

ENUCLEACIÓN CON LÁSER HOLMIUM EN PACIENTES CON HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (GRANDE) QUE REQUIEREN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD – MAYO DE 2020

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 con hiperplasia prostática benigna (HPB) mayor a 60 gr candidatos a manejo quirúrgico, se intervienen con prostatectomía abierta (PA), la cual a pesar de ser eficaz, se acompaña de eventos adversos importantes y tiempos prolongados de hospitalización, 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. PA, en el tratamiento de los pacientes con HPB (>60 gr) 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 un meta-análisis y tres ECA. HoLEP no fue superior a PA para reducir 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 las transfusiones sanguíneas y la estancia hospitalaria. Mejoró los desenlaces no importantes (flujo urinario máximo, volumen residual pos-micción y el tiempo de catéter vesical, con aumento del tiempo quirúrgico).

Conclusión y recomendación: Se recomienda usar la HoLEP para el tratamiento de los pacientes con HPB (>60 gr) que requieren manejo quirúrgico, debido a que al compararla con PA, a pesar de no reducir los desenlaces críticos, afecta los importantes, al aminorar la necesidad de transfusiones sanguíneas y acortar la estancia hospitalaria. (Recomendación débil)

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: elkinarango@yahoo.com

Palabras claves: hiperplasia prostática benigna, enucleación prostática, láser holmium, HoLEP, próstatas grandes, hiperplasia prostática benigna grande

Keywords: benign prostatic hyperplasia, prostatic enucleation, holmium laser, HoLEP, large prostates, large benign prostatic hyperplasia

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 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 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

MS-DMD-162

Vigencia Mayo 2020

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}. Actualmente, 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}. En países como Australia, la prostatectomía abierta (PA) la ofrecen a una de cada 10 pacientes.

El manejo quirúrgico de los hombres con HPB, se indica cuando se presenta 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.

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}. Se resalta que, en la literatura médica no existe acuerdo sobre lo que consideran una próstata grande (límites por peso: ≥ 60 gr, o ≥ 75 gr; o ≥ 100 gr – por volumen: ≥ 80 ml o ≥ 100 ml). La PA se acompaña de una alta frecuencia de eventos adversos (sangrados que requieren transfusiones, incontinencia urinaria y disfunción sexual); además, el tiempo de catéter y la estancia hospitalaria, son prolongados¹⁵⁻¹⁷.

Por lo anterior, se hace necesario buscar tratamientos quirúrgicos eficaces con una baja frecuencia de eventos adversos; la

enucleación prostática con Láser Holmium (HoLEP) parece ser una alternativa para el cumplimiento de dichas exigencias, razón por la que se realizó esta evaluación de tecnologías en salud (ETS)¹⁷.

Con esta ETS se pretenden responder las siguientes preguntas:

En pacientes con HPB grande (>60 gr) que requieren tratamiento quirúrgico, el uso de la HoLEP vs. PA:

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. Acorta la estancia hospitalaria
6. ¿Aumenta el flujo urinario máximo (FUM)?
7. ¿Disminuye el volumen residual posmiccional (VR)?
8. ¿Reduce el tiempo de catéter vesical?
9. ¿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. PA.

La definición de desenlaces se realizó por consenso entre los expertos en el tema (médico urólogo) 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; 2). Estancia hospitalaria. *Desenlaces no importantes*: 1). FUM; 2). VR; 3). Tiempo de catéter vesical; 4). Tiempo quirúrgico.

Las búsquedas se realizaron hasta el 15 de mayo de 2020, 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: “holmium laser” OR “laser surgery” OR “laser therapy” AND “benign prostatic hyperplasia” OR “lower urinary tract symptoms” OR “prostatic hyperplasia” OR “large prostates” OR “large sized” OR “large prostate gland” OR “large benign prostatic hyperplasia”. No hubo límites por estado, sexo o año de publicación. Se incluyeron investigaciones publicados en español o inglés.

RESULTADOS

Se incluyeron un meta-análisis y tres ECA.

Estudios integrativos

Jones P et al¹⁸ (2016) publicaron un meta-análisis de ECA, donde compararon la eficacia y seguridad entre HoLEP y prostatectomía simple en pacientes con próstatas de peso grande.

Incluyeron ECA, en los cuales compararon HoLEP con prostatectomía simple (PA, laparoscópica o asistida por robot.

Los desenlaces primarios fueron: los STUI, la percepción de CVRS y las variables funcionales (FUM y VR). Como desenlaces secundarios evaluaron el tiempo quirúrgico, la masa de tejido resecado, la reducción del Na⁺ sérico, la disminución de Hb, el tiempo de catéter

vesical, la estancia hospitalaria y los eventos adversos.

Los eventos adversos, los definieron de acuerdo a la Clasificación de Clavien-Dindo, así: Grado 1 (cualquier desviación del curso pos-operatorio normal, que no requirió tratamiento farmacológico ni quirúrgico); Grado 2 (Alteración del curso normal que ameritó manejo farmacológico, transfusiones sanguíneas o nutrición parenteral); Grado 3a (requirió intervenciones bajo anestesia local); Grado 3b (requirió intervenciones bajo anestesia general o epidural); Grado 4 (complicaciones que ponen en riesgo la vida de los pacientes) y: Grado 5 (causan la muerte del paciente).

Las búsquedas las realizaron hasta mayo de 2015, en Medline, Embase, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Los análisis estadísticos, los llevaron a cabo con diferencias de medias (DM) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC_{95%}); la heterogeneidad, la evaluaron con la Q de Cochrane ($p < 0,05$) y el Índice de Inconsistencia, el cual estratificaron en bajo (25%), medio (50%) y alto (75%). Los meta-análisis, los hicieron con modelos de efectos fijos.

Resultados

Cumplieron con los criterios de selección tres ECA, los cuales compararon HoLEP con PA; no hallaron estudios donde evaluaran la eficacia de HoLEP vs. prostatectomía laparoscópica o asistida por robot.

Las investigaciones que incluyeron, las publicaron entre 2002 y 2008 en Europa (2 en Italia y 1 en Alemania); fueron intervenidos con HoLEP 135 pacientes y con PA 128. Las edades promedio de los participantes oscilaron entre 66,3 y 69,2 años; los volúmenes de las próstatas variaron de 113,3 ml a 114,6 ml.

EI FUM a 12 (DM -1,53 ml/s; IC_{95%} -3,40 a 0,34; I²=0,0%) y 24 meses (DM 0,49 ml/s;

IC_{95%} -1,63 a 2,60; I²=9,0%), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Tuvieron en cuenta dos ECA para evaluar este desenlace.

El VR no fue diferente desde el punto de vista estadístico en los seguimientos a 12 (DM -0,60 ml; IC_{95%} -5,85 a 4,65) y 24 meses (DM 1,70 ml; IC_{95%} -2,35 a 5,75). Tuvieron en cuenta un estudio para evaluar este desenlace.

En los STUI, no encontraron diferencias ni clínica, ni estadísticamente significativas a 12 (DM 0,0; IC_{95%} -0,64 a 0,65; I²=0,0%) y 24 (DM -0,11; IC_{95%} -0,78 a 0,56; I²=0,0%) meses de seguimiento. Los meta-análisis los realizaron con dos ECA.

La percepción de CVRS no tuvo diferencias desde los puntos de vista clínico y estadístico, entre HoLEP y PA en seguimientos con puntos de corte a 12 (DM -0,07; IC_{95%} -0,46 a 0,32) y 24 meses (DM -0,16; IC_{95%} -0,52 a 0,20). Los resultados de este desenlace los obtuvieron de un ECA.

En los desenlaces peri-operatorios, el tiempo quirúrgico fue más corto en los pacientes que intervinieron con PA (DM 24,9 min; IC_{95%} 5,8 a 43,9; p=0,01); los tiempos de catéter vesical (DM -117,4 horas; IC_{95%} -208,1 a -26,6; p=0,01) y de estancia hospitalaria (DM -123,9 horas; IC_{95%} -236,6 a -11,2; p=0,03), fueron más bajos con HoLEP; la cantidad de tejido prostático extraído fue más alto en quienes trataron con PA (DM -13,2 gr; IC_{95%} -20,3 a -6,0; p<0,001); la reducción de la Hb fue menor con HoLEP (DM -0,95 gr/dl; IC_{95%} -1,4 a -0,6; p<0,001) y; no hallaron diferencias en los valores del Na⁺ sérico (DM -0,5; IC_{95%} -0,2 a 1,2; p=0,13).

En los eventos adversos, de los clasificados como Grado 1, reportaron como más frecuentes en los pacientes que trataron con HoLEP, la disuria (28 casos vs. 16 casos) y la lesión superficial de la mucosa vesical (3 casos vs. 0 casos); en

los Grado 2, los sangrados que requirieron transfusiones tuvieron una mayor frecuencia en quienes intervinieron con PA (11 casos vs. 3 casos); los Grado 3, la estenosis del cuello vesical la hallaron en 2 pacientes luego de la PA y en ninguno de los intervenidos con HoLEP; solo reportaron un paciente fallecido en el grupo con PA. Cuando analizaron la incidencia total de eventos adversos, con HoLEP el 64,3% (65/101) y 62,9% (62/99) con PA, tuvieron al menos uno de estos.

Estudios clínicos con asignación al azar

Salonia A et al (2006)¹⁹, publicaron un ECA que tuvo como objetivo evaluar los costos de la PA vs. HoLEP en el tratamiento de pacientes con HPB grande obstructiva.

Incluyeron menores de 75 años de edad, con HPB y próstatas ≥ 70 gr, falla del tratamiento médico no quirúrgico, FUP <15 ml/s, Schäfer >2 y VR <150 ml. Excluyeron pacientes con vejiga neurogénica, cáncer de próstata, estenosis uretral o cirugías previas (próstata, cuello vesical, uretra). Los participantes ingresaron entre febrero y mayo de 2004.

Evaluaron los siguientes desenlaces: tiempo quirúrgico, masa de tejido resecado, transfusiones sanguíneas, tiempo de catéter vesical, estancia hospitalaria y costo de consumibles peri-operatorios (el costo de vida útil del Láser Holmium, lo proyectaron a 5 años; los valores promedio los dieron en dólares y euros).

Los análisis estadísticos, los realizaron con las pruebas T Student y Chi²; un valor de p<0,05, lo consideraron estadísticamente significativo. Para el modelo de análisis de costos utilizaron la siguiente fórmula:

Ahorro neto de costos = Costo global proyectado con todos los pacientes sometidos a PA – (costo actual con PA + costo actual con HoLEP)

La asignación al azar la hicieron por computador; al grupo con PA asignaron 29 pacientes y a HoLEP, fueron 34. No realizaron un cálculo del tamaño de la muestra, ni hablan de cegamientos, ni análisis por intención de tratamiento. Los procedimientos los realizaron médicos urólogos.

Resultados.

Participaron 63 pacientes (PA n=29; HoLEP n=34). Los grupos fueron comparables previo al inicio de las intervenciones; la edad promedio fue de 68 años y 67,4 años para PA y HoLEP, respectivamente. Los volúmenes de las próstatas fueron 121,0 ml (DE 34,9) para PA y 113,8 ml (DE 37,0) para los tratados con HoLEP y los STUI, tuvieron valores de 21,6 (DE 3,5) y 19,6 (DE 7,0).

Variabes peri-operatorias: en el posoperatorio los valores promedio de Hb fueron de 10,9 gr/dl (PA) y 12,5 gr/dl (HoLEP), diferencia que alcanzó la significancia estadística ($p=0009$); así mismo, la cantidad de sangre transfundida fue mayor en el grupo que recibió PA (*autóloga*: PA 133,3 ml; DE 221,9 vs. HoLEP 48,5 ml; DE 132,6 – $p=0,07$; *homóloga*: PA 120,0 ml; DE 228,8 vs. HoLEP 24,5 ml; DE 103,8 – $p=0,04$); la proporción de pacientes que requirieron transfusiones, aunque fue menor con HoLEP, los valores no fueron estadísticamente significativos (*autóloga*: PA 27,6% vs. HoLEP 11,8% - $p=0,20$; *homóloga*: PA 24,1% vs. HoLEP 5,9% - $p=0,09$).

El tiempo operatorio fue menor con PA (57,5 min; DE 12,4 vs. 73,4 min; DE 22,0 – $p=0,002$); el tiempo de catéter fue superior en los que trataron con PA (106,3 horas; DE 23,0 vs. 35,3 min; DE 13,0 – $p<0,0001$), al igual que la estancia hospitalaria (131,0 horas; DE 27,1 vs. 64,6 horas; DE 26,4 – $p<0,0001$); el peso enucleado, no mostró diferencias entre los

grupos (PA 62,6 gr; DE 15,3 vs. HoLEP 56,2 gr; DE 30,6 – $p=0,58$).

En lo referente a la comparación de los costos peri-operatorios, los valores fueron los siguientes: los consumibles (PA US\$ 473,6 vs. HoLEP US\$ 855,4), anestesia (PA US\$ 58,5 vs. HoLEP US\$ 60,5), los líquidos para irrigación (PA US\$ 123,9 vs. HoLEP US\$ 71,2), las transfusiones sanguíneas homólogas (PA US\$ 82,6 vs. HoLEP US\$ 14,1), tiempo quirófano (PA US\$ 571,5 vs. HoLEP US\$ 731,5), sala de recuperación (PA US\$ 247,8 vs. HoLEP US\$ 148,7) y estancia hospitalaria (PA US\$ 1895,4 vs. HoLEP US\$ 935,5). No incluyeron los salarios del personal médico, debió a que consideraron que eran semejantes para ambos grupos. Los costos totales fueron de US\$ 2868,9 para quienes trataron con PA y de US\$ 2356,5 en los que intervinieron con HoLEP. Lo anterior, generó un ahorro en los costos del 9,6%, a favor de los pacientes tratados con HoLEP.

Naspro R et al (2006)²⁰ publicaron un ECA donde compararon HoLEP vs. PA, para el tratamiento de pacientes con obstrucción urodinámica secundaria a HPB con tamaños mayores a 70 gr.

Incluyeron pacientes con las siguientes características: HPB que requiriese manejo quirúrgico, tamaño de las próstatas mayor a 70 gr (ecografía transrectal), síntomas urinarios obstructivos, no respuesta al tratamiento médico, VR <150 ml, FUP <15 ml/s y Schäfer >2. Excluyeron a quienes tuvieran al menos una de las siguientes condiciones: vejiga neurogénica, cáncer de próstata, antecedente de cirugía de próstata o del cuello vesical, sospecha de cáncer de próstata. Ingresaron pacientes consecutivos, entre marzo y diciembre de 2004.

Evaluaron los siguientes desenlaces: los STUI (escala IPSS), el VR, el tiempo quirúrgico, la percepción de CVRS, la

cantidad de tejido prostático removido, la función sexual (escala IIEF-5), la reducción de la Hb, el tiempo de catéter vesical y la estancia hospitalaria. Los criterios de transfusión fueron por indicación hemodinámica o por reducción de la Hb (>20%). Las variables, las evaluaron basal y en los meses 1, 3, 12 y 24.

Los procedimientos (HoLEP y PA), los realizaron dos médicos urólogos con una experiencia superior a 200 intervenciones.

Los análisis estadísticos: las variables cuantitativas las resumieron con medias y DE; las comparaciones entre los grupos, las llevaron a cabo con la T Student; la significancia estadística, la determinaron con un valor de $p < 0,05$. No realizaron análisis por intención de tratamiento, ni reportaron un cálculo del tamaño de la muestra.

Resultados.

Ingresaron 80 pacientes (HoLEP $n=41$; PA $n=39$), de los cuáles, 65 (81,3%) terminaron el seguimiento a 2 años (HoLEP $n=35$; PA $n=30$). En general, los grupos fueron comparables previo al inicio del estudio; solo el hallazgo de adenocarcinoma incidental de próstata fue mayor en el grupo con PA (7,6% vs. 4,8%; $p=0,02$). El peso calculado de la próstata con ecografía trans-rectal fue de 113,3 gr (DE 35,3) para los tratados con HoLEP y de 124,2 gr (DE 38,5) para PA ($p=0,23$). Los promedios de edad fueron de 66,3 años (DE 6,6) y de 67,3 años (DE 6,7), respectivamente ($p=0,56$). No hallaron diferencias basales en la concentración del antígeno específico de próstata (HoLEP 6,3 ng/ml; DE 3,5 vs. PA 7,0 ng/ml; DE 4,3 – $p=0,49$).

Variables peri-operatorias: el tiempo operatorio total fue menor con PA (58,3 min; DE 11,9 vs. 72,1 min; DE 21,2; $p < 0,0001$). Las transfusiones sanguíneas, tanto autólogas (12,8% vs. 4,0%; $p < 0,001$) como homólogas (5,1% vs. 0,0%; $p < 0,007$), fueron más frecuentes con PA.

De otro lado, los tiempos de catéter (1,5 días; DE 1,1 vs. 4,1 días; DE 0,5; $p < 0,0001$) y de estancia hospitalaria (2,7 días; DE 1,1 vs. 5,4 días; DE 1,1; $p < 0,0001$), fueron más cortos en el grupo de pacientes con PA. La caída de la Hb fue más alta con PA (3,2 gr/dl; DE 1,3 vs. 2,1 gr/dl; DE 1,3; $p=0,0073$), al igual que el peso de tejido prostático resecado (87,9 gr; DE 41,1 vs. 59,3 gr; DE 34,8; $p=0,0046$).

El FUM se incrementó en ambos grupos de intervención, al pasar de unos valores basales de 7,8 ml/s (DE 3,4) y 8,3 ml/s (DE 2,4) a 19,2 ml/s (DE 6,3) y 20,1 ml/s (DE 8,8) en los pacientes tratados con HoLEP y PA, respectivamente. La mejoría la notaron desde el primer mes posoperatorio y no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los puntos de corte (meses 1, 3, 12 y 24).

De otro lado, los puntajes de STUI mostraron reducciones clínica y estadísticamente significativas con ambos tratamientos, beneficios que aparecieron en forma temprana (al mes posoperatorio) y se mantuvieron hasta finalizar el seguimiento completo de la investigación (24 meses). (ver tabla 1)

Tabla 1. Efecto del tratamiento con HoLEP vs. PA en pacientes con HPB (>70 gr)

Variables	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 12	Mes 24
STUI					
HoLEP	20,1 (2,9)	6,9 (4,2)	3,9 (2,9)	8,5 (5,9)	7,9 (6,2)
PA	21,6 (3,2)	4,7 (2,1)	2,9 (2,6)	8,4 (6,0)	8,1 (7,1)
p	0,59	0,2	0,46	0,98	0,44
CVRS					
HoLEP	4,1 (0,9)	1,4 (1,4)	1,0 (0,8)	1,7 (0,9)	1,5 (0,9)
PA	4,4 (0,96)	1,3 (0,7)	0,6 (0,2)	1,8 (0,8)	1,7 (0,8)
p	0,17	0,76	0,18	0,85	0,76

HoLEP=enucleación con Láser Holmiun; PA=prostatactomía abierta; HPB=hiperplasia Prostática Benigna; STUI=síntomas del tracto urinario inferior; CVRS=calidad de vida relacionada con la salud; valores dados en medias y desviaciones estándar

La percepción de CVRS, mejoró con las dos intervenciones, sin diferencias clínica y estadísticamente significativas entre ellas. (ver tabla 1)

Los puntajes de función sexual, no mostraron cambios ni en los análisis intra-grupos (HoLEP: Basal 20,3; DE 6,6 vs. 2°

año 22,3; DE 4,0 - PA: Basal 21,1; DE 5,3 vs. 2º año 21,9; DE 5,6), ni entre-grupos (Basal: HoLEP 20,3; DE 6,6 vs. PA 21,1; DE 5,3; $p=0,5$ – 2º año: HoLEP 22,3; DE 4,0 vs. PA 21,9; DE 5,6; $p=0,21$).

En los eventos adversos, a los 3 meses luego de las intervenciones, la lesión de la mucosa vesical (7,3% vs. 0,0%; $p<0,001$) y la disuria (68,2% vs. 41,0%; $p<0,001$), tuvieron una mayor incidencia con HoLEP; a los 12 meses de seguimiento, la incontinencia urinaria de urgencia (8,5% vs. 5,4%; $p=0,03$) mostró una mayor frecuencia con PA y la disuria en pacientes que trataron con HoLEP (10,8% vs. 8,5%; $p=0,02$); al final del seguimiento (24 meses), solo la disuria mostró una diferencia estadísticamente significativa, con mayor incidencia en quienes recibieron PA (3,3% vs. 2,8%; $p=0,02$). En otros eventos adversos, como incontinencia de estrés, reintervención por sangrado, retención urinaria aguda temprana, estenosis uretral o cuello vesical, reintervenciones totales y cáncer de próstata, no reportaron diferencias estadísticas entre los tratamientos.

Kuntz RM et al²¹⁻²³, realizaron un ECA que cuenta con tres publicaciones (2002 con seguimiento a 6 meses; 2004 con resultados a 18 meses y, 2008 con análisis a 5 años).

El objetivo fue comparar los resultados peri y post-operatorios de HoLEP vs. PA transvesical en pacientes con obstrucción urodinámica secundaria a HPB (>100 gr).

Incluyeron pacientes con diagnóstico de HPB, cuyo peso fuera mayor a 100 gr (ecografía trans-rectal), STUI >7 (Escala AUASS), candidatos a tratamiento quirúrgico por falta de respuesta al manejo médico conservador, VR >150 ml, FUP <12 ml/s y Schäfer >2.

Excluyeron a quienes tuvieron al menos una de las siguientes características: antecedentes de cirugías de próstata o

uretra, tumor vesical, cáncer de próstata o estenosis uretral.

Evaluaron los siguientes desenlaces: el tejido prostático removido, el tiempo quirúrgico total, el tiempo de catéter vesical, la estancia hospitalaria pos-operatoria, las complicaciones (intra y peri-operatorias) y los eventos adversos totales; un día pos-quirúrgico, midieron la pérdida sanguínea, la reducción de la Hb y la disminución del Na⁺ sérico. A los 18 meses, evaluaron la función sexual y la continencia urinaria; en los meses 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 obtuvieron las mediciones de los STUI, el FUP, el VR y los eventos adversos tardíos.

Los participantes fueron asignados al tratamiento con HoLEP (10 recibieron fragmentación por morcelación y 50 con electrocauterio) o PA. Las intervenciones, las realizaron máximo cuatro semanas luego de la asignación al azar. El catéter vesical, lo removieron al séptimo día pos-quirúrgico y las transfusiones las realizaron cuando hubo compromiso hemodinámico o la Hb se redujo a menos de 7 gr/dl. El ingreso de pacientes fue entre enero de 1999 y marzo de 2001.

No reportaron un cálculo del tamaño de la muestra. La asignación al azar, la hicieron por bloques permutados balanceados de tamaño 4. En los análisis estadísticos, usaron las pruebas U de Mann Whitney, χ^2 , Coeficiente de Correlación de Pearson y el de Friedman. El valor de $p<0,05$, lo tomaron como significancia estadística.

Resultados.

Ingresaron 120 pacientes (60 por grupo); el seguimiento a 5 años, lo terminaron 74 (61,7%) de ellos (HoLEP $n=42$; PA $n=32$; $p=0,11$). Las causas más frecuentes de las pérdidas de los pacientes ($n=46$), fueron las siguientes: (ver tabla 2)

Tabla 2. Causas de la pérdida de los pacientes, durante el seguimiento a 5 años

Pérdida de pacientes a 5 años...n=46			
Causa	HoLEP	PA	p
Muerte	3	8	0,13
Enfermedad intercurrente/Polimerbilidad	3	3	
Cambio domicilio/no retorno	6	7	
Detección Ca próstata	3	6	0,49

HoLEP=enucleación con Láser Holmium; PA=prostatectomía abierta

Previo a las intervenciones, los grupos fueron comparables. La edad promedio alcanzó los 69,2 años (DE 8,4) en HoLEP y los 71,2 años (DE 8,3) en quienes recibieron PA (p=0,08); los volúmenes de las próstatas fueron de 114,6 ml (DE 21,6) y 113,0 ml (DE 19,2), respectivamente.

El tiempo operatorio fue más extenso con HoLEP (135,9 min; DE 31,2 vs. 90,6 min; DE 19,5 – p<0,0001); los tiempos de catéter (194,4 horas; DE 20,1 vs. 30,8 horas; DE 17,3 – p<0,0001) y de estancia hospitalaria (251,0 horas; DE 45,5 vs. 69,6 horas; DE 36,4 – p<0,0001), fueron más prologandos con PA. La reducción de la Hb fue menor con HoLEP (1,9 gr/dl; DE 1,3 vs. 2,8 gr/dl; DE 1,6 – p<0,0001). No hallaron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de tejido prostático resecaado (HoLEP 93,7 gr; DE 23,2 vs. 96,4 gr; DE 36,4 – p=0,99) y en la disminución del Na⁺ sérico (1,4 mmol/L; DE 2,0 vs. 0,9 mmol/L; DE 1,6 – p=0,27).

Los puntajes de STUI mejoraron en ambos grupos, beneficio que fue notorio con HoLEP desde la primera semana del pos-operatorio (**HoLEP**: basal 22,1; DE 3,3 vs. Semana uno 6,2; DE 3,3 vs. Año cinco 3,0; DE 3,2 – **PA**: basal 21,0; DE 3,6 vs. Mes uno 5,0; DE 2,3 vs. Año cinco 3,0; DE 1,7). En ninguno de los puntos de comparación, hallaron diferencias clínica o estadísticamente significativas entre los grupos (**Basal**: HoLEP 22,1; DE 3,3 vs. PA 21,0; DE 3,6; p=0,09 – **Año cinco**: HoLEP 3,0; DE 3,2 vs. PA 3,0; DE 1,7; p=0,98).

El FUP, se incrementó de forma importante en los pacientes tratados tanto

con HoLEP como con PA, lo que se notó desde la primera semana pos-cirugía y se mantuvo hasta el 5º año de seguimiento (**HoLEP**: Basal 3,8 ml/s; DE 3,6 vs. Año cinco 24,3 ml/s; DE 10,1 – **PA**: Basal 3,6 ml/s; DE 3,8 vs. Año cinco 24,3 ml/s; DE 7,4). No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones, en las comparaciones que hicieron durante los 60 meses que duró el estudio (**Año cinco**: HoLEP 24,3 ml/s; DE 10,1 vs. PA 24,4 ml/s; DE 7,4; p=0,97).

En el VR mostraron reducciones estadísticamente significativas con las dos intervenciones (**HoLEP**: basal 280 ml; DE 273 vs. Año cinco 10,6 ml; DE 24,4 – **PA**: basal 292 ml; DE 191 vs. Año cinco 5,3 ml; DE 11,2), sin diferencias entre los grupos durante los seguimientos (**Año cinco**: HoLEP 10,6 ml; DE 24,4 vs. PA 5,3 ml; DE 11,2; p=0,25).

La función sexual: pre-intervención, el 42,0% de los pacientes reportaron una erección insuficiente para tener un coito. A los seis meses luego de las cirugías, el 9,3% (5/54) del grupo HoLEP tuvieron deterioro de la potencia sexual, frecuencia que fue del 10,0% (5/50) en quienes recibieron PA. De otro lado, de los participantes sexualmente activos, el 70,0% del grupo HoLEP y el 79,0% del grupo PA, desarrollaron eyaculación retrograda. Solo un paciente mejoró la función sexual.

En los eventos adversos, las transfusiones sanguíneas tuvieron una mayor frecuencia con PA (13,3% vs. 0,0%; p=0,003). La recateterización y las reintervenciones, no mostraron diferencias desde el punto de vista estadístico entre los grupos (HoLEP 5,0% vs. PA 6,7%; p=1,0). Los eventos adversos, aunque fueron más frecuentes en el grupo con PA (26,7% vs. 15%), la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,12).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta ETS fueron que, el tratamiento de los pacientes con HPB con próstatas de 60 gr o más de peso en quienes falló el manejo médico, tanto la HoLEP como la PA fueron eficaces para mejorar los STUI y la percepción de CVRS, sin diferencias estadísticamente y clínicamente significativas entre los grupos de intervención; además, la HoLEP fue superior en la reducción de la necesidad de transfusiones sanguíneas y en lograr una estancia hospitalaria más corta, sin incrementar los eventos adversos graves asociados al manejo quirúrgico¹⁸⁻²³.

Efecto sobre los desenlaces críticos: la percepción de CVRS y los STUI mejoraron en ambos grupos de tratamiento (HoLEP y PA), desde los puntos de vista estadístico y clínico. Dichas mejorías, las reportaron los pacientes desde fases tan tempranas como la primera semana pos-cirugía en los STUI y un mes para la CVRS, manteniéndose por periodos de tiempo hasta de 5 años^{18, 20, 21, 23}.

En los eventos adversos a mediano y largo plazo, en los estudios que se incluyeron, no hallaron diferencias (clínicas y estadísticas) entre los grupos de tratamiento, en las incidencias de estenosis uretral, contractura del cuello vesical y reintervenciones^{18, 20, 21, 23}, así mismo, no encontraron diferencias en la función sexual que reportaron los pacientes (deterioro de la potencia sexual y eyaculación retrograda)^{20, 21}. Se resalta que la función sexual, no mejoró en los participantes de los estudios^{20, 21, 23}.

Efecto sobre los desenlaces importantes: en los eventos adversos graves peri-operatorios, de los cuales se halló que el tratamiento con HoLEP al compararlo con PA, redujo la frecuencia de las transfusiones sanguíneas; además, el volumen promedio total de sangre transfundida fue menor en dicho grupo de pacientes¹⁹⁻²¹. De otro lado, la estancia hospitalaria fue menor (media -123,9

horas; IC_{95%} -236,6 a -11,2; p=0,03) en los pacientes que intervinieron con HoLEP¹⁸⁻²¹. Se debe tener en cuenta que, la estancia hospitalaria es un desenlace importante tanto para los pacientes como para los centros de salud, debido a que se considera un reflejo de la calidad de la atención que se presta en estos, afecta los costos totales y se asocia con el riesgo de complicaciones (la incidencia de infecciones nosocomiales).

Efecto sobre los desenlaces no importantes: la intervención con HoLEP fue superior a la PA, para incrementar el FUM y reducir el VR, manteniéndose estable con seguimientos hasta de 5 años^{18, 20, 21, 23}. No se conoce el beneficio clínico de dichos resultados.

Además, el tiempo de catéter vesical fue más corto en los pacientes que recibieron la intervención con HoLEP¹⁸⁻²¹, desenlace que se clasificó como no importante debido a que no se tienen claros los criterios de retiro de dicho dispositivo e incluso en uno de los estudios, lo hicieron a los siete días, de acuerdo a un protocolo establecido previo al inicio del ingreso de los participantes²¹. Finalmente, el tiempo quirúrgico fue menor en el grupo con PA (-24,9 min; IC_{95%} 5,8 a 43,9; p=0,01)¹⁸⁻²¹.

Se debe tener en cuenta, en el momento de implementar el uso de la HoLEP para el tratamiento de los pacientes con HPB grande (≥ 60 gr), el costo alto del dispositivo Láser Holmium y la curva de aprendizaje que se requiere para realizar en forma adecuada dicho procedimiento, situación que es más exigente al momento de intervenir pacientes con próstatas grandes. En un estudio que se publicó en 2006, encontraron que el uso de HoLEP llevó a un ahorro neto del 9,6% en los costos de tratamiento, beneficio que no es posible extrapolar al Hospital Pablo Tobón Uribe, ni al medio colombiano¹⁹.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En pacientes con HPB con próstatas grandes (>60 gr) que requieren manejo quirúrgico, el tratamiento con HoLEP al compararlo con PA:

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)

Reduce la estancia hospitalaria. (evidencia de moderada calidad)

Desenlaces no importantes

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

Aumenta el FUM. (evidencia de moderada calidad)

Reduce el VR (evidencia de moderada calidad)

Incrementa el tiempo quirúrgico (evidencia de moderada calidad)

De acuerdo a los hallazgos de esta ETS:

Se recomienda *usar la enucleación prostática con LÁSER HOLMIUM (HoLEP) en el tratamiento de los pacientes con HPB grande (≥ 60 gr) que requieran manejo quirúrgico*, debido a que al compararla con PROSTATECTOMÍA ABIERTA, a pesar de no ser superior en el logro de los desenlaces críticos (CVRS, síntomas urinarios bajos, eventos adversos a mediano y largo plazo), reduce la frecuencia de transfusiones sanguíneas, la estancia hospitalaria y el tiempo de catéter vesical sin incrementar los eventos adversos graves asociados a la intervención. (Recomendación débil)

Esta revisión representa la posición del Comité de Evaluación de Tecnología Médica del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) a la cual se llegó tras una Revisión Sistemática y un análisis detenido de las pruebas o evidencias disponibles en la literatura médica, que responde a una pregunta específica y desde la perspectiva Hospitalaria, de esta institución.

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.

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 MS-DMD-162
Vigencia Mayo 2020

- 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. Sotelo Noguera R, Clavijo Rodríguez R. Open adenomectomy: Past, present and future. *Curr Opin Urol*. 2008;18:34-40
 16. Elshal AM, El-Nahas AR, Barakat TS, Elsaadany MM, El-Hefnawy AS. Transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia in the era of minimally invasive surgery: Perioperative outcomes of a contemporary series. *Arab journal of urology*. 2013;11:362-368
 17. Elshal AM, Mekkawy R, Laymon M, Barakat TS, Elsaadany MM, El-Assmy A, El-Nahas AR. Holmium laser enucleation of the prostate for treatment for large-sized benign prostate hyperplasia; is it a realistic endourologic alternative in developing country? *World J Urol*. 2016;34:399-405
 18. Jones P, Alzweri L, Rai BP, Somani BK, Bates C, Aboumarzouk OM. Holmium laser enucleation versus simple prostatectomy for treating large prostates: Results of a systematic review and meta-analysis. *Arab journal of urology*. 2016;14:50-58
 19. Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, Bua L, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: An inpatient cost analysis. *Urology*. 2006;68:302-306
 20. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, Cestari A, Briganti A, Mazzoccoli B, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *European urology*. 2006;50:563-568
 21. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm.: A randomized prospective trial of 120 patients. *The Journal of urology*. 2002;168:1465-1469
 22. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy: 18-month follow-up of a randomized trial. *Journal of endourology*. 2004;18:189-191
 23. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *European urology*. 2008;53:160-166

¹<http://www.gradeworkinggroup.org>