenlaces peri-operatorios: el tiempo de catéter (HoLEP 17,7 horas; DE 0,7 vs. PTU 44,9 horas; DE 10,1; $p < 0,01$) y la estancia hospitalaria (HoLEP 27,6 horas; DE 2,7 vs. PTU 44,9 horas; DE 5,6; $p < 0,001$), fueron más cortos en los pacientes con HoLEP.

Efecto sobre variables pos-operatorias: a los seis meses de seguimiento la presión del detrusor en el flujo pico (20,8 cmH₂O; DE 2,8 vs. 40,7 cmH₂O; DE 2,7; $p < 0,001$), el volumen prostático (28,4 ml; DE 1,8 vs. 46,6 ml; DE 4,4; $p < 0,001$) y el VR (33,7 ml; DE 5,5 vs. 51,8 ml; DE 14,5; $p < 0,001$), fueron más bajos en los pacientes intervenidos con HoLEP.

Efecto sobre los eventos adversos: con puntos de corte a 6 y 24 meses, un paciente requirió transfusión sanguínea en el grupo con PTU y ninguno en los que recibieron HoLEP; las reintervenciones luego de seguimiento hasta de 92 meses, las requirieron dos pacientes en el grupo PTU y ninguno en HoLEP; reportaron un fallecimiento en los hombres que intervinieron con

PTU y ninguno en HoLEP, luego de 15 meses de seguimiento posprocedimientos quirúrgicos; documentaron dos ITU luego de PTU y cero luego de HoLEP. En forma global, los eventos adversos tuvieron mayor frecuencia pos-PTU vs. HoLEP (13 vs. 6 eventos).

Efecto sobre desenlaces clínicos y funcionales: los puntajes de STUI y de CVRS, no fueron diferentes ni desde el punto de vista estadístico, ni clínico al comparar HoLEP vs. PTU en ninguno de los puntos de corte de seguimiento. Así mismo, hallaron incrementos estadísticamente significativos en el FUP, a favor de HoLEP. (ver tabla 2)

En lo referente a la función sexual, no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento HoLEP vs. PTU (función eréctil 11,6 DE 7,46 vs. 9,21 DE 7,17; función orgásmica 2,73 DE 3,17 vs. 2,79 DE 4,04; deseo sexual 5,0 DE 2,62 vs. 5,0 DE 2,6; coito 2,33 DE 3,58 vs. 2,21 DE 3,38; satisfacción sexual global 5,0 DE 2,22 vs. 4,61 DE 2,70).

En la incontinencia urinaria, la cual evaluaron con la escala ICSmale-SF (International Continence Society Short Form Male Questionnaire, por sus siglas en inglés), no hallaron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes dominios de la misma al comparar HoLEP y PTU (vaciamiento 4,2 DE 3,76 vs. 3,0 DE 2,41; incontinencia 3,07 DE 3,39 vs. 1,17 DE 1,4; frecuencia 0,93 DE 0,70 vs. 0,75 DE 0,62; nicturia 1,73 DE 0,88 vs. 1,83 DE 1,19).

Tabla 2. Efecto de HoLEP vs. PTU sobre los STUI, la CVRS y el FUM

Seguimiento	STUI		CVRS		FUP (ml/s)	
	HoLEP	PTU	HoLEP	PTU	HoLEP	PTU
1 mes	8,6 (1,2)	5,7 (1,1)	2,7 (0,4)	1,6 (0,3)	22,3 (2,3)	18,4 (1,6)
3 meses	4,8 (0,8)	2,4 (0,8)	1,8 (0,4)	1,9 (0,6)	24,2 (1,7)	18,9 (1,9)
6 meses	6,0 (1,0)	4,8 (0,7)	1,6 (0,3)	1,5 (0,2)	21,3 (2,1)	18,9 (2,8)
12 meses	4,6 (0,7)	4,7 (0,9)	1,5 (0,5)	1,4 (0,3)	21,3 (2,1)	18,9 (2,8)
24 meses	6,1 (1,0)	5,2 (0,8)	1,25 (0,2)	1,25 (0,2)	21,0 (2,0)	19,3 (2,2)
92 meses	8,0 (5,2)	10,3 (7,42)	1,47 (1,3)	1,31 (0,85)	22,09 (15,47)	17,83 (8,61)

Valores dados en medias y desviaciones estándar; STUI (síntomas del tracto urinario inferior); CVRS (calidad de vida relacionada con la salud); FUP (flujo urinario pico); HoLEP (enucleación prostática con Láser Holmium); PTU (prostatectomía transuretral)

Jhanwar, A. et al²¹ (2017) publicaron un ECA que tuvo como objetivo observar los resultados a corto y largo plazo de HoLEP vs. PTU en pacientes con HPB con próstatas mayores a 60 gr.

Recolectaron los pacientes entre agosto de 2012 y julio de 2015; incluyeron hombres menores de 75 años, con próstatas >60 gr, FUP \leq 15 ml/s, VR \geq 150 ml, Schafer \geq 2, hematuria macroscópica, ITU recurrente, RUA en quienes la terapia médica hubiese fallado. Excluyeron personas con antecedente personal de cirugía de uretra o próstata, cáncer de próstata o vejiga neurogénica.

Los desenlaces primarios fueron: STUI, FUM y VR, los cuales los medieron en los meses 1, 3, 6 y 12 posprocedimiento. Las complicaciones y la función sexual, las tomaron como desenlaces secundarios.

Calcularon un tamaño de la muestra de 72 sujetos por grupo, con los siguientes items: error alfa <0,05, beta de 0,2 y diferencia a detectar de la incidencia de eventos adversos poscirugía del 5%.

Hicieron la asignación al azar por medio de un software de números aleatorios; no describen el proceso de enmascaramiento, ni quienes estuvieron cegados.

En el análisis estadístico usaron la diferencia de medianas (prueba U de Mann Whitney); además, las proporciones las compararon con las pruebas de Chi² y el test exacto de Fischer. Realizaron análisis por protocolo.

Resultados. Asignaron al azar a 77 participantes por grupo, de los cuales analizaron al final 72 en quienes recibieron PTU y 72 en los que trataron con HoLEP.

No reportaron diferencias basales importantes entre los participantes de los grupos previo a los tratamientos. El promedio de edad fue 66,8 años (DE 7,81) en grupo PTU y de 67,7 años (DE 7,44) en grupo HoLEP; los volúmenes promedio de las próstatas fueron de 74,5 cc (DE 12,6) vs. 75,6 cc (DE 12,8), respectivamente.

Efecto sobre las variables peri y posoperatorias: la duración del procedimiento quirúrgico fue menor para los pacientes que sometieron a PTU (73 min, DE 10,49 vs. 89 min, DE 13,81; $p=0,0001$), mientras que el tiempo de catéter (30,94 horas, DE 5,49 vs. 48,06 horas, DE 13,36; $p=0,0001$) y la estancia hospitalaria (41,81 horas, DE 9,17 vs. 54,58 horas, DE 12,36; $p=0,0001$) fueron más cortos en quienes intervinieron con HoLEP; el descenso de la Hb (PTU 0,63 gr/dl, DE 0,6 vs. HoLEP 0,47 gr/dl, DE 0,46; $p=0,08$) y la necesidad de transfusiones sanguíneas (PTU 3,0, DE 4,14 vs. HoLEP 0,0; $p=0,24$), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; el sodio sérico (2,61 mmol/L, DE 3,51 vs. 0,8 mmol/L, DE 1,77; $p=0,0001$) se redujo más en los integrantes del grupo PTU, sin que dicha diferencia llevara a hiponatremia clínica. En otros desenlaces perioperatorios como fiebre, disuria transitoria, incontinencia de estrés transitoria y re-cateterización, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en comparación.

Efecto sobre las variables de seguimiento: el FUM se incrementó tanto en los pacientes que trataron con HoLEP como con PTU, sin diferencias estadísticamente significativas hasta los seis meses de seguimiento; luego de este tiempo, a los 12 (26,61 ml/s, DE 3,88 vs. 24,98 ml/s, DE 3,37; $p=0,004$) y 24 meses (26,1 ml/s, DE 3,11 vs. 24,9 ml/s, DE 3,06; $p=0,02$) el

flujo fue mayor para quienes recibieron HoLEP. Los STUI no fueron diferentes ni desde el punto de vista estadístico, ni clínico en los puntos de corte que utilizaron en el estudio (1, 3, 6, 12 y 24 meses), aunque ambos grupos de intervención redujeron en forma significativa la percepción de dichos síntomas. De otro lado, el VR disminuyó tanto con HoLEP como no PTU, sin diferencias estadísticas entre los tratamientos. La función sexual (medida con International Index of Erectile Function 5) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos HoLEP vs. PTU, ni intragrupos con seguimiento hasta de 24 meses.

Estudios económicos

Mathieu, R. et al²² (2017) publicaron un estudio donde evaluaron el costo perioperatorio relacionado al tratamiento quirúrgico de los pacientes con STUI secundarios a HPB.

Ejecutaron una investigación retrospectiva, con nueve instituciones de salud de Francia. El análisis económico lo realizaron desde la perspectiva institucional, al tener en cuenta los costos fijos y los costos variables de la atención. Usaron un método de minimización de costos, al asumir resultados funcionales a corto plazo similares entre las intervenciones que compararon (prostatectomía abierta, PTU monopolar, vaporización fotoselectiva de la próstata-PVP laser green, ThuLEP thalium y HoLEP).

Las variables indagadas fueron el tiempo operatorio, la estancia hospitalaria y las complicaciones a 30 días. Los datos los recogieron entre enero de 2010 y junio de 2013.

Resultados. Incluyeron 237 pacientes con una edad promedio de 71,7 años (DE 9,8), volumen de la próstata de 65,5 ml (DE 39,3). El 30% de los

pacientes tuvo próstatas de más de 80 ml. Los hombres que recibieron cirugía abierta el volumen prostático fue de 124,3 ml (DE 43,2), mientras que quienes fueron intervenidos con otros procedimientos dicho volumen fue de 65,5 ml.

Complicaciones: ningún paciente presentó complicaciones intraoperatorias mayores, el 22% las tuvieron en la fase posoperatoria y el 11% requirieron ser readmitidos en el hospital. De las complicaciones mayores, las cuales las hallaron en 4 pacientes, 3 fueron hemorragias y uno tuvo un infarto agudo al miocardio.

En el análisis de costo encontraron que, en pacientes con próstatas de menos de 80 ml, la enucleación con HoLEP o thalium (ThuLEP) tuvo un menor costo que la PTU monopolar y que la PVP (2007 euros, DE 546,1 vs. 2168 euros, DE 595,9 vs. 2659,2 euros, DE 1397,1; $p < 0,001$); así mismo, HoLEP/ThuLEP tuvo un menor costo que la prostatectomía abierta (2702,2 euros, DE 782,8 vs. 3375,2 euros, DE 723,4; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta ETS fueron que la HoLEP al compararla con la PTU, no es superior en desenlaces clínicamente importantes como los STUI, la percepción de CVRS y la función sexual con seguimientos hasta de 92 meses^{15-17, 20, 21}. Así mismo, se encontró que los pacientes con HPB que se someten a HoLEP tienen tiempos quirúrgicos más largos, lo que se acompaña de menor incidencia de transfusiones sanguíneas, tiempo de catéter vesical más corto y una estancia hospitalaria menor^{15, 16, 18, 21}.

Efecto sobre los desenlaces críticos: se incluyeron en este ítem los STUI, la CVRS y los eventos adversos a mediano y largo plazo. Se destaca que los STUI

se redujeron en ambos grupos de tratamiento, sin que se dieran diferencias clínicamente significativas entre los mismos; igual ocurrió con la percepción de CVRS, la cual mejoró con ambas intervenciones pero sin diferencia clínicamente significativa al comparar HoLEP vs. PTU^{15-17, 19, 21}.

Efecto sobre los desenlaces importantes: los eventos adversos perioperatorios como las hemorragias graves y las infecciones formaron parte de estos desenlaces, destacándose que los pacientes sometidos a HoLEP tuvieron menor riesgo de transfusiones sanguíneas al compararlos con quienes recibieron tratamiento con PTU^{15, 16}; es importante tener en cuenta que, la reducción del riesgo absoluto (RRA) de requerir transfusiones sanguíneas fue del 3% tanto en dos meta-análisis^{16, 17} como en uno de los ECA²¹ que se incluyeron para la toma de decisiones, cifra que se considera baja y se traduce en que se requiere tratar a 34 pacientes con HoLEP para evitar una transfusión de sangre (NNT = 34). La caída en la concentración de Hb y la incidencia de ITU no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención^{15, 17, 21}.

Efecto sobre los desenlaces no importantes: las variables funcionales se incluyeron en estos desenlaces, al no tener una aplicación clínica directa. En ellos se encontró una mejoría, tanto en los pacientes que recibieron el tratamiento con HoLEP como con PTU y una mejoría estadísticamente significativa entre los grupos; fue así como el FUM y la presión del detrusor alcanzaron mejores valores con HoLEP, y el VR fue más alto luego de PTU^{15-17, 20, 21}. Los tiempos de catéter vesical y estancia hospitalaria fueron más cortos en quienes se intervinieron con HoLEP, mientras la duración del procedimiento fue más prolongado en ellos¹⁵⁻¹⁷.

Los anteriores hallazgos muestran que el HoLEP no es más eficaz que la PTU para mejorar los desenlaces críticos e importantes, con los cuales se toman las decisiones sobre la recomendación de uso de una tecnología en salud. El HoLEP mostró ser más eficaz en las variables funcionales y, los tiempos de catéter vesical y estancia hospitalaria, los cuales se consideran desenlaces no importantes para la toma de decisiones^{1, 10, 14}. Sumado a lo anterior, el dispositivo Láser Holmium tiene un alto costo en el medio colombiano, el cual ronda los 309000 dólares, según la cotización que recibió el HPTU en mayo de 2017.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En pacientes con HPB que requieren manejo quirúrgico, el tratamiento con HoLEP al compararlo con PTU:

Desenlaces Críticos

No mejora la percepción de CVRS. (evidencia de moderada calidad)

No reduce los STUI. (evidencia de moderada calidad)

No disminuye la incidencia de eventos adversos a mediano y largo plazo. (evidencia de baja calidad)

Desenlaces importantes

En la incidencia de eventos graves perioperatorios, reduce la necesidad de transfusiones de sangre. (evidencia de moderada calidad)

Desenlaces no importantes

Reduce la estancia hospitalaria. (evidencia de moderada calidad)

Disminuye el tiempo de catéter vesical. (evidencia de moderada calidad)

Aumenta el FUM. (evidencia de moderada calidad)

Reduce el VR (evidencia de moderada calidad)

Aminorar la presión del detrusor (evidencia de baja calidad)

Incrementa el tiempo quirúrgico (evidencia de moderada calidad)

De acuerdo a los hallazgos de esta ETS:

No se recomienda *usar la enucleación prostática con LÁSER HOLMIUM en el tratamiento para los pacientes con HPB que requieran manejo quirúrgico*, debido a que al compararla con PROSTATECTOMÍA TRANS-URETRAL, no es superior para la mejoría de los DESENLACES CRÍTICOS (STUI, CVRS y los EVENTOS ADVERSOS A MEDIANO Y LARGO PLAZO) e IMPORTANTES (infecciones). Aunque reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas, su importancia no compensa su alto costo económico. (Recomendación fuerte)

Esta revisión representa la posición del Comité de Evaluación de Tecnologías en Salud del Hospital Pablo Tobón Uribe, a la cual se llegó tras una revisión sistemática y un análisis detenido de las evidencias disponibles en la literatura médica. Se recomienda que los profesionales sanitarios tengan en cuenta esta revisión, para la toma de decisiones en su práctica clínica en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Estas recomendaciones no reemplazan el juicio clínico ni la responsabilidad individual de los profesionales de la salud, para tomar decisiones adecuadas a las circunstancias de cada paciente. Cuando el criterio profesional se aparte de esta recomendación, se debe presentar una justificación al Hospital y al paciente o su responsable, adjuntando este informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ, European Association of U. Eau guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2013;64:118-140
2. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KAO, Gravas S. Eau guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology*. 2015;67:1099-1109
3. Singapore Urological Association Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia Guidelines C. Singapore urological association clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Singapore medical journal*. 2017;58:473-480
4. Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal*. 2017;29:79-83
5. Vita Nunes RL, Antunes AA, Souza Constantin D. Contemporary surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63:711-716
6. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, Jr., Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on aua guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2011;185:1793-1803
7. Li MK, Garcia L, Patron N, Moh LC, Sundram M, Leungwattanakij S, Pripatnanont C, Cheng C, Chi-Wai M, Loi-Cheong N. An asian multinational prospective observational registry of patients with benign prostatic hyperplasia, with a focus on comorbidities, lower urinary tract symptoms and sexual function. *BJU international*. 2008;101:197-202
8. Kellogg Parsons J. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: Epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2010; 5:212–218
9. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The american urological association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The measurement committee of the american urological association. *The Journal of urology*. 1992;148:1549-1557; discussion 1564
10. Chua ME, Mendoza J, See Mt, Esmena E, Aguila D, Silangcruz JM, Reyes BJ, Luna S, Jr., Morales M, Jr. A critical review of recent clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9:E463-470
11. Yeo JK, Choi H, Bae JH, Kim JH, Yang SO, Oh CY, Cho YS, Kim KW, Kim HJ. Korean clinical practice guideline for benign prostatic hyperplasia. *Investigative and clinical urology*. 2016;57:30-44

12. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM, Jr., Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA, Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research G. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England journal of medicine*. 2003;349:2387-2398
13. Liao CH, Kuo HC. Current consensus and controversy on the treatment of male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal*. 2017;29:1-5
14. Suardi N, Gallina A, Salonia A, Briganti A, Deho F, Zanni G, Abdollah F, Naspro R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate and holmium laser ablation of the prostate: Indications and outcome. *Current opinion in urology*. 2009;19:38-43
15. Li S, Zeng XT, Ruan XL, Weng H, Liu TZ, Wang X, Zhang C, Meng Z, Wang XH. Holmium laser enucleation versus transurethral resection in patients with benign prostate hyperplasia: An updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PloS one*. 2014;9:e101615
16. Yin L, Teng J, Huang CJ, Zhang X, Xu D. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of endourology*. 2013;27:604-611
17. National clinical guideline centre (2010). The management of lower urinary tract symptoms in men.
18. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *The Journal of urology*. 2003;170:1270-1274
19. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: Results at 2 years. *European urology*. 2006;50:569-573
20. Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: Results at 7 years. *BJU international*. 2012;109:408-411
21. Jhanwar A, Sinha RJ, Bansal A, Prakash G, Singh K, Singh V. Outcomes of transurethral resection and holmium laser enucleation in more than 60 g of prostate: A prospective randomized study. *Urology annals*. 2017;9:45-50
22. Mathieu R, Lebdaï S, Cornu JN, Benchikh A, Azzouzi AR, Delongchamps NB, Dumonceau O, Faix A, Fourmarier M, Haillet O, Lukacs B, Misrai V, de La Taille A, Robert G, Descazeaud A. Perioperative and economic analysis

of surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: A study of the french committee on lut. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2017;27:362-368

¹<http://www.gradeworkinggroup.org>